

Colección

# Acontecimientos Terapéuticos

Serie

## Psiquiatría y Neurología (III)

**Eficacia y Mecanismo de Acción de los Antiepilépticos en la Prevención de la Migraña**

University of California, San Francisco, EE.UU.

**El Diagnóstico y el Tratamiento de los Pacientes con Vértigo es Insatisfactorio**

Ludwig Maximilians-Universität München, Munich, Alemania

**El Tratamiento Adecuado de las Crisis Tónico Clónicas Generalizadas es Fundamental**

Hospices Civils de Lyon, Lyon, Francia

**Ventajas del Tratamiento Combinado en Pacientes con Manía Aguda**

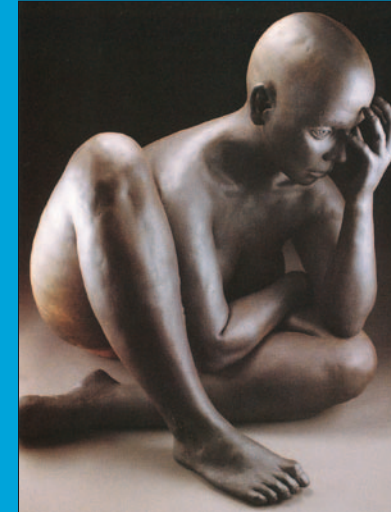
Kyoto University Graduate School of Medicine, Kioto, Japón

**La Comorbilidad entre el Trastorno Bipolar y el Trastorno Obsesivo Compulsivo debe Evaluarse en Profundidad**

University of Parma, Parma, Italia; Tufts Medical Center, Boston, EE.UU.

**Daño Hepático y Antidepresivos: una Revisión**

Hôpital Antoine Bécère, Clamart, Francia



Liz Bryant. «Bajo la superficie», cerámica, 58 x 64 x 69 cm, 2003.



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Antiepilépticos en la prevención de la migraña**

**Vértigo en el primer nivel de atención**

**Convulsiones tónico clónicas**

**Terapia de la manía aguda**

**Comorbilidad del trastorno obsesivo compulsivo**

**Hepatotoxicidad por antidepresivos**

# Eficacia y Mecanismo de Acción de los Antiepilépticos en la Prevención de la Migraña

*Resumen objetivo elaborado  
por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo*  
**Efficacy and Mechanism of Anticonvulsant Drugs in Migraine**

*de*  
**Hoffmann J, Akerman S, Goadsby P**

*integrantes de*  
University of California, San Francisco, EE.UU.

*El artículo original, compuesto por 11 páginas, fue editado por*  
**Expert Review of Clinical Pharmacology**  
7(2):191-201, 2014

***Dado el perfil neurológico de las migrañas, la administración de antiepilépticos puede resultar útil con el fin de prevenirlas, aunque no todas las drogas resultan eficaces.***

## Introducción y objetivos

La migraña es un trastorno neurológico prevalente, que genera incapacidad, con consecuencias socioeconómicas y psicológicas significativas; en consecuencia, es fundamental contar con estrategias terapéuticas eficaces para los pacientes migrañosos. En la actualidad existen drogas nuevas para el tratamiento agudo de la migraña, como el sumatriptán, con alta efectividad; en el caso de los fármacos que

neuronas nociceptivas trigeminovasculares ubicadas en la duramadre. Puede inferirse que el topiramato actúa sobre las proyecciones centrales y periféricas del sistema trigeminovascular. Por último, el topiramato parece ejercer un efecto sobre la depresión cortical propagada que resultaría en el bloqueo o la disminución de la gravedad del aura al administrarse en forma aguda o crónica.

## Valproato

## Lamotrigina

La lamotrigina no es eficaz para prevenir las migrañas, aunque podría disminuir el aura. De todos modos, es necesario contar con más estudios para obtener conclusiones definitivas al respecto. El principal mecanismo de acción de la lamotrigina sería la inhibición de la liberación de glutamato mediante el bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje. Hasta el momento no se cuenta con estudios suficientes sobre la acción de la lamotrigina sobre los mecanismos de nocicepción mediados por la activación de la vía trigeminovascular.

## Otros antiepilépticos

Los resultados obtenidos en diferentes estudios indicaron que el levetiracetam no resulta eficaz para la prevención de las migrañas. En cuanto a la oxcarbazepina, el clonazepam, la vigabatrina, la lacosamida y la acetazolamida, la información disponible es poco clara o indica que no son drogas eficaces. No se cuenta con estudios aleatorizados y controlados sobre el uso de pregabalina en pacientes con migrañas.

## Conclusión

Las drogas antiepilépticas son las más estudiadas para la prevención de las migrañas. Su administración puede resultar eficaz para disminuir la frecuencia y la gravedad de las crisis, aunque estos beneficios sólo se observan en una proporción de pacientes. Aun en sujetos que responden en forma adecuada, existen limitaciones vinculadas con la aparición de efectos adversos que suscitan la interrupción del

se usan con fines preventivos, en su mayoría tienen una indicación primaria diferente, pero demostraron eficacia en los casos de migrañas.

La fisiopatología de la migraña involucra el aumento de la actividad neuronal cortical y trigeminocervical durante el aura y el dolor, respectivamente, acompañado por la sensibilización neuronal que genera alodinia cutánea. Dado el perfil neurológico del trastorno, la administración de antiepilépticos puede resultar útil para la prevención y el tratamiento de las migrañas, aunque no todas las drogas resultan eficaces.

En el presente estudio se evaluó el empleo de antiepilépticos para el tratamiento de los pacientes con migrañas.

### Topiramato

El topiramato; actúa mediante la potenciación de las respuestas gabaérgicas al inhibir a los receptores glutamatérgicos AMPA/kainato y modular los canales iónicos de sodio y calcio dependientes de voltaje. Su eficacia se corroboró en diferentes estudios realizados en pacientes con migraña episódica y crónica. Se recomienda administrar topiramato durante 6 meses y extender el tratamiento hasta los 12 meses sólo si la interrupción se asocia con la desaparición de los beneficios terapéuticos.

Los datos disponibles indican que el topiramato inhibe las respuestas nociceptivas trigeminovasculares. También se halló que la droga inhibe la vasodilatación provocada por el óxido nítrico, pero no afecta en forma significativa la acción del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP [*calcitonin gene-related peptide*]). No obstante, se sugiere que el topiramato inhibe la liberación presináptica de CGRP y, de este modo, disminuye la vasodilatación. Otros autores observaron que el topiramato puede inhibir a las

El valproato resulta eficaz para la prevención de la migraña, aunque debe administrarse en dos o tres tomas diarias, lo cual disminuye el cumplimiento terapéutico. No obstante, en la actualidad se cuenta con una formulación de divalproato de sodio de liberación prolongada, cuya administración en una toma diaria resulta eficaz y segura. Debe considerarse que el valproato puede generar aumento ponderal a largo plazo. Es posible que el efecto del valproato en presencia de migraña se deba a su acción sobre el sistema gabaérgico. De hecho, se halló que el valproato de sodio actúa sobre los receptores GABA<sub>A</sub> y afecta al sistema trigeminovascular periférico. La droga también parece inhibir la transmisión nociceptiva al actuar sobre el sistema trigeminovascular central y las neuronas trigeminalámicas; como resultado parece evitarse las migrañas. Puede concluirse que el valproato modula la neurotransmisión nociceptiva y la hiperexcitabilidad cortical. Este efecto parece asociarse con la prevención de las migrañas.

### Gabapentín

Hasta el momento no se cuenta con información definitiva sobre la eficacia del gabapentín para prevenir las migrañas, aunque se sugiere que la droga no es de utilidad. Este fármaco es un análogo estructural del GABA, pero actúa mediante la unión a la subunidad alfa<sub>2</sub>delta de los canales de calcio dependientes de voltaje tipo L (VGCC [*voltage-gated calcium channels*]). Si bien la cantidad de estudios sobre el uso de gabapentín en pacientes con migraña es limitada, es posible que los VGCC tipo L modulen las neuronas nociceptivas trigeminovasculares a nivel de la duramadre. Además, la droga podría actuar sobre la corteza para inhibir la depresión cortical propagada, es decir, el correlato experimental del aura.

tratamiento. La prevalencia elevada de efectos adversos se relaciona con la acción inespecífica a nivel de los sistemas glutamatérgico y gabaérgico, que puede generar desde parestesias hasta depresión grave.

Aún no queda claro cuál es el mecanismo de acción que influye sobre el efecto terapéutico de los antiepilépticos en presencia de migraña. De acuerdo con los datos disponibles, existen más antiepilépticos ineficaces que eficaces en pacientes con migraña. La realización de estudios adicionales permitirá comprender mejor el mecanismo de acción relacionado con la eficacia de los antiepilépticos en pacientes con migraña. Asimismo, este conocimiento permitirá crear drogas nuevas, más específicas, para evitar las migrañas episódicas y crónicas. Por último, el tratamiento preventivo con antiepilépticos debe tener 6 meses de duración inicial y extenderse durante 12 meses o más si se observa empeoramiento al interrumpirlo.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145840](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145840)

# El Diagnóstico y el Tratamiento de los Pacientes con Vértigo es Insatisfactorio

*Resumen objetivo elaborado*

*por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo*

**Health Services Utilization of Patients with Vertigo in Primary Care:  
A Retrospective Cohort Study**

*de*

**Grill E, Strupp M, Müller M, Jahn K**

*integrantes de*

Ludwig Maximilians-Universität München, Munich, Alemania

*El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por*

**Journal of Neurology**

261(8):1492-1498, Ago 2014

***El vértigo genera síntomas que causan incapacidad, afectan el funcionamiento cotidiano y provoca un número considerable de consultas ambulatorias. Su presencia puede responder a enfermedades periféricas o centrales. Los datos disponibles indican que el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con vértigo es inadecuado.***

## Introducción y objetivos

Con frecuencia, el vértigo es provocado por enfermedades vestibulares periféricas, como el síndrome de Ménière (SM) y el vértigo posicional paroxístico benigno (VPPB). No obstante, también puede asociarse con la presencia de cuadros vestibulares centrales, como la enfermedad y la inflamación cerebrovascular que afectan el tronco encefálico y el cerebelo, y la migraña vestibular.

El diagnóstico se confirmó mediante evaluaciones clínicas neurológicas especializadas.

De ser necesario, se emplearon técnicas de diagnóstico por imágenes y se realizaron interconsultas con diferentes especialistas.

Los pacientes respondieron preguntas estandarizadas relacionadas con cuestiones diagnósticas y terapéuticas. Los datos de interés incluyeron la cantidad de consultas médicas

## Discusión y conclusión

Los resultados obtenidos permiten indicar que tanto el diagnóstico como el tratamiento de los pacientes con vértigo son insuficientes; esto se observó a pesar de la consulta en el ámbito de la atención primaria. Si bien se verificó el uso de electronistagmografía, los métodos más utilizados fueron los relacionados con el diagnóstico por imágenes; este resultado coincide con la tendencia general observada en diferentes ámbitos de la práctica clínica. Si bien es razonable el empleo de resonancia magnética o tomografía computarizada para descartar lesiones graves que generen vértigo y mareos, su empleo aislado no constituye una estrategia adecuada, ya que lo recomendable es realizar en primera instancia una evaluación neurológica y neurootológica. Es posible que el uso excesivo de técnicas de diagnóstico por imágenes responda a cuestiones legales. Puede concluirse que la evaluación de los pacientes con vértigo y mareos debe tener lugar mediante la historia clínica y el examen físico y, de ser necesario, complementarse con el diagnóstico por imágenes.

En coincidencia con lo hallado por otros autores, fue frecuente el fracaso de los tratamientos previos a la derivación al especialista en la población evaluada. El tratamiento farmacológico inespecífico fue la estrategia más utilizada en pacientes con VPPB, aunque las recomendaciones vigentes no coinciden con dicha conducta, al menos en el largo plazo. En cambio, la mayoría de los pacientes con SM recibió betahistina, droga recomendada en estos casos. También se informó el uso frecuente de medicamentos homeopáticos a pesar de la falta de fundamentos que sustente dicha indicación; esto podría deberse al intento por evitar las drogas químicas o a la falta de respuesta a los tratamientos convencionales.

Los pacientes ancianos fueron sometidos a menor cantidad de procedimientos diagnósticos y terapéuticos, en con-

El diagnóstico inadecuado de los trastornos vestibulares es frecuente en el ámbito de la atención primaria debido a las dificultades de los pacientes para describir los síntomas y a su asociación potencial con enfermedades diversas. Además, el uso de técnicas de diagnóstico por imágenes en pacientes con vértigo y mareos es excesivo, ya que en general el diagnóstico puede hacerse sobre la base de la historia clínica y el examen físico.

El tratamiento de los pacientes con vértigo depende de la enfermedad subyacente. En consecuencia, un diagnóstico incorrecto resultará en un tratamiento inadecuado y en la cronificación de la enfermedad vestibular. Además, los síntomas vertiginosos que no se diagnostican en forma correcta pueden generar vértigo somatomorfo o postural secundario. Más allá de lo antedicho, debe considerarse que la falta de diagnóstico oportuno aumenta los costos vinculados con las consultas médicas y los estudios diagnósticos.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la frecuencia y los determinantes de utilización de los servicios de salud en caso de vértigo o mareos antes de la derivación a un centro especializado de atención terciaria en trastornos del equilibrio.

Los autores prestaron atención especial al uso de estrategias diagnósticas y terapéuticas según la edad y el diagnóstico de los pacientes.

### Pacientes y métodos

El estudio fue retrospectivo y de cohorte, se llevó a cabo en pacientes de 18 años en adelante derivados a un centro de atención terciaria, especializado en vértigo y equilibrio, que habían sido evaluados en forma previa en un servicio de otorrinolaringología o neurología. Todos recibieron el diagnóstico de VPPB, SM, paroxismo vestibular, vestibulopatía bilateral, migraña vestibular o vértigo psicogénico en el centro de atención terciaria.

realizadas debido a la presencia de vértigo, las evaluaciones diagnósticas y los tratamientos recibidos.

### Resultados

Participaron 2 374 pacientes de una media de 55.3 años, en su mayoría de sexo femenino. El 19.7% de los pacientes recibió el diagnóstico de VPPB, el 12.7% presentó SM, el 5.8% paroxismo vestibular, el 7.2% vestibulopatía bilateral, el 14.1% migraña vestibular y el 40.6%, vértigo psicogénico. El 62% de los pacientes refirió más de 2 consultas médicas previas y aproximadamente la mitad había presentado vértigo durante 3 a 24 meses. El 82% de los participantes había sido evaluado mediante resonancia magnética o tomografía computarizada y electronistagmografía. Los pacientes sometidos a más procedimientos diagnósticos fueron aquellos con paroxismo vestibular, seguidos por los sujetos con vértigo psicogénico y migraña vestibular.

El tratamiento más frecuente fue el farmacológico (61%), seguido por la fisioterapia (41.3%). El 37.3% de los pacientes recibió medicación homeopática, en tanto que el 25.9% fue tratado con betahistina. El promedio de procedimientos diagnósticos instrumentales y de tratamientos por paciente fue 3.2 y 1.8, respectivamente. Los individuos de 70 años en adelante fueron sometidos a una cantidad significativamente inferior de procedimientos diagnósticos y recibieron menos tratamientos en comparación con los individuos más jóvenes. Además, en las mujeres se efectuó una cantidad significativamente mayor de procedimientos diagnósticos y de indicación de fármacos y una cantidad inferior de tratamientos diferentes en comparación con los hombres. Por último, los pacientes con VPPB y paroxismo vestibular recibieron una cantidad significativamente inferior de drogas, en tanto que los sujetos con vértigo psicogénico recibieron una cantidad significativamente mayor de tratamientos.

cordancia con lo hallado en estudios recientes. Este hallazgo resulta preocupante, ya que el vértigo y los mareos generalmente no son consecuencia del envejecimiento irreversible de los sistemas vestibular y sensorial. Otro hallazgo a destacar es la frecuencia elevada de empleo de drogas inadecuadas, como la benzodiazepinas y los antihistamínicos, en pacientes de 70 años en adelante.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores destacaron que los pacientes evaluados fueron aquellos derivados a centros de atención terciaria; por lo que la muestra podría representar una selección de casos difíciles de diagnosticar y tratar. En segundo lugar, la información fue recabada mediante la entrevista al paciente; por lo tanto, es posible que haya existido sesgo de recuerdo y subestimación de la magnitud real del problema.

Los investigadores concluyen que es necesario definir estrategias de entrenamiento sistemático de los profesionales con el fin de mejorar las habilidades neurootológicas, tanto en la atención primaria como en ámbitos más especializados en el tratamiento de los pacientes con vértigo y mareos. La realización de estudios adicionales permitirá conocer con mayor profundidad los obstáculos para lograr resultados diagnósticos y terapéuticos apropiados en esta población.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	<b>Código Respuesta Rápida</b> (Quick Response Code, QR)
Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. <a href="http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/145643">www.siicsalud.com/dato/resic.php/145643</a>	

# El Tratamiento Adecuado de las Crisis Tónico Clónicas Generalizadas es Fundamental

Resumen objetivo elaborado  
por el Comité de Redacción Científica de SIIIC sobre la base del artículo  
**Pharmacotherapy for Tonic-Clonic Seizures**

de  
**Rheims S, Ryvlin P**

integrantes de  
Hospices Civils de Lyon, Lyon, Francia

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por  
**Expert Opinion on Pharmacotherapy**  
15(10):1417-1426, Jul 2014

**Las crisis epilépticas, especialmente las crisis tónico clónicas generalizadas, se asocian con un riesgo significativo de complicaciones y aumentan la probabilidad de muerte súbita; en consecuencia, es fundamental administrar un tratamiento farmacológico adecuado a los pacientes que las presentan.**

## Introducción y objetivos

Las crisis epilépticas, en especial las crisis tónico clónicas generalizadas (CTCG), se asocian con un riesgo significativo de complicaciones. Según la información disponible, la presencia y la frecuencia de las CTCG determinan en cierta medida el riesgo de muerte súbita en pacientes epilépticos; en consecuencia, es fundamental contar con un tratamiento eficaz. Dado que en la actualidad no existen tratamientos eficaces para evitar la muerte súbita relacionada con la epilepsia, la prevención de las CTCG es de suma importancia.

Las CTCG pueden ser primarias (CTCGp) o secundarias (CTCGs) a crisis focales. Esta característica influye sobre la

La carbamazepina, la oxcarbazepina y la fenitoína no son fármacos recomendados para el tratamiento de los pacientes con CTCGp; más aún, se sugiere su empleo con precaución en estos casos debido a la posibilidad de agravamiento del cuadro clínico. No obstante, algunos pacientes con CTCGp pueden beneficiarse ante la administración de carbamazepina, oxcarbazepina o fenitoína. En caso de CTCGp resistentes al tratamiento, el agregado de lamotrigina, levotiracetam, topiramato o zonisamida al esquema terapéutico resulta útil, en tanto que no se recomienda la administración de gabapentín.

que permitan conocer la eficacia relativa de las DAE tanto en sujetos con CTCGp como en aquellos con CTCGs.

Si bien el tratamiento de los pacientes con CTCG debe definirse en concordancia con la información disponible acerca de la eficacia de las diferentes DAE, existen cuestiones adicionales que merecen ser consideradas. En primer lugar, las opciones para evitar la aparición de CTCGp son limitadas; esto se debe a que, además de no existir DAE numerosas para administrar en presencia de CTCGp, algunos de los fármacos disponibles pueden agravar el cuadro clínico.

En pacientes con epilepsia generalizada idiopática se recomienda evitar el empleo de drogas que actúan mediante el bloqueo de los canales de sodio, con excepción de la lamotrigina; esto también incluye a los pacientes con CTCGp. Sin embargo, debe recordarse que la lamotrigina puede agravar el cuadro clínico en pacientes con crisis mioclónicas, en tanto que no resulta eficaz en presencia de crisis de ausencia. Por lo tanto, no es aconsejable administrar lamotrigina para el tratamiento de los pacientes con CTCGp asociadas con otros tipos de crisis. En la actualidad se evalúa el empleo de pregabalina para tratar a los pacientes con CTCGp. No obstante, la falta de eficacia del gabapentín en sujetos con CTCGp o crisis de ausencia permite sugerir que las DAE que actúan sobre la subunidad- $\alpha 2$  de los canales de calcio no resultan útiles en presencia de epilepsia generalizada idiopática.

El ácido valproico parece la DAE más eficaz en pacientes con epilepsia generalizada idiopática; de hecho, los resultados de los estudios disponibles indican que la droga ejerce ventajas en comparación con la lamotrigina o el topiramato. En consecuencia, es posible que el ácido valproico también sea superior frente al levotiracetam.

Es necesario contar con más estudios sobre este tema que incluyan a la zonisamida, ya que los datos disponibles

eficacia del tratamiento con drogas antiepilépticas (DAE). De hecho, algunas DAE son útiles para el tratamiento de las CTCGs, pero agravan las CTCGp. Se recomienda que los pacientes con CTCGp reciban DAE de amplio espectro, en tanto que los sujetos con CTCGs pueden ser tratados con DAE con diferentes espectros de acción.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la información disponible sobre el tratamiento de los pacientes con CTCG.

### Farmacoterapia de los pacientes con CTCGp

Las drogas clásicas, cuya administración resultó eficaz en pacientes con CTCGp, incluyen el ácido valproico, la lamotrigina, el topiramato, la zonizamida y el levetiracetam. En cuanto al resto de las DAE, no existen estudios suficientes que permitan recomendarlas en presencia de CTCGp. No obstante, la información disponible sobre las drogas recomendadas es escasa y los estudios al respecto presentan limitaciones. Además, no se cuenta con trabajos de comparación directa que permitan conocer la eficacia relativa de los fármacos.

Tanto el ácido valproico como la lamotrigina y el topiramato pueden emplearse para iniciar el tratamiento de los pacientes con CTCGp. Según los resultados obtenidos en un estudio realizado en pacientes con epilepsia generalizada, el ácido valproico resulta superior en comparación con la lamotrigina y el topiramato al evaluar el tiempo transcurrido hasta el fracaso del tratamiento. Además, el ácido valproico fue superior en comparación con la lamotrigina en términos del tiempo transcurrido hasta lograr una remisión de 12 meses de duración. Dichos resultados coincidieron con lo hallado en otros estudios.

### Farmacoterapia de los pacientes con CTCGs

Las DAE eficaces en presencia de epilepsia focal, al ser administradas como monoterapia o para complementar el tratamiento con otras DAE en caso de resistencia terapéutica, también son de utilidad para la prevención de las CTCGs. Según los datos disponibles, dichas DAE tienen una eficacia equivalente en pacientes con crisis parciales, simples o complejas, y con CTCGs. No obstante, la información disponible al respecto es limitada. En consecuencia, la evaluación de la eficacia relativa de las DAE en presencia de CTCGs es dificultosa, debido a la falta de estudios adecuados al respecto. Además, los metanálisis disponibles sobre el tema no arrojaron conclusiones fiables, aunque no fueron diseñados para valorar en forma específica los efectos de las DAE en presencia de CTCGs. Es necesario contar con estudios apropiados que permitan valorar este tema en forma específica.

### Discusión y conclusión

La prevención de las CTCG es fundamental debido a las complicaciones potenciales que existen tanto en pacientes con epilepsia parcial como en aquellos con epilepsia generalizada idiopática. En presencia de CTCGp, los datos disponibles permiten indicar la utilidad del tratamiento con ácido valproico, levetiracetam, lamotrigina y topiramato. Por el contrario, el gabapentín no resulta beneficioso en dichos pacientes, en tanto que la carbamazepina y la fenitoína pueden agravar el cuadro clínico en ciertos casos. En cuanto al tratamiento de los pacientes con CTCGs, se recomienda el empleo de cualquiera de las DAE autorizadas en presencia de crisis parciales, con generalización secundaria o sin ella. Según los investigadores, es necesario contar con estudios

sobre el empleo de esta droga en pacientes con CTCGp son muy escasos. De todos modos, el tratamiento de los individuos con epilepsia no depende únicamente del perfil de eficacia de las DAE, sino que hay otras cuestiones que deben considerarse. Por ejemplo, es importante tener en cuenta el perfil de tolerabilidad de las drogas y adecuar la elección a las características clínicas de los pacientes.

Según los expertos, hasta el momento no existe información que indique la ventaja de administrar determinadas DAE con el fin de evitar la aparición de CTCGs. No obstante, esto parece deberse a las limitaciones que presentan los estudios clínicos aleatorizados y controlados existentes. Lo antedicho indica la importancia de diseñar estudios que permitan valorar en forma apropiada el tratamiento de los pacientes epilépticos, especialmente de aquellos con riesgo elevado de complicaciones vinculadas con la presencia de las crisis o con comorbilidades clínicas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145839](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145839)

# Ventajas del Tratamiento Combinado en Pacientes con Manía Aguda

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

## Mood Stabilizers and Antipsychotics for Acute Mania: A Systematic Review and Meta-Analysis of Combination/Augmentation Therapy versus Monotherapy

de

Ogawa Y, Tajika A, Furukawa T y colaboradores

integrantes de

Kyoto University Graduate School of Medicine, Kioto, Japón

El artículo original, compuesto por 15 páginas, fue editado por

**CNS Drugs**

28(11):989-1003, Nov 2014

**En la actualidad se cuenta con numerosas opciones farmacológicas para el tratamiento de los pacientes con trastorno bipolar, que incluyen a los estabilizadores del estado de ánimo y los antipsicóticos.**

### Introducción y objetivos

Los pacientes con trastorno bipolar (TBP) presentan episodios recurrentes de manía y depresión que afectan su funcionamiento y calidad de vida. Existen numerosas opciones farmacológicas para el tratamiento de los pacientes con TBP que incluyen estabilizadores del estado de ánimo (EEA) y antipsicóticos. En caso de manía aguda, el tratamiento de primera línea consiste en la administración de un EEA, un antipsicótico u otra droga. Los pacientes con cuadros más graves o que no responden a la monoterapia pueden recibir tratamiento combinado. Los autores compararon el empleo combinado de un EEA y un antipsicótico frente a la monoterapia con cualquiera de las drogas en términos de eficacia relativa y efectos adversos.

frente a la monoterapia antipsicótica. La media de edad de los participantes de los estudios fue menor de 43 años. La mayoría de ellos ya había recibido tratamiento con EEA antes del inicio de los trabajos.

La combinación de un EEA y un antipsicótico fue más eficaz que la monoterapia con un EEA al evaluar el cambio de puntaje de las escalas de evaluación de la manía, la respuesta y la remisión. La mejoría del puntaje de la YMRS, asociada con la administración de tratamiento combinado con haloperidol, asenapina, olanzapina, quetiapina o risperidona, fue significativamente superior a la monoterapia con un EEA. La eficacia del tratamiento combinado también fue superior en cuanto a la evaluación del cambio del puntaje de las escalas de depresión. Además, los esquemas terapéuticos que incluyeron la combinación de la olanzapina y un EEA fueron significativa-

mente superior a la combinación de litio y quetiapina al evaluar la modificación del nivel de depresión. El tratamiento combinado no difirió frente a la monoterapia en términos de abandono de los estudios. La combinación de litio con quetiapina aumentó la frecuencia de temblor y somnolencia, en tanto que no se observó una asociación entre la combinación de drogas y la incidencia de depresión, síntomas extrapiramidales o aumento ponderal.

### Discusión y conclusiones

Los resultados obtenidos permiten indicar que la combinación de un EEA y un antipsicótico es más eficaz que la monoterapia con cualquiera de las drogas en términos de disminución de la gravedad de la manía, respuesta y remisión a las 3 semanas de seguimiento. No se observaron diferencias entre el tratamiento combinado y la monoterapia al evaluar el abandono de los estudios debido a la aparición de eventos adversos o al considerar todos los motivos de interrupción. Los hallazgos mencionados coinciden con lo informado en un metanálisis realizado con anterioridad; en cambio, otros autores informaron que el tratamiento combinado disminuye los índices de abandono terapéutico. La combinación de un antipsicótico con un EEA resultó más eficaz para disminuir la gravedad de la manía luego de una semana de seguimiento en comparación con la monoterapia. Asimismo, el tratamiento combinado fue más eficaz que la monoterapia con un EEA para disminuir los síntomas depresivos durante los episodios maníacos. En cambio, otros autores informaron que el tratamiento farmacológico destinado a reducir el nivel de manía puede generar un viraje hacia la depresión.

No se observaron diferencias significativas entre los antipsicóticos en términos de eficacia; en cambio, las drogas difirieron entre sí en cuanto a la aceptabilidad del tratamiento. Por ejemplo, el agregado de risperidona o quetiapina al tratamiento con un EEA disminuyó el abandono de los estudios en forma significativa, en tanto que el agregado de ziprasidona tuvo el efecto opuesto. Los autores destacaron que tanto la risperidona como la quetiapina figuran entre



## Métodos

Se llevó a cabo una búsqueda de estudios clínicos, aleatorizados y a doble ciego que compararan la combinación de un EEA con un antipsicótico frente a la monoterapia con cualquiera de ambos tipos de drogas en pacientes que cursaban un episodio de manía aguda. Las bases de datos consultadas incluyeron el *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), Medline, PsycINFO y Scopus, entre otras.

Los EEA evaluados fueron el litio, el valproato y la carbamazepina. Los antipsicóticos incluyeron la amisulpirida, el aripiprazol, la asenapina, la clorpromazina, la clozapina, el flupentixol, la flufenazina, el haloperidol, la levomepromazina y la olanzapina. También se evaluaron la paliperidona, la quetiapina, la risperidona, la sulpirida, la ziprasidona, la zotepina y el zuclopentixol. El tratamiento agudo se definió ante la administración de las drogas durante un período de 2 a 6 semanas. Sólo se incluyeron los estudios realizados en pacientes de ambos sexos, de 18 años en adelante, que cursaban episodios maníacos o mixtos, con características psicóticas o sin ellas, en el contexto de un TBP o un trastorno esquizoafectivo.

Los parámetros principales de evaluación incluyeron el cambio medio del puntaje de escalas para la valoración de la manía, como la *Young Mania Rating Scale* (YMRS), y el abandono del tratamiento sin importar el motivo. En segundo lugar, se evaluó la respuesta al tratamiento en términos de disminución de los síntomas de manía, la remisión y el cambio del puntaje de las escalas de evaluación. También se analizó la mejoría de la depresión de acuerdo con el resultado de la aplicación de escalas como la *Hamilton Depression Rating Scale* o la *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*. El abandono del tratamiento se analizó según su asociación con la aparición de efectos adversos o con la falta de eficacia de las drogas.

## Resultados

El análisis incluyó 19 estudios clínicos, aleatorizados y controlados, realizados en 4 250 pacientes. En 14 de los trabajos se comparó la combinación de un EEA y un antipsicótico frente a la monoterapia con un EEA, en tanto que en los ensayos restantes se contrastó el tratamiento combinado

mente más eficaces que la monoterapia con un EEA.

No se observaron diferencias significativas entre el tratamiento combinado y la monoterapia con un EEA en términos de abandono terapéutico, sin importar el motivo de este último. El tratamiento combinado con quetiapina y risperidona se asoció con una ventaja significativa en comparación con la monoterapia en cuanto al abandono del tratamiento. En cambio, la combinación de ziprasidona con un EEA presentó desventajas en comparación con la monoterapia al considerar la frecuencia de interrupción del tratamiento. No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos al evaluar la suspensión de la terapia vinculada con la aparición de eventos adversos. Dicha interrupción fue más frecuente entre los pacientes que recibieron tratamiento combinado con paliperidona y ziprasidona que en aquellos tratados con monoterapia. El abandono del tratamiento vinculado con la falta de eficacia fue más frecuente entre los pacientes que recibieron monoterapia.

El tratamiento combinado provocó significativamente más eventos adversos que la monoterapia. La combinación de drogas aumentó en forma notoria la frecuencia de somnolencia y aumento ponderal, sin diferencias significativas según el antipsicótico considerado. En cuanto a la aparición de síntomas extrapiramidales, el haloperidol y el aripiprazol fueron los antipsicóticos más desfavorables en comparación con la monoterapia con un EEA. No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos al evaluar el temblor y la depresión. Tampoco se observaron diferencias significativas entre los EEA al evaluar el cambio del puntaje de las escalas.

El tratamiento combinado con litio fue más eficaz que la monoterapia antipsicótica al evaluar el cambio medio del puntaje correspondiente a la manía. La combinación de valproato con un antipsicótico también resultó más eficaz que la monoterapia antipsicótica. Tanto el litio como el valproato, en combinación con un antipsicótico, fueron superiores frente a la monoterapia antipsicótica en términos de respuesta y remisión. No se observaron diferencias significativas entre la combinación de litio y haloperidol y la monoterapia con haloperidol en términos de las escalas de manía. No se hallaron diferencias significativas entre la monoterapia con

las cinco drogas antipsicóticas que brindaron ventajas al ser combinadas con los EEA en comparación con la monoterapia. El tratamiento combinado generó más eventos adversos que la monoterapia.

Entre las limitaciones del presente análisis, los autores mencionaron que la mayoría de los pacientes incluidos en la primera comparación efectuada tenía antecedentes de tratamiento con un EEA; en cambio, más del 70% de los sujetos incluidos en la segunda comparación realizada no tenía antecedente de tratamiento farmacológico o había sido sometido a un período de depuración farmacológica antes de iniciar el nuevo tratamiento. También, la mayoría de los estudios incluidos fue patrocinada por compañías farmacéuticas, lo cual introduce un sesgo potencial a favor del producto patrocinado. Finalmente, no fue posible efectuar un metanálisis por cuestiones metodológicas. El tratamiento combinado con un EEA y un antipsicótico es más eficaz y aceptable que la monoterapia con cualquiera de las drogas para el tratamiento de los pacientes con manía aguda; no obstante, puede asociarse con un nivel mayor de eventos adversos, especialmente somnolencia. Los distintos antipsicóticos, además, producen diferentes eventos adversos; por ejemplo, el haloperidol se asocia con mayor frecuencia de síntomas extrapiramidales. El agregado de risperidona o quetiapina a un EEA mejoró la eficacia terapéutica y redujo la tasa de abandono. Estos factores deben tenerse en cuenta al elegir el tratamiento en cada caso particular.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145841](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145841)

# La Comorbilidad entre el Trastorno Bipolar y el Trastorno Obsesivo Compulsivo debe Evaluarse en Profundidad

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

## Diagnostic Validity of Comorbid Bipolar Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder: A Systematic Review

de

Amerio A, Odone A, Liapis CC, Ghaemi S

integrantes de

University of Parma, Parma, Italia; Tufts Medical Center, Boston, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 16 páginas, fue editado por

Acta Psychiatrica Scandinavica

129(5):343-358, May 2014

**De acuerdo con la información disponible, la mayoría de los casos de comorbilidad entre el trastorno bipolar y el trastorno obsesivo compulsivo se corresponde con cuadros de bipolaridad acompañados por síntomas obsesivos compulsivos en forma secundaria.**

### Introducción y objetivos

Se estima que aproximadamente el 50% de los pacientes con trastorno bipolar (TBP) presenta alguna comorbilidad. Entre las comorbilidades más difíciles de tratar se destaca el trastorno obsesivo compulsivo (TOC), observado en el 21% de los casos. Esta frecuencia es significativamente más elevada que la población general y en pacientes con depresión unipolar.

La evaluación de la independencia entre los síntomas de TOC y el TBP resulta importante debido a sus consecuencias nosológicas y clínicas. En el primer caso, es importante discernir si se trata de síntomas pertenecientes al mismo cuadro clínico o de la comorbilidad real entre dos enfermedades. Desde el punto de vista clínico, debe evaluarse qué tratamiento administrar, ya que las drogas empleadas en presencia de una de las enfermedades pueden empeorar el cuadro comórbido.

La presente revisión sistemática se llevó a cabo con el obje-

to a lo largo de la vida del 6% al 10% en adultos y del 5% en niños y adolescentes. En otra investigación, las cifras fueron del 53.3% en relación con el TBP en general y del 30% en relación con el TBP tipo II. En los estudios efectuados con pacientes hospitalizados, la prevalencia osciló entre el 7% y el 55.8%. Al considerar únicamente los trabajos realizados en más de 250 pacientes, el rango de prevalencia se redujo a entre 11% y 15.7%. En niños y adolescentes, la prevalencia fue del 1.8% al 35.8%. En algunos estudios se evaluó la fenomenología de la comorbilidad entre el TBP y el TOC. En la mayoría de los casos, las obsesiones y las compulsiones se evaluaron mediante la *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale*. Sus resultados no brindaron información definitiva sobre una mayor gravedad del TOC en presencia de comorbilidad con el TBP. No obstante, la comorbilidad se asoció con un nivel menor de conciencia de la enfermedad y se manifestó

al tratamiento en comparación con lo hallado en ausencia de comorbilidad. Por último, en un trabajo se informó que la frecuencia de tratamiento con múltiples fármacos es mayor que con la monoterapia con ISRS en niños y adolescentes con TOC-TBP, quienes además presentan índices elevados de falta de respuesta al tratamiento.

### Discusión y conclusión

De acuerdo con la información disponible, la mayoría de los casos de comorbilidad entre el TBP y el TOC se corresponde con cuadros de TBP acompañados por síntomas de TOC en forma secundaria. La consideración de otros indicadores diagnósticos arrojó datos heterogéneos que señalan el aumento de la gravedad del cuadro clínico o de la disfunción en pacientes con TOC-TBP, pero no se asocian con un nivel elevado de validez nosológica. Dichos hallazgos se encuentran influenciados por la calidad de los estudios.

La evaluación del curso de la enfermedad permitió apreciar que, entre el 50% y 75% de los casos, el TOC es secundario al TBP y se presenta con la aparición de episodios de alteración del estado de ánimo. En cambio, una minoría de los casos de comorbilidad con el TOC no tiene características episódicas sino que se corresponde con un cuadro de TOC independiente del TBP. Los síntomas de TOC en pacientes con TBP aparecen más frecuentemente durante los episodios de depresión y remiten durante los episodios de manía o hipomanía. También se halló que los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina provocan más episodios maníacos o hipomaníacos en pacientes con TBP-TOC que en sujetos sin comorbilidad. De acuerdo con lo antedicho, el tratamiento de los pacientes con TBP que presentan síntomas de TOC no debería incluir la administración de antidepresivos, ya que podría empeorar el cuadro clínico.

Los resultados obtenidos pueden analizarse según el concepto de jerarquía diagnóstica en psiquiatría. En contraposición con el sistema propuesto en el DSM, el modelo jerárquico no incluye el diagnóstico aislado de cuadros de ansiedad cuando se presentan en comorbilidad con trastornos del estado de ánimo. Por ejemplo, el TOC no se diagnostica a menos que se descarte el TBP. Si se toma el abordaje jerárquico, los pacientes con TOC deben ser evaluados con el fin

tivo de evaluar la validez nosológica de la comorbilidad entre el TBP y el TOC (TBP-TOC) y elaborar recomendaciones para el tratamiento de los pacientes que tienen dicho cuadro clínico.

## Métodos

Los autores efectuaron una búsqueda sistemática de estudios en las bases de datos Medline, Embase, PsycINFO y *Cochrane Library*, entre otras. Los estudios incluidos habían sido realizados en pacientes con TBP y TOC, de ambos sexos, mayores de 6 años, internados o residentes en la comunidad. Los parámetros principales de evaluación incluyeron los índices de comorbilidad de TBP-TOC y la presencia de criterios específicos de validación para dicha comorbilidad (aspectos fenomenológicos, hereditarios, vinculados con el curso de la enfermedad, marcadores biológicos y respuesta al tratamiento).

## Resultados

Se incluyeron 64 estudios: 23 fueron transversales, 35 fueron de casos y controles, 5 fueron prospectivos y uno fue clínico. El 11% de los estudios fueron poblacionales y el resto se hicieron en pacientes hospitalizados; cinco se hicieron en enfermos en remisión. Además, 10 trabajos se efectuaron en niños y adolescentes. Las poblaciones evaluadas variaron entre 15 y 1 416 individuos. En todos los casos, el diagnóstico de TBP y TOC se realizó de acuerdo con los criterios incluidos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) mediante la aplicación de escalas validadas.

Los índices de comorbilidad entre el TBP y el TOC se evaluaron en 47 estudios. La presencia de TOC comórbido en pacientes con TBP varió entre el 11.1% y 21%. En poblaciones hospitalizadas, dicha prevalencia fue del 1.8% al 35%. El rango de prevalencia disminuyó al considerar únicamente los estudios realizados en más de 250 pacientes, del 3% al 13.6%. Además, la comorbilidad con el TBP tipo I alcanzó una prevalencia del 15%, en tanto que con el TBP tipo II fue del 12.6%. La evaluación de la comorbilidad en los pacientes en remisión arrojó un índice de prevalencia del 35% y 38.6%, según se considere el TBP en general o el TBP tipo I, respectivamente. Entre los pacientes prepuberales y adolescentes, la prevalencia de comorbilidad fue del 20.7% al 46.9%.

En cuanto a la comorbilidad del TBP en pacientes con TOC, en dos estudios poblacionales se describió una prevalencia

principalmente durante los episodios mixtos. También se halló una asociación positiva entre la comorbilidad de TBP-TOC y las obsesiones sexuales, de simetría, agresividad, religiosidad, contaminación y acopio. En cuanto a las compulsiones, la comorbilidad se asoció con índices elevados de orden, control y chequeo, rituales de repetición, lentitud patológica, limpieza, conteo y reaseguro. En algunos estudios se informó que el inicio del TOC generalmente coincide con el primer episodio de alteración del estado de ánimo. No obstante, otros autores indicaron que la mayoría de los pacientes con TBP-TOC presenta, en primer lugar, el cuadro de TOC. El curso episódico del TOC parece más frecuente en pacientes con TBP-TOC que en ausencia de comorbilidad, aunque en un estudio se verificó un curso crónico de TOC en pacientes con comorbilidad. Ésta coincidió con una mayor disminución de la calidad de vida y del funcionamiento en comparación con lo observado en pacientes con cuadros puros de TOC o TBP. La tendencia suicida y la probabilidad de hospitalización y abuso de sustancias aumentaron en presencia de TOC-TBP.

En coincidencia con lo registrado en estudios anteriores, la comorbilidad de TOC-TBP se asoció con una probabilidad superior de padecer otras enfermedades, como el trastorno de pánico, los trastornos de la alimentación y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. También aumentó la comorbilidad con los trastornos de la personalidad. La información disponible sobre los antecedentes familiares de los pacientes con TOC-TBP es heterogénea y limitada. En cuanto a los marcadores biológicos, un estudio estadounidense encontró, mediante tomografías por emisión de positrones, una mayor captación de un radioligando relacionado con serotonina (5HTT) en los pacientes con TOC-TBP a nivel de la ínsula, la corteza cingular posterior y anterior subcingular y la corteza cingulada dorsal. En una investigación se informó un aumento del índice de viraje maníaco en pacientes con TOC-TBP tratados con clomipramina o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en comparación con lo observado en ausencia de comorbilidad. La administración de estabilizadores del estado de ánimo resultó favorable para disminuir la frecuencia de manía en pacientes con TOC-TBP. En algunos casos, también se requirió el empleo de antipsicóticos atípicos. En ciertos estudios se informó que la comorbilidad entre el TOC y el TBP se asocia con la disminución significativa de la probabilidad de respuesta

de detectar antecedentes familiares de trastornos del estado de ánimo y otros indicadores de bipolaridad. Si los síntomas de TOC resultan ser secundarios al TBP, es posible que la administración de estabilizadores del estado de ánimo resulte adecuada. No obstante, algunos pacientes pueden requerir el agregado de dosis bajas de antidepresivos. En este caso, es fundamental la evaluación periódica del cuadro clínico con el fin de detectar la aparición de síntomas de manía o cuadros mixtos. Otra opción terapéutica a considerar incluye la administración de antipsicóticos atípicos. De todos modos, es necesario contar con más estudios sobre el tratamiento de los pacientes con TBP-TOC.

Es posible que los episodios depresivos observados en presencia de TOC sean secundarios a la falta de respuesta al tratamiento; aun así, esto no explica la presencia de TOC en pacientes con cuadros de manía. Es posible que la presencia de síntomas de TOC durante los episodios de alteración del estado de ánimo se relacione con el trastorno del estado de ánimo en curso y no con la aparición intermitente de síntomas de TOC.

Los autores definieron la comorbilidad de acuerdo con el criterio de Feinstein, es decir, la presencia simultánea de cuadros clínicos diferentes e independientes con mayor frecuencia que lo esperado por azar. En cambio, en el DSM se señala la coincidencia de criterios clínicos correspondientes a diferentes diagnósticos, es decir, la comorbilidad puede concebirse en distintos sentidos. Si se consideran los criterios incluidos en el DSM, no queda claro si la definición de más de un diagnóstico refleja la presencia de enfermedades diferentes o de distintas manifestaciones clínicas de una misma afección.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. <a href="http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/145741">www.siicsalud.com/dato/resic.php/145741</a>

# Daño Hepático y Antidepresivos: una Revisión

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

**Antidepressant-Induced Liver Injury: A Review for Clinicians**

de

**Voican C, Corruble E, Neveau S, Perlemuter G**

integrantes de

Hôpital Antoine Béclère, Clamart, Francia

El artículo original, compuesto por 12 páginas, fue editado por

**American Journal of Psychiatry**

171(4):404-415, Abr 2014

***Si bien el daño hepático no es frecuente ante la administración de antidepresivos, en ciertos casos puede ser irreversible. Debido a la ausencia de estrategias preventivas, la detección temprana del cuadro clínico y la interrupción oportuna del tratamiento resultan fundamentales.***

## Introducción y objetivos

El daño hepático inducido por drogas (DHID) es una de las causas más frecuentes de daño hepático cuya importancia aumenta a medida que lo hace la disponibilidad y la prescripción de los fármacos. En general, los primeros casos de DHID se observan una vez iniciada la comercialización del producto, y no siempre son informados, lo cual resulta en una subestimación de la magnitud real del problema. El DHID puede ser hepatocelular, colestático o mixto. En el primer caso se observa aumento del nivel de alanina aminotransferasa (ALT), acompañado por una modificación mínima o nula del nivel de fosfatasa alcalina (ALP). El aumento del nivel sérico de bilirrubina tiene lugar en los casos más graves. El daño hepático colestático se asocia con el aumento del nivel de ALP, en tanto que el incremento del nivel de ALT es leve y la bilirrubina también puede estar aumentada. Finalmente, los casos de daño mixto se acompañan por el aumento de los niveles de ALT y ALP.

El DHID generalmente es idiosincrático, independiente de la dosis, impredecible y tiene lugar como consecuencia de mecanismos inmunológicos o metabólicos. No obstante, también existen casos de DHID intrínseco, vinculado con la acu-

Hasta el momento no se cuenta con información suficiente sobre los factores de riesgo de daño hepático inducido por antidepresivos. Es posible que la administración simultánea de más de una droga, metabolizada por la misma isoenzima del sistema enzimático citocromo P450 (CYP450), aumente dicho riesgo. Este sistema está involucrado en las reacciones oxidativas de fase I y ciertos antidepresivos pueden aumentar o disminuir su actividad y afectar el riesgo de hepatotoxicidad. Debido al aumento de la frecuencia de los tratamientos con múltiples fármacos en presencia de depresión, resulta importante considerar la posibilidad de hepatotoxicidad por interacciones medicamentosas.

En general, el daño hepático inducido por los antidepresivos es considerado independiente de la dosis. No obstante, se observaron casos de hepatotoxicidad asociada con el escalamiento de la dosis de duloxetina, nefazodona, mianserina y sertralina. Si bien las reacciones idiosincráticas generalmente son independientes de la dosis, se observó un aumento de la frecuencia de DHID ante el empleo de dosis diarias mayores o iguales a 50 mg. También se informó una asociación entre el riesgo de toxicidad hepática y el nivel de

antidepresivos, como la fenelzina, la imipramina, la amitriptilina, la venlafaxina, la duloxetina, la sertralina y el bupropión. En presencia de un patrón de daño hepatocelular con ictericia, el índice de mortalidad es de al menos el 10%. También, tanto las mujeres como los pacientes con hepatopatía crónica estable presentan las formas más graves de DHID.

## Discusión y conclusión

La hepatotoxicidad inducida por antidepresivos no se estudió en profundidad, aunque puede poner en riesgo la vida de los pacientes. De acuerdo con la información disponible, todos los antidepresivos pueden ser tóxicos a nivel hepático, aunque no se cuenta con datos concluyentes sobre la prevalencia y la gravedad del daño. Los antidepresivos que generan un DHID más acentuado serían los IMAO, los agentes tricíclicos y tetracíclicos, la nefazodona, el bupropión, la duloxetina y la agomelatina. La administración de citalopram, escitalopram, paroxetina y fluvoxamina se asoció con riesgo bajo de DHID. En la mayoría de los casos, el daño hepático tiene lugar luego de varios días a 6 meses del inicio del tratamiento. Algunos pacientes pueden presentar cuadros que ponen en riesgo la vida, como el daño hepático fulminante. Además, es posible que exista toxicidad hepática cruzada entre los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos y los ISRS.

La detección del DHID resulta difícil durante la etapa previa a la comercialización de los antidepresivos debido a que la cantidad de pacientes que recibe el tratamiento es limitada, al igual que la duración de éste. En consecuencia, la *Food and Drug Administration* propuso la consideración de indicadores de potencial de DHID grave, los que incluyen el aumento del nivel de aminotransferasas y bilirrubina. La administración de los antidepresivos más nuevos, como la agomelatina, debe acompañarse por la evaluación periódica de la función hepática.

Tanto la edad como el tratamiento con múltiples fármacos son factores de riesgo de DHID que deben considerarse antes de prescribir antidepresivos. Los antidepresivos con más riesgo de provocar hepatotoxicidad tienen que emplearse con precaución, tanto en ancianos como en pacientes que reciben otras drogas, consumen sustancias o presentan daño hepático crónico, ya que estos cuadros aumentan el riesgo de DHID grave. La prescripción de las mínimas dosis eficaces de los antidepresivos se recomienda con el fin de

mulación del fármaco, dependiente de la dosis y predecible; estos últimos se observan durante la realización de estudios clínicos y preclínicos y provocan el retiro temprano del fármaco en estudio. El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la información clínica disponible sobre el daño hepático inducido por antidepresivos y elaborar recomendaciones para la práctica clínica.

## Métodos

Los autores realizaron una búsqueda de estudios en la base de datos PubMed, entre otras fuentes. La búsqueda resultó en la selección de 158 artículos, principalmente correspondientes a informes de casos; en consecuencia, resultó complicado obtener conclusiones sobre la prevalencia y la gravedad del daño hepático inducido por los antidepresivos. En esta revisión, la posibilidad de DHID se analizó para cada antidepresivo sobre la base de cinco criterios: cantidad total de casos publicados de daño hepático inducido por antidepresivos, cantidad de casos graves publicados que derivaron en muerte o trasplante, alteraciones significativas de las pruebas de función hepática en estudios clínicos, existencia de estudios con casos de daño hepático inducido por antidepresivos y hepatotoxicidad demostrada en estudios experimentales.

## Resultados

La disfunción hepática leve y asintomática se observa en el 0.5% al 1% de los pacientes tratados con antidepresivos de segunda generación, es decir, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS). Dicho porcentaje puede alcanzar el 3% con la administración de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos. Los estudios clínicos disponibles sobre el daño hepático inducido por antidepresivos incluyeron pacientes tratados con duloxetina, venlafaxina y agomelatina. En cuanto al resto de los antidepresivos, la información se obtuvo de datos empíricos o aportados por el fabricante. Según las estimaciones realizadas, la incidencia de DHID es de 4 cada 100 000 pacientes-años ante el tratamiento con antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos. La incidencia de hepatotoxicidad inducida por antidepresivos que requiere la internación de los pacientes sería de 1.28 a 4 casos cada 100 000 pacientes-años, en tanto que la administración de nefazodona se asoció con una incidencia de 29 casos cada 100 000 pacientes-años.

lipofilia de las drogas. La hepatopatía preexistente no suele considerarse un factor de riesgo de daño hepático inducido por antidepresivos, salvo en el caso de la duloxetina. Asimismo, se sugirió evitar el empleo de agomelatina en pacientes con hepatopatía preexistente.

La presentación clínica asociada con el daño hepático inducido por antidepresivos es heterogénea y puede caracterizarse por el aumento del nivel de enzimas hepáticas o por la presencia de síntomas inespecíficos o específicos. No obstante, la mayoría de los pacientes presenta cuadros asintomáticos que sólo pueden diagnosticarse ante la evaluación del nivel de ALT. Debe considerarse que dichos niveles presentan una variación interindividual, con lo cual su aumento debe ser interpretado con precaución. El daño hepático provocado por los antidepresivos puede ser metabólico o inmunológico. Ante la presencia de un síndrome de hipersensibilidad y un período de latencia breve (1 a 6 semanas), es posible que el mecanismo sea inmunológico. Por el contrario, la ausencia de un síndrome de hipersensibilidad y el período de latencia prolongado indica un mecanismo metabólico. Finalmente, el daño hepático inducido por antidepresivos por lo general se diagnostica por exclusión de otras causas posibles.

La mayoría de los pacientes con DHID asociado con el tratamiento antidepresivo presenta un cuadro de tipo hepatocelular vinculado con el aumento de los niveles de aminotransferasas que se normalizan una vez interrumpido el tratamiento. En casos graves aumenta la concentración de bilirrubina relacionado con la disminución del tiempo de protrombina; esto indica la necesidad de interrupción inmediata del tratamiento debido al riesgo de insuficiencia hepática fulminante. El patrón colestático del DHID es menos frecuente y se asocia con la administración de fenelzina, moclobemida, amitriptilina, mianserina, mirtazapina y tianeptina. En estos casos, la recuperación es más lenta que en pacientes con DHID hepatocelular.

En la mayoría de los casos de DHID asociados con el tratamiento antidepresivo, los resultados de los análisis de laboratorio se normalizan al interrumpirlo. No obstante, la presencia de síntomas graves, como la insuficiencia hepática fulminante, puede resultar en el fallecimiento o la necesidad de trasplante. Hasta el momento, sólo se cuenta con datos sobre la incidencia de daño hepático grave asociado con la administración de nefazodona (1 cada 250 000 a 300 000 pacientes-años). No obstante, se informaron casos de insuficiencia hepática fulminante ante la administración de otros

disminuir el riesgo de DHID, al igual que evitar la combinación de drogas, especialmente aquellas que actúan sobre las mismas isoenzimas del CYP450.

Las drogas relacionadas con mayor riesgo de hepatotoxicidad no deben ser administradas a los pacientes con daño hepático preexistente, dado que la evaluación clínica de estos individuos podría complicarse. Debido a que el DHID es difícil de prevenir, la detección temprana es fundamental. En consecuencia, se recomienda a los profesionales realizar evaluaciones periódicas para detectar el daño hepático. Estas evaluaciones deben ser especialmente minuciosas si se administran antidepresivos asociados con riesgo elevado de hepatotoxicidad. Los parámetros a valorar incluyen los niveles de ALT, ALP y bilirrubina. En pacientes tratados con agomelatina, la evaluación de la función hepática debe realizarse antes de iniciar el tratamiento y luego de 3, 6, 12 y 24 semanas, aunque es necesario contar con estudios adicionales que permitan corroborar dicha recomendación, señalan los investigadores. Resulta importante informar a los pacientes sobre el riesgo de hepatotoxicidad y los factores que pueden aumentarlo, como el consumo de alcohol o de otras drogas. Asimismo, los pacientes deben conocer los signos de alarma que indican la necesidad de consultar con el médico o suspender el tratamiento. De hecho, cualquier indicio de DHID implica la necesidad de interrumpir el tratamiento.

Es posible concluir que todos los antidepresivos pueden provocar daño hepático, sin importar la dosis administrada. Si bien el DHID no es frecuente con la administración de antidepresivos, en ciertos casos puede ser irreversible. Debido a la ausencia de estrategias preventivas, la detección temprana del cuadro clínico y la interrupción oportuna del tratamiento resultan fundamentales.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. <a href="http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145896">www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145896</a>	



**Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica (SIIC)**

**Rosa María Hermitte**  
Directora PEMC-SIIC

**SIIC, Consejo de Dirección:**  
Edificio Calmer, Avda. Belgrano  
430 (C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina  
Tel.: +54 11 4342 4901  
comunicaciones@siicsalud.com  
www.siic.info

Los textos de Acontecimientos Terapéuticos (AT) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Laboratorio Abbott. Los artículos de AT fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AT es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, mayo de 2015. Colección Acontecimientos Terapéuticos (AT), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.