

Colección

Acontecimientos Terapéuticos

Serie

Psiquiatría y Neurología (III)

Antiepilépticos Bloqueantes de los Canales de Sodio y Profilaxis de la Migraña

University of Rome "La Sapienza", Roma y otros centros participantes; Italia

Betahistina en el Tratamiento del Vértigo Vestibular y la Enfermedad de Ménière

Abbott EPD, Weesp, Países Bajos

Importancia de Evaluar la Tendencia Suicida en Pacientes Epilépticos Tratados con Antiepilépticos

Aristotle University of Thessaloniki, Tesalónica, Grecia; y otros centros participantes

¿Es Insuficiente la Información sobre el Tratamiento de los Pacientes Bipolares con Cuadros Mixtos?

Newcastle University, Newcastle upon Tyne, Reino Unido

Tratamiento del Trastorno Obsesivo Compulsivo

Yale University School of Medicine, New Haven, EE.UU.

Efecto de los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina sobre el Intervalo QTc

Massachusetts General Hospital, Boston, EE.UU.



Denis N. Rodríguez, «Y sin embargo se mueve», óleo sobre tela, 2009.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Migraña

Síndrome vertiginoso

Epilepsia e Ideación Suicida

Trastorno bipolar

Trastorno obsesivo compulsivo

Tolerabilidad cardiovascular

Antiepilépticos Bloqueantes de los Canales de Sodio y Profilaxis de la Migraña

Resumen objetivo elaborado

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

Sodium Channel Antagonists for the Treatment of Migraine

de

Chiossi L, Negro A, Martelletti P y colaboradores

integrantes de

University of Rome "La Sapienza", Roma y otros centros participantes; Italia

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por

Expert Opinion on Pharmacotherapy

15(12):1697-1706, Ago 2014

El bloqueo de los canales de sodio parece útil para disminuir la frecuencia y la intensidad de las migrañas. Los fármacos eficaces identificados hasta el momento incluyen el ácido valproico y el topiramato, aunque es necesario contar con nuevas opciones terapéuticas.

Introducción y objetivos

Se estima que el 12% de los individuos adultos occidentales tiene migraña. Esta enfermedad neurovascular es más frecuente en la población femenina que en la masculina y su diagnóstico puede efectuarse de acuerdo con la clasificación de la *International Headache Society*. Si bien la fisiopatología de la migraña no ha sido comprendida en forma

nóstica de migraña elaborados por la *International Classification of Headache Disorders*.

Resultados

El ácido valproico es una droga de primera línea para la prevención de las migrañas. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de las descargas repetitivas de los ca-

rio contar con estudios que permitan definir el papel de la lamotrigina para la prevención de las migrañas, tanto en la población adulta como en niños y adolescentes.

La zonisamida podría bloquear los canales de calcio y de sodio y, en consecuencia, la despolarización neuronal. De acuerdo con los escasos estudios disponibles, la zonisamida resulta eficaz para evitar las migrañas en pacientes adultos, aunque es necesario realizar estudios a doble ciego para obtener conclusiones definitivas al respecto. La utilidad de la zonisamida para la prevención de las migrañas en niños es desconocida hasta el momento.

La carbamazepina inhibe los canales de sodio dependientes del voltaje y la despolarización neuronal. Hasta el momento no se cuenta con datos suficientes sobre su eficacia preventiva en adultos y niños con migraña. En cuanto a la oxcarbazepina, también deben efectuarse más estudios que permitan conocer su eficacia para evitar las migrañas en pacientes de diferentes edades.

Discusión y conclusión

Las investigaciones sobre el tratamiento de los pacientes con migraña son cada vez más frecuentes. Esto facilitó el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad y la aplicación de estrategias educativas para los profesionales que atienden a los pacientes migrañosos. Según lo estimado, la migraña es una enfermedad prevalente. Además, afecta en forma significativa el funcionamiento de los pacientes en términos laborales, personales y sociales. Por este motivo, resulta fundamental contar con estrategias terapéuticas apropiadas para evitar las crisis.

Los antagonistas de los canales de sodio, con frecuencia

completa, es sabido que existe una asociación causal entre el aura y las cefaleas y que ambos cuadros se vinculan con el fenómeno denominado “depresión cortical propagada” (DCP).

Esta es una onda de despolarización neuronal cortical que provoca los síntomas característicos del aura migrañosa y parece relacionarse con un trastorno de los canales iónicos de sodio dependientes del voltaje. Como consecuencia, se observa la activación trigeminal y la liberación de péptidos vasoactivos que provocan vasodilatación, inflamación y estimulación de los nociceptores localizados en la piamadre y en la duramadre.

La migraña afecta la calidad de vida y el desempeño laboral de los individuos, y su tratamiento requiere una estrategia multidisciplinaria farmacológica y conductual. No obstante, algunos pacientes necesitan un tratamiento preventivo debido a la gravedad de las crisis.

Las drogas antiepilépticas se encuentran entre las más utilizadas para la prevención de las migrañas. En coincidencia, la alteración de los canales de sodio dependientes del voltaje se observa tanto en pacientes con epilepsia como en aquellos con migraña. Sin embargo, el perfil de efectos adversos de estos fármacos es una limitación significativa del tratamiento.

La presente revisión se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la información disponible sobre el uso de antagonistas de los canales de sodio para evitar las migrañas.

Métodos

Los autores evaluaron estudios abiertos y controlados con placebo en los cuales se aplicaron los criterios para el diag-

nales de sodio dependientes del voltaje y en la disminución de la neurotransmisión excitatoria mediante el aumento de la concentración de GABA, el principal neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central. De acuerdo con los datos disponibles, la administración de ácido valproico disminuye la frecuencia de las migrañas en pacientes adultos con resistencia a otros tratamientos preventivos. Dichos beneficios se informaron en estudios posteriores, aunque los resultados al respecto son heterogéneos. La escasa información obtenida en niños y adolescentes permitió indicar que el ácido valproico puede ser de utilidad para prevenir las migrañas en dicho grupo etario, aunque es necesario investigar más al respecto.

El topiramato también se utiliza para la prevención de las migrañas en la población adulta. Su administración resulta especialmente útil en pacientes con sobrepeso y con epilepsia. Se desconoce el mecanismo exacto de acción de la droga, aunque es sabido que bloquea los canales de sodio y de calcio. Su eficacia y seguridad para la prevención de las migrañas se informaron en diferentes estudios controlados con placebo realizados en pacientes adultos. La información obtenida en niños y adolescentes indica la utilidad y la tolerabilidad adecuadas del topiramato para disminuir las crisis migrañosas en este grupo etario. No obstante, se requieren más estudios con el fin de obtener conclusiones definitivas al respecto.

La eficacia de la lamotrigina para evitar las migrañas no se definió con precisión. Tampoco se cuenta con información clara sobre el mecanismo de acción de la droga, aunque se sugiere que inhibe los canales de sodio dependientes del voltaje y la liberación neuronal de glutamato, neurotransmisor involucrado en la fisiopatología de la DCP. Es necesi-

se utilizan en pacientes con migraña, aunque su utilidad es heterogénea. De acuerdo con los datos disponibles, el ácido valproico y el topiramato son eficaces en estos casos. No obstante, su prescripción debe ser cautelosa en individuos con comorbilidades determinadas, como la obesidad, la depresión y las hepatopatías. Asimismo, es importante evaluar la aparición de efectos adversos, como la somnolencia, los mareos, el aumento ponderal y la disfunción cognitiva, luego de su administración.

El bloqueo de los canales de sodio parece útil para disminuir la frecuencia y la intensidad de las migrañas. Los fármacos eficaces identificados hasta el momento incluyen el ácido valproico y el topiramato, aunque su administración debe escogerse según las características de los pacientes.

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/resiiic.php/146711	

Betahistina en el Tratamiento del Vértigo Vestibular y la Enfermedad de Ménière

Resumen objetivo elaborado

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

Meta-Analysis of Clinical Studies with Betahistine in Ménière's Disease and Vestibular Vertigo

de

Nauta JJ

integrante de

Abbott EPD, Weesp, Países Bajos

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por

European Archives of Oto-Rhino-Laryngology

271(5):887-897, May 2014

La betahistina constituye una terapia farmacológica segura y eficaz para el tratamiento del vértigo vestibular y la enfermedad de Ménière.

Introducción

El vértigo se define por la sensación subjetiva de movimiento y, según su etiología, se clasifica en dos tipos: en primer término, el que se produce debido a un daño a nivel del sistema vestibular y, en segundo lugar, el que se debe a afecciones extravestibulares, entre las cuales se destacan los cuadros de vértigo, que se producen frente a una enfermedad cardíaca, o el síndrome vertiginoso, que se manifiesta como efecto adverso posterior a la administración de un fármaco. A su vez, el vértigo vestibular se clasifica, según su origen, en vértigo periférico, que se caracteriza por el

del núcleo vestibular medial y del núcleo vestibular lateral. Asimismo, hay datos firmes que señalan que el receptor H3 de la histamina desempeña un papel importante en mecanismos de compensación vestibular y reducción de la sintomatología. Todas estas características ponen de manifiesto que el tratamiento con betahistina podría ser útil en enfermedades que comprometen el sistema vestibular periférico.

El presente estudio se realizó con el objetivo de evaluar la eficacia de la terapia con betahistina en pacientes afectados por vértigo vestibular o enfermedad de Ménière.

Sobre la base de estos resultados, el autor afirma que un paciente que recibe placebo tiene una probabilidad de 25% de lograr una mejoría muy favorable; así, la probabilidad del mismo paciente al ser tratado con betahistina puede alcanzar un grado de mejoría de 46.2%. De igual manera, estimaron que si un paciente que recibe placebo tiene una probabilidad de 30% de lograr una mejoría parcial de la sintomatología, la probabilidad de alcanzar dicha mejoría con el uso de betahistina se incrementa a un 52.5%.

Asimismo, en el análisis independiente de pacientes con vértigo vestibular, por un lado, y con enfermedad de Ménière, por otro, mediante la observación de los datos obtenidos, se detectaron resultados estadísticamente significativos a favor del tratamiento con betahistina en cada uno de los subgrupos evaluados, con un coeficiente de probabilidad de 3.37 (IC 95%: 2.14-5.29) para la enfermedad de Ménière y de 2.23 (IC 95%: 1.20-4.14) para el vértigo vestibular.

Discusión

El autor destaca que, en los últimos 10 años, se publicaron solamente 2 estudios en los cuales los sujetos incluidos recibieron betahistina y tuvieron un grupo control que recibió placebo; por un lado, una revisión sistemática no logró demostrar información suficiente que afirme que la betahistina ejerce un efecto favorable sobre los síntomas de la enfermedad de Ménière y, por otro lado, un metanálisis de ensayos clínicos demostró que un grupo con un cuadro de vértigo paroxístico postural benigno y vértigo secundario a insuficiencia arterial, tratados con betahistina, presentaron mejoría en los síntomas. A su vez, destacan que el presente metanálisis, además de constituir una actualización y extensión de los 2 ensayos clínicos previamente publicados,

compromiso a nivel de estructuras que forman parte del sistema vestibular periférico, como en caso de daño a nivel del laberinto o del nervio vestibular, y en síndrome vestibular central, que es causado por el compromiso del sistema nervioso central debido a lesiones en el tronco cerebral o el cerebelo.

El vértigo paroxístico postural benigno es la causa más frecuente de vértigo de tipo periférico. Por otro lado, la enfermedad de Ménière, que se caracteriza por la presencia de episodios recurrentes de vértigo, asociados con *tinnitus*, hipoacusia y sensación de presión en el oído afectado, constituye la segunda causa más frecuente después del vértigo paroxístico postural benigno.

Las terapias disponibles en la actualidad para el tratamiento del vértigo incluyen el uso de fármacos, la rehabilitación vestibular, el tratamiento con gentamicina por vía intratimpánica y, en caso necesario, la cirugía. Entre los objetivos del tratamiento del paciente con vértigo se destacan el manejo de los síntomas durante la etapa aguda, el estudio de la enfermedad de base causante del vértigo y, a largo plazo, el tratamiento preventivo que disminuya el riesgo de nuevos episodios.

La betahistina es una terapia farmacológica ampliamente utilizada en el tratamiento de los pacientes con vértigo; si bien su mecanismo de acción no es completamente conocido, se postula que actúa como agonista a nivel de los receptores H1 y, por otro lado, presenta un efecto antagonista de receptores H3. A su vez, tiene acción a nivel vascular en regiones del cerebro y de la cóclea y, también, desempeña un papel importante en el mecanismo de excitabilidad neuronal, mediante un efecto inhibitorio sobre las neuronas

Materiales y métodos

Se llevó a cabo una revisión sistemática de estudios aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo, de sujetos que presentaban vértigo por causa vestibular. Las bases de datos consultadas fueron Medline, Embase, *Biosis*, *Scisearch* y *Derwent Drug Abstracts*.

Resultados

De un total de 29 publicaciones encontradas en las bases de datos revisadas, se incluyeron para el análisis 12 ensayos clínicos, con un número total de 921 pacientes, de los cuales 469 fueron tratados con betahistina y 452 recibieron placebo. La dosis de betahistina utilizada fue de 16 a 48 mg/día y la duración del tratamiento varió entre 14 días y 3 meses.

El criterio de valoración del presente análisis fue el grado de respuesta de los síntomas luego de recibir algún tratamiento en forma continua por un mes como mínimo. Se estimó el cociente de probabilidades de forma independiente para cada uno de los ensayos clínicos incluidos en el análisis.

De acuerdo con los investigadores, de los 12 estudios evaluados, en 11 se observó una mejoría importante de los síntomas con el uso de betahistina en comparación con el grupo que recibió placebo. En 4 ensayos clínicos, esta diferencia fue estadísticamente significativa, con un coeficiente de probabilidad > 1.0 . Se estableció que el análisis de efectos aleatorios produjo un coeficiente de probabilidad promedio de 2.58 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.67-3.99), lo que indicó que los pacientes tratados con betahistina tuvieron una probabilidad 2.58 veces mayor de lograr una remisión de la sintomatología en comparación con la administración de placebo.

también incluye informes internos no publicados en la bibliografía médica de ensayos clínicos controlados con placebo.

Por medio de la combinación de estudios publicados y no publicados en este metanálisis, el autor señala el beneficio terapéutico del uso de betahistina en el control de los síntomas de los pacientes con enfermedad de Ménière y vértigo vestibular. Once de los 12 ensayos clínicos analizados establecieron una respuesta favorable con el uso de betahistina y, en 4 de estos estudios, los hallazgos fueron estadísticamente significativos.

Conclusión

Según los resultados obtenidos, el autor postula que la betahistina es una terapia farmacológica segura y eficaz para el tratamiento del vértigo vestibular y la enfermedad de Ménière.

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/146862

Importancia de Evaluar la Tendencia Suicida en Pacientes Epilépticos Tratados con Antiepilepticos

Resumen objetivo elaborado

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

Report of the WPA Section of Pharmacopsychiatry on the Relationship of Antiepileptic Drugs with Suicidality in Epilepsy

de

Fountoulakis KN, Gonda X, Kasper S y colaboradores

integrantes de

Aristotle University of Thessaloniki, Tesalónica, Grecia; y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por

International Journal of Psychiatry in Clinical Practice

Abr 2015

Existe una relación entre la epilepsia y el aumento de la tendencia suicida, aun en ausencia de comorbilidades psiquiátricas. A pesar de lo antedicho, el efecto de las drogas antiepilepticas sobre el riesgo de suicidio sólo fue evaluado en estudios recientes.

Introducción y objetivos

La comorbilidad con la depresión, el deterioro cognitivo, las crisis de inicio temprano, la estigmatización social y la psicosis son factores importantes de riesgo de suicidio en pacientes epilépticos. A pesar de la asociación conocida entre la epilepsia y el suicidio, el efecto de las drogas antiepilepticas (DAE) sobre el riesgo de suicidio sólo fue evaluado en estudios recientes.

De acuerdo con un metanálisis publicado por la *Food and Drug Administration* (FDA), las DAE duplicarían el riesgo de

internados entre 1980 y 1989, se detectaron 26 suicidios y 23 presunciones de suicidio no confirmadas. La presencia de enfermedad mental y la administración de antipsicóticos aumentaron el riesgo de suicidio 9 y 10 veces, respectivamente. Además, el inicio de la epilepsia antes de los 18 años y la administración de tratamiento combinado con antiepilepticos también incrementaron el riesgo. No se halló una asociación entre el riesgo de suicidio y alguna DAE en particular.

En un análisis retrospectivo realizado en 2007, con 517 pacientes epilépticos tratados con levetiracetam, 4 de ellos

gabapentín, la fenitoína, la lamotrigina, el levetiracetam, el topiramato y el valproato se asociaron significativamente con conducta suicida. Finalmente, los autores consideraron que la conducta suicida es la que favorece la prescripción de antiepilepticos, en tanto que estos fármacos no serían el motivo de la aparición de dichos síntomas.

Discusión

De acuerdo con los datos disponibles, los antiepilepticos no tienen un efecto de clase en cuanto a la inducción de conducta suicida. Sin embargo, es necesario contar con estudios adicionales que permitan evaluar con mayor profundidad el papel del topiramato, la lamotrigina y el levetiracetam en cuanto a su aparición. A la hora de analizar la información disponible, es importante tener en cuenta la existencia de limitaciones metodológicas. Además, los resultados de los estudios fueron heterogéneos.

Tanto los trastornos del estado de ánimo como los de ansiedad prevalecen en la población de pacientes epilépticos, al igual que la conducta suicida. Asimismo, algunos pacientes epilépticos parecen tener mayor riesgo de efectos adversos psiquiátricos ante la administración de antiepilepticos, lo cual indica la necesidad de efectuar una evaluación más exhaustiva. En este sentido, se destacaron la gravedad de la epilepsia, la titulación rápida de la dosis de antiepilepticos y la administración concomitante de más de un fármaco, que se asociaron con la conducta suicida. De todos modos, no se cuenta con datos concluyentes al respecto. En general, se considera que las comorbilidades psiquiátricas son las que aumentan el riesgo de suicidio y no la administración de DAE. En consecuencia, a la hora de analizar el tratamiento antiepileptico a administrar, es importante que los profesionales evalúen tanto el patrón de crisis epilépticas como el estado mental de los pacientes.

Teóricamente, tanto la carbamazepina como la oxcarbazepina, el valproato y la lamotrigina tendrían un efecto protector

suicidio. Este trabajo no modificó el uso de estos fármacos en la práctica clínica. La sección de farmacopsiquiatría de la *World Psychiatric Association* elaboró un informe al respecto, sobre la base de la información disponible. En el presente estudio se resumieron los datos existentes sobre la relación entre el uso de antiepilépticos y la conducta suicida en caso de epilepsia.

Métodos

Los autores seleccionaron estudios prospectivos, naturalísticos o análisis de una base de datos acerca de la inducción de cualquier conducta suicida frente a la administración de DAE. La base de datos consultada fue Medline.

Resultados

El informe elaborado por la FDA incluyó los datos obtenidos en 199 estudios aleatorizados y controlados, realizados en 43 892 pacientes, con una media de edad de 42 años, en su mayoría caucásicos. Los fármacos evaluados fueron carbamazepina, divalproato, felbamato, gabapentín, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalina, tiagabina, topiramato y zonisamida. Los resultados indicaron que 4 pacientes tratados con antiepilépticos se suicidaron y ninguno de los que recibieron placebo. La ideación o la conducta suicida tuvieron lugar en el 0.37% de los individuos que recibieron tratamiento farmacológico y en el 0.24% de los asignados a placebo. Al considerar los diagnósticos, la epilepsia se asoció con un riesgo mayor de tendencia suicida en comparación con los trastornos psiquiátricos. Además, el riesgo de eventos fue mayor desde la semana 1 hasta la semana 24 de tratamiento activo. No se observaron diferencias según el sexo, el origen étnico, el contexto de atención y el tipo de antiepiléptico administrado. Los autores sugirieron que sólo el topiramato y la lamotrigina aumentan el riesgo de experimentar eventos suicidas.

En un estudio de casos y controles, efectuado en 2002, en 6 880 pacientes epilépticos, de 15 años o más, que fueron

presentaron ideación suicida (0.7%). Según los resultados de un estudio retrospectivo efectuado en 2010, en pacientes de 15 años o más tratados con antiepilépticos por primera vez, la prevalencia de trastornos psiquiátricos y del estado de ánimo fue elevada. En este caso se detectaron 801 intentos de suicidio, 26 suicidios y 41 muertes violentas durante los 6 meses posteriores al inicio del tratamiento. El riesgo de conducta suicida fue mayor entre los individuos tratados con gabapentín, lamotrigina, oxcarbazepina, tiagabina y valproato, en comparación con aquellos que recibieron topiramato. Además, el riesgo de intento de suicidio, suicidio completo o muerte violenta fue mayor ante el tratamiento concomitante con antipsicóticos y antidepresivos.

Los resultados de un análisis de 2010 que incluyó una población de más de 5 millones de pacientes, no indicaron la asociación entre el tratamiento con DAE y el aumento del riesgo de suicidio en sujetos epilépticos. Un estudio de observación, llevado a cabo en 2010 basado en la información incluida en la *United Kingdom General Practice Research Database*, que incluye una cohorte de 44 300 pacientes epilépticos tratados con DAE, encontró que la administración de DAE más nuevas, con alto potencial de provocar depresión, como el levetiracetam, la tiagabina, el topiramato y el vigabatrín, aumentan el riesgo de suicidio.

Según los resultados de un estudio realizado por Wen y col., en 2011, la epilepsia y la falta de respuesta al tratamiento antiepiléptico son los factores responsables del aumento del riesgo de suicidio, a diferencia de los fármacos administrados. En 2012 y 2013 se llevó a cabo una investigación en una población de 2.15 millones de ancianos tratados con fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, valproato, gabapentín, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, tiagabina, topiramato o pregabalina. En este caso, se identificaron 332 conductas suicidas, especialmente relacionadas con la presencia de trastornos del estado de ánimo y enfermedades psiquiátricas graves. No obstante, la administración de antiepilépticos cuadruplicó el riesgo de eventos suicidas. El

ante la tendencia suicida debido a su acción serotoninérgica y a la mejoría de las funciones cognitivas y el estado de ánimo observadas en pacientes epilépticos. En cambio, el topiramato, la tiagabina, el vigabatrín, el levetiracetam y la zonisamida ejercerían efectos negativos sobre el estado de ánimo y la cognición. Es necesario contar con estudios adicionales que permitan evaluar la depresión y la ideación suicida y conocer el papel de las DAE sobre la conducta suicida.

Conclusión

Se recomienda aplicar estrategias de detección sistemática con el fin de administrar un tratamiento apropiado en los pacientes epilépticos que presentan trastornos del estado de ánimo. Asimismo, es necesario realizar estudios adicionales sobre el riesgo de depresión y la tendencia suicida en caso de epilepsia. Es posible que existan subpoblaciones determinadas de pacientes epilépticos con riesgo mayor de efectos adversos psiquiátricos al recibir DAE, los cuales requieren una evaluación más minuciosa. Los datos disponibles no indican la existencia de un efecto de clase para los antiepilépticos sobre la inducción de conductas suicidas. Resulta necesario evaluar el papel del topiramato, la lamotrigina y el levetiracetam sobre la aparición de ideación suicida. La lamotrigina debería ser analizada especialmente debido a su utilización en pacientes con trastorno bipolar.

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/resic.php/146708	

¿Es Insuficiente la Información sobre el Tratamiento de los Pacientes Bipolares con Cuadros Mixtos?

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo
Clinical Decision Making in the Treatment of Mixed States

de
Grunze H, Azorin JM

integrantes de
Newcastle University, Newcastle upon Tyne, Reino Unido

El artículo original, compuesto por 14 páginas, fue editado por
World Journal of Biological Psychiatry
15(5):355-368, Jul 2014

Los estados mixtos constituyen un cuadro prevalente en pacientes con trastorno bipolar cuyo diagnóstico y tratamiento pueden ser dificultosos y representan un desafío para los profesionales. Hasta el momento no se cuenta con información suficiente sobre su tratamiento.

Introducción y objetivos

En la última versión del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5), los episodios mixtos no son incluidos como una entidad separada. En cambio, se incluye la opción "con características mixtas" para describir los episodios caracterizados por síntomas de polaridad opuesta. Esto dio como resultado el aumento de la frecuencia del diagnóstico y el reconocimiento de los estados mixtos.

Desde el punto de vista clínico, los cuadros mixtos son más complejos, en comparación con los episodios puros, ya que se asocian con una duración más prolongada, síntomas más graves y un índice mayor de recurrencias, comorbilidades y tendencia suicida. Hasta el momento no se cuenta con infor-

la utilidad del tratamiento con olanzapina, sola o en combinación con litio o valproato.

El uso de carbamazepina, respecto de placebo, se evaluó en 2 estudios a corto plazo, con resultados heterogéneos. En el primero de ellos se incluyeron pacientes con episodios maníacos o mixtos. En los sujetos con episodios mixtos hubo una mejora más notoria de los síntomas depresivos con el uso de carbamazepina, mientras que no se observaron diferencias entre ambos grupos al evaluar los episodios maníacos. En el segundo estudio los síntomas maníacos mejoraron, sin diferencias en cuanto a los síntomas depresivos. La eficacia del valproato fue superior a la del litio en pacientes maníacos con síntomas depresivos; el litio no tuvo un efecto

evitar las recurrencias, tanto maníacas como depresivas. Además, la combinación de aripiprazol con lamotrigina aumenta el tiempo transcurrido hasta la aparición de recaídas depresivas, en tanto que la combinación de aripiprazol con litio o valproato disminuye los síntomas maníacos.

Discusión y conclusión

Los resultados obtenidos coinciden con lo informado en revisiones recientes de estudios clínicos aleatorizados y controlados sobre el tratamiento de los pacientes bipolares con cuadros mixtos. Los hallazgos concordaron con las recomendaciones para el tratamiento de primera línea de los pacientes que cursan episodios mixtos, elaboradas por diferentes entidades. No obstante, existen diferencias que deben ser destacadas. Si bien se recomienda la monoterapia con litio como primera opción para el mantenimiento en pacientes con cuadros mixtos con predominio maníaco, la utilidad de este fármaco a largo plazo, es discutible.

La lamotrigina se recomienda como droga de primera línea para el tratamiento de mantenimiento de los pacientes con cuadros mixtos con predominio depresivo. Sin embargo, se informó sobre su eficacia como monoterapia, en tanto que los resultados sobre la utilidad de su combinación con otros fármacos son heterogéneos. Tampoco se cuenta con datos concluyentes sobre la utilidad de los antipsicóticos atípicos en pacientes con episodios mixtos. Por ejemplo, mientras en las normas se recomienda la monoterapia con risperidona como primera línea en pacientes con manía mixta, la información no resultó concluyente.

Hasta el momento no existen estudios suficientes sobre el uso de asenapina, paliperidona y ziprasidona en pacientes bipolares que cursan episodios mixtos. Esto se debe, probablemente, a su aparición más reciente en comparación con otros antipsicóticos atípicos. En cuanto a la paliperidona, si bien no es recomendada por ninguna entidad, su empleo se asoció con la mejoría de los síntomas maníacos en pacientes con cuadros mixtos. La ziprasidona fue incluida recientemente

mación suficiente sobre el tratamiento de los pacientes con episodios mixtos maníacos. Esto dio como resultado la recomendación de esquemas terapéuticos similares en presencia de cuadros maníacos puros o mixtos, en tanto que los datos existentes sobre la depresión mixta son, todavía, más escasos.

La presente revisión tuvo como objetivo evaluar la información disponible sobre la eficacia de diferentes tratamientos en pacientes que cursan episodios mixtos. También, se comparó la información obtenida frente a las recomendaciones terapéuticas vigentes en la actualidad.

Métodos

Los autores evaluaron las recomendaciones clínicas para el tratamiento de los pacientes con trastorno bipolar publicadas a partir de 2005. En segundo lugar, seleccionaron estudios sobre la eficacia de diferentes estrategias terapéuticas, aprobadas y no aprobadas, para los pacientes bipolares que cursan episodios mixtos.

Resultados

Se evaluaron 18 documentos correspondientes a las recomendaciones terapéuticas, que en su mayoría incluían los episodios mixtos en el capítulo sobre el tratamiento de los pacientes maníacos. En general, se recomendó suspender el tratamiento con antidepresivos ante la coexistencia de síntomas maníacos y depresivos. Asimismo, se destacó la superioridad del valproato en comparación con el litio en presencia de cuadros mixtos. En 7 de las recomendaciones se evaluó el tratamiento de los estados mixtos como cuadro clínico separado. En 4 de las recomendaciones incluidas se diferenció la estrategia terapéutica según la polaridad maníaca o depresiva, en tanto que sólo una recomendación incluyó una estrategia de mantenimiento en presencia de episodios mixtos.

Se incluyeron 133 estudios, en su mayoría no controlados. Los datos disponibles sobre el tratamiento agudo de los pacientes con cuadros mixtos indicaron la eficacia de la monoterapia con valproato, carbamazepina, aripiprazol, asenapina, paliperidona y ziprasidona. También se informó

significativamente diferente frente al placebo.

La administración de antipsicóticos atípicos se evaluó en diferentes estudios; así, el tratamiento con aripiprazol se analizó en pacientes con cuadros maníacos y mixtos. La droga fue significativamente superior al placebo, en presencia de episodios mixtos, al evaluar los síntomas maníacos y depresivos. Asimismo, el aripiprazol tuvo un beneficio significativo en cuanto a respuesta y remisión, sin importar la presencia de cuadros mixtos o maníacos. La asenapina resultó más eficaz que el placebo y tuvo una eficacia similar a la de la olanzapina en pacientes con episodios mixtos. Este fármaco permitió mejorar los síntomas depresivos y generó índices superiores de remisión en comparación con el placebo. También se informaron beneficios en cuanto a la valoración de la sintomatología maníaca en pacientes con cuadros mixtos tratados con asenapina.

La eficacia de la monoterapia con olanzapina en individuos con episodios maníacos o mixtos se demostró en estudios de comparación frente a placebo. En un trabajo, el fármaco mejoró los síntomas maníacos pero no los síntomas depresivos, aunque en otro se observó una mejoría en este tipo de síntomas. La olanzapina es eficaz para el tratamiento de los síntomas maníacos y depresivos coexistentes, especialmente en pacientes con síntomas depresivos moderados a graves. Las ventajas de este fármaco en sujetos con cuadros mixtos también se observaron ante su combinación con valproato. En cambio, la combinación con litio no resultó ventajosa.

La monoterapia con paliperidona de liberación prolongada fue superior al placebo y similar a la quetiapina para disminuir los síntomas maníacos en pacientes con cuadros puros o mixtos. En cambio, no se halló un efecto beneficioso en los síntomas depresivos. La administración de ziprasidona fue superior al placebo, para mejorar los síntomas maníacos en presencia de episodios tanto puros como mixtos. Asimismo, se informó su utilidad en la disminución de los síntomas depresivos.

Una vez lograda la recuperación del cuadro agudo mixto inicial, es necesario administrar una terapia de mantenimiento. Los datos disponibles indicaron la utilidad de la monoterapia con valproato, olanzapina o quetiapina y del tratamiento combinado con quetiapina y litio o valproato con el fin de

te entre las recomendaciones vigentes para el tratamiento de los individuos con manía mixta. Finalmente, la asenapina se incluyó en forma reciente en una de las recomendaciones disponibles para el tratamiento de los pacientes con manía mixta. Con respecto a la terapia de mantenimiento de los sujetos con cuadros mixtos, también se observaron discrepancias entre las recomendaciones vigentes y los resultados de los estudios disponibles sobre el uso de quetiapina.

En la práctica clínica se observa la prescripción frecuente de antidepresivos en combinación con agentes antimaniacos en presencia de episodios mixtos. Sin embargo, la mayoría de los autores no recomienda iniciar dicho tratamiento. Asimismo, está indicada la suspensión del uso de antidepresivos ante la detección de un episodio mixto. Los datos disponibles señalan que los pacientes que cursan episodios mixtos presentan riesgo elevado de empeoramiento sintomático y viraje maníaco, lo cual debe tenerse en cuenta al indicar antidepresivos.

Al analizar los resultados obtenidos es importante tener en cuenta ciertas limitaciones. En primer lugar, la cantidad de pacientes evaluados en general fue escasa. Además, los individuos con cuadros mixtos incluidos en los estudios aleatorizados y controlados tenían síntomas menos graves que aquellos atendidos en la práctica clínica. También, la aplicación de una definición categórica acorde con los criterios incluidos en el DSM impidió analizar la variación de la eficacia del tratamiento en función de la cantidad de síntomas concomitantes. Finalmente, es posible que existan estudios relevantes no incluidos en la presente revisión.

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/resic.php/146709	

Tratamiento del Trastorno Obsesivo Compulsivo

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo
Pharmacological Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder

de
Pittenger C, Bloch MH

integrantes de
Yale University School of Medicine, New Haven, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 17 páginas, fue editado por
The Psychiatric Clinics of North America
37(3):375-391, Sep 2014

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina representan la primera línea de tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo, por su eficacia y tolerabilidad; se sugiere utilizarlos en dosis altas y durante largo tiempo.

Introducción

El tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo (TOC) puede representar un desafío para los psiquiatras clínicos; se estima que el 1.3% de la población tiene esta enfermedad cada año y que el 2.7% la presenta en algún momento de su vida. Los síntomas abarcan la aparición de obsesiones y compulsiones y, si bien cualquiera de éstos es suficiente para establecer el diagnóstico, es frecuente que los pacientes tengan ambos.

Las obsesiones son pensamientos repetitivos y estereotipados que provocan ansiedad o angustia y se suelen experimentar como fenómenos intrusivos o egodistónicos, reconocidos generalmente como excesivos o poco realistas. Por su parte, las compulsiones son acciones de tipo ritual que se llevan a cabo para mitigar la angustia, muchas veces en respuesta a las obsesiones. Las obsesiones y las compulsiones características son, por ejemplo, la preocupación por la contaminación, con rituales y lavados repetidos; el miedo a herirse a uno mismo

Si bien los ISRS son eficaces para el tratamiento de niños y adolescentes con TOC, no existen pruebas de que la administración de dosis elevadas sea tan útil como en adultos; asimismo, hay cierta preocupación sobre el perfil de efectos adversos asociado con esta estrategia. Los tres ISRS aprobados para el tratamiento de niños con TOC son fluoxetina (en niños ≥ 7 años), sertralina (en ≥ 6 años) y fluvoxamina (en ≥ 8 años); la clomipramina también ha sido aprobada para esta indicación en niños ≥ 10 años.

La clomipramina es un antidepresivo tricíclico aprobado por la FDA para el tratamiento del TOC; es el inhibidor más potente de la recaptación de serotonina del grupo de los tricíclicos y, además, se une con alta afinidad a otros receptores y sitios de recaptación. Según datos basados en metanálisis, podría ser más eficaz para tratar el TOC que los ISRS, pero los factores metodológicos complicaron la interpretación de los estudios, mientras que los que realizaron comparaciones directas no mostraron superioridad. La

de pacientes a tratar de 4.6, especialmente si se detectan tics como comorbilidad. Ningún antipsicótico parece ser superior a los otros, pero el haloperidol y la risperidona, aparentemente, son muy eficaces. Dado que el perfil de efectos adversos de los ISRS es más benigno, se debería probar al menos dos esquemas de estos fármacos antes de intentar potenciarlos con antipsicóticos.

Hay pruebas de que algunos polimorfismos en el gen que codifica un transportador neuronal importante del glutamato se asocian con el TOC, en tanto que algunos estudios de espectroscopia y líquido cefalorraquídeo revelaron alteraciones de la vía glutamatérgica en pacientes con esta enfermedad, por lo que, actualmente, este neurotransmisor representa un objetivo terapéutico interesante.

La memantina es un bloqueante no competitivo de baja afinidad sobre el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) que parece eficaz para el tratamiento de adultos y niños con TOC, con un perfil relativamente benigno de efectos adversos. La glicina es un coagonista del receptor de NMDA, cuyo uso fue superior al placebo para la mejoría de síntomas de TOC, aunque sin significación estadística. Sin embargo, la tolerancia a este agente es muy baja. La sarcosina, un inhibidor de la recaptación de glicina, se asoció con un 20% de reducción de los síntomas de TOC, mientras que la ketamina, un bloqueante de NMDA de alta potencia, ejerce un efecto antidepresivo rápido, de un día a 2 semanas, incluso en pacientes con depresión mayor refractaria al tratamiento y, posiblemente, en el TOC (aunque en sujetos con comorbilidades y enfermedad más grave no se observó beneficio).

Otros fármacos que modulan el glutamato y podrían ser útiles para tratar el TOC son el riluzol, el topiramato (con mayor efecto sobre las compulsiones que las obsesiones, pero con muchos efectos adversos), la lamotrigina y la N-acetilcisteína (estos dos últimos, especialmente como potenciadores de los ISRS). También podrían tener efecto para el tratamiento del TOC, la mirtazapina (parece acelerar y mejorar la respuesta al citalopram, en comparación con este último y placebo), los opioides (la morfina se vinculó con mejoría en la gravedad de los síntomas de TOC luego de 2 semanas, mientras que el tramadol parece útil para potenciar otros fármacos) y el ondansetrón (en dosis bajas,

o a otros, con rituales de control, o la necesidad de simetría y orden, con la compulsión de ordenar y acomodar objetos.

El TOC puede tratarse con farmacoterapia, psicoterapia especializada, tratamientos dirigidos hacia puntos anatómicos específicos o la combinación de éstos. La primera línea de tratamiento incluye la terapia cognitivo conductual (TCC) y la farmacoterapia con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

El objetivo del presente artículo fue revisar las estrategias farmacológicas basadas en la evidencia para el tratamiento del TOC y las alternativas eficaces en los casos refractarios.

ISRS

Representan la estrategia principal para el tratamiento farmacológico del TOC, debido a su eficacia comprobada y su perfil adecuado de efectos adversos. La clomipramina, un antidepresivo tricíclico, es eficaz, pero se asocia con efectos adversos que limitan su uso. La fluvoxamina fue el primer ISRS con eficacia comprobada, pero no existen pruebas de que algún fármaco de este grupo sea superior a los demás. La mayor eficacia de los ISRS en el TOC se observa con dosis altas: 80 mg de fluoxetina, 40 mg de escitalopram, 300 mg de fluvoxamina o 100 mg de paroxetina. Los síntomas de TOC suelen tardar al menos 8 a 12 semanas en responder a la monoterapia con ISRS. Algunos individuos refieren mejoría subjetiva en los síntomas más rápidamente que otros, incluso desde las primeras semanas de tratamiento.

El citalopram, un ISRS, no ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense para su uso en el TOC, pero los autores consideran que es tan eficaz como el resto para el tratamiento de esta enfermedad e, históricamente, se utiliza debido a su buena tolerabilidad. La FDA advierte que, en dosis superiores a los 40 mg diarios, este fármaco se asoció con anomalías en el electrocardiograma (ECG) y riesgo teórico de arritmia. En pacientes ancianos no se recomienda administrar dosis mayores de 20 mg diarios y se ha sugerido evitar su uso en individuos con intervalo QT corregido > 500 ms o factores que predispongan a la aparición de arritmias. Este efecto parece menor para el escitalopram, sobre el cual la FDA no ha publicado la misma advertencia. Se sugiere realizar un seguimiento con ECG en todos los pacientes que se hayan beneficiado clínicamente con el uso de citalopram y no deseen cambiar el fármaco.

clomipramina ejerce importantes efectos anticolinérgicos, antihistamínicos y de bloqueo alfa adrenérgico, además de potencial arritmogénico considerable; en dosis ≥ 250 mg se recomienda seguimiento con ECG; también, en estas dosis, existe riesgo de convulsiones. Este fármaco se suele considerar una alternativa en caso de que los ISRS fracasen o, bien, como agregado a éstos (si bien no existen pruebas claras de que esta estrategia sea eficaz). Se sugiere evitar la combinación de clomipramina y fluvoxamina, puesto que la segunda inhibe el metabolismo de la primera y esto se asocia con mayor riesgo de efectos adversos.

La decisión de cuándo abandonar el tratamiento farmacológico luego de la respuesta clínica es compleja; además, se debe considerar la presencia de efectos adversos, las actitudes del paciente, las comorbilidades, el potencial de interacciones farmacológicas, el embarazo o la lactancia, entre otros factores. Frecuentemente, el TOC es una enfermedad crónica y, en ocasiones, es necesario continuar el tratamiento a largo plazo, puesto que la remisión de los casos moderados o graves es poco habitual. En individuos que recibieron placebo luego de la remisión clínica se observó mayor tasa de recidiva, en comparación con aquellos que continuaron el tratamiento con escitalopram (52% contra 23%, respectivamente). Se ha consensuado en la continuación del tratamiento cuando hay mejoría de los síntomas asociada con esquemas estables de medicación, en ausencia de efectos adversos intolerables u otros factores específicos.

Existen estudios que demuestran que los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), como la venlafaxina, son eficaces para el tratamiento de los individuos con TOC refractario a ISRS, con tasas de respuesta de hasta el 76%. No obstante, en algunos estudios, este fármaco pareció inferior a la paroxetina; la evidencia actual no permite recomendar la monoterapia con IRSN para el tratamiento del TOC.

Potenciación farmacológica

El fracaso del tratamiento con ISRS en ocasiones se aborda mediante el agregado de otros fármacos. Existen pruebas de cierto beneficio cuando se utilizan antipsicóticos típicos o atípicos en dosis bajas, además de los ISRS. Se estima que hay respuesta en un tercio de los pacientes refractarios a los ISRS que reciben antipsicóticos, con un número necesario

podría aliviar los síntomas del TOC). La cafeína se relacionó con la mejoría significativa en pacientes refractarios a otros tratamientos por TOC, después de 5 semanas de terapia.

Tratamientos combinados y conclusiones

Existen pruebas de que los tratamientos combinados con ISRS y TCC en niños con TOC son superiores al placebo, con buena tolerabilidad, y más eficaces que la TCC o la sertralina por separado, probablemente por un efecto de sinergia. En adultos, los beneficios de la terapia combinada son menos claros; la TCC parece ser superior a la clomipramina (y, en otro estudio, mejor que los ISRS potenciados con risperidona), sin mejoría considerable cuando se utilizan ambas estrategias. No obstante, en los estudios mencionados, la TCC intensiva era llevada a cabo por profesionales expertos y la medicación en general se administró en esquemas poco flexibles. Existen informes de polimorfismos en enzimas que metabolizan algunos fármacos utilizados para tratar el TOC, asociados con resistencia al tratamiento y efectos adversos.

Los autores concluyen que el tratamiento del TOC aún no es adecuado, puesto que muchos pacientes no responden a éste o tienen recidivas. Los ISRS representan la primera línea de tratamiento del TOC, ya que su eficacia y su tolerabilidad son altas; se sugiere utilizarlos en dosis altas y durante largo tiempo. La clomipramina es una alternativa adecuada, pero se asocia con más efectos adversos. Cuando la monoterapia fracasa, se sugiere potenciar estos fármacos con neurolepticos en dosis bajas (especialmente, risperidona) o psicoterapia, pero no existen muchas alternativas en caso del fracaso de estas estrategias.

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/resic.php/147176

Efecto de los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina sobre el Intervalo QTc

Resumen objetivo elaborado

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

Meta-Analysis of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-Associated QTc Prolongation

de

Beach SR, Kostis WJ, Huffman JC y colaboradores

integrantes de

Massachusetts General Hospital, Boston, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 9 páginas, fue editado por

Journal of Clinical Psychiatry

75(5):e441-e449, May 2014

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina se asocian con una leve, aunque estadísticamente significativa, prolongación del intervalo QTc. Este efecto es inferior al que generan los antidepresivos tricíclicos y se produce de manera casi exclusiva por el citalopram, que causa una prolongación mayor del intervalo QTc que el resto de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Introducción

La prolongación del intervalo QT es un factor de riesgo para eventos adversos graves, entre los que se incluyen *torsades de pointes* y arritmia ventricular potencialmente mortal. Dado que el intervalo QT es inversamente proporcional a la frecuencia cardíaca, en general se corrige por este parámetro (QTc); de esta manera, un intervalo QTc normal se define por un valor menor de 460 milisegundos en las mujeres y menor de 450 milisegundos en los hombres.

El uso de determinados fármacos es uno de los principales factores de riesgo para la prolongación del intervalo QTc. En el ámbito de la psiquiatría, el empleo de ciertos antipsicóticos, como haloperidol o ziprasidona, se han asociado con diversos grados de prolongación del QTc; lo mismo sucede con los antidepresivos tricíclicos (ATC), aunque éstos actúan por un mecanismo distinto.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

inicial. El criterio principal de valoración consistió en la diferencia entre el valor del intervalo QTc durante la administración del tratamiento activo y su valor basal o su valor durante el empleo de los fármacos de control (ATC o placebo).

Se efectuaron 3 metanálisis utilizando modelos de efectos aleatorios. El primero de ellos comparó la diferencia del efecto de los ISRS sobre el intervalo QTc con el del placebo; el segundo metanálisis comparó esta diferencia entre ISRS y ATC, y el tercero evaluó el efecto de cada ISRS individual sobre el intervalo QTc (específicamente, el efecto de cada ISRS sobre el intervalo QTc frente a placebo). Además, el efecto del citalopram se comparó con el de cada uno de los demás ISRS.

Por último, se realizó un análisis adicional con el fin de explorar otros factores que pudieran servir como variables moderadoras en la relación entre fármacos y el intervalo QTc. En este sentido, se llevaron a cabo metarregresiones

de QTc. Asimismo, se halló una relación inversa entre el criterio principal de valoración y la dosis de ATC ajustada.

Por último, en el tercer análisis, el citalopram, el escitalopram y la sertralina obtuvieron una prolongación del intervalo QTc estadísticamente superior a la del placebo; la fluoxetina y la paroxetina no se asociaron con una prolongación significativa del intervalo QTc, mientras que la fluoxamina produjo un acortamiento significativo de dicho parámetro. Al comparar el efecto sobre el intervalo QTc con el producido por el placebo, el citalopram obtuvo una prolongación significativamente mayor que la sertralina, la paroxetina y la fluoxamina; las diferencias en dicho efecto no resultaron significativas al comparar citalopram con escitalopram o citalopram con fluoxetina.

Discusión y conclusión

El presente estudio ha demostrado que los ISRS, como clase de fármacos, se asocian con una prolongación del intervalo QTc en aproximadamente 6 milisegundos cuando se los comparan con placebo, y que dicha prolongación depende de la dosis. No obstante, es importante destacar que la prolongación hallada en este análisis es de escasa magnitud si se la coteja con la que producen la mayor parte de las drogas asociadas con este efecto. De hecho, la tioridazina, el sotalol o la dofetilida se han relacionado con un incremento promedio del intervalo QTc de 30 a 40 milisegundos. A su vez, los antipsicóticos ziprasidona e iloperidona se han relacionado con un aumento de dicho parámetro de al menos 10 milisegundos.

Por otra parte, los resultados sugieren que los ATC prolongan 2 veces o más el intervalo QTc que los ISRS, lo que coincide con estudios previos que indicaron mayor riesgo cardíaco para estos fármacos. Entre los ISRS, el citalopram parece ser el que mayor prolongación del intervalo QTc genera, aunque la bibliografía disponible arrojó resultados contradictorios al respecto. Entre los demás ISRS, el escitalopram parece tener un efecto de prolongación del intervalo QTc dependiente de la dosis, el cual resultó ser menor, pero no significativamente diferente, del efecto del citalopram.

De todos modos, desde el punto de vista práctico, no parecen existir datos concretos para recomendar precaución o vigilancia adicional con el uso de ISRS, diferentes del citalopram, en la población general. La prolongación diferente

(ISRS), tratamiento antidepressivo de elección durante los últimos 25 años, parecen tener un perfil cardíaco más seguro que los ATC. No obstante, recientemente se ha cuestionado la seguridad de esta clase de fármacos en relación con la prolongación del intervalo QTc. Algunos informes y evaluaciones sistemáticas han sugerido que los ISRS, particularmente el citalopram, podrían causar dicho efecto. Para marzo de 2012, la información en conjunto llevó a la *Food and Drug Administration* (FDA) de los EE.UU. a limitar la dosis de citalopram a 40 mg/día o menos (20 mg/día o menos en pacientes mayores de 60 años), ya que las dosis mayores parecen incrementar el riesgo de prolongación del intervalo QTc. A pesar de la repercusión clínica de esta asociación, al momento de realizarse el presente trabajo no se había llevado a cabo una evaluación sistemática y metanálisis de toda la información disponible sobre el tema.

En consecuencia, se decidió efectuar una revisión sistemática de la bibliografía y metanálisis, con el fin de caracterizar el efecto de los ISRS sobre el intervalo QTc. Específicamente, se evaluó si los ISRS incrementan el intervalo QTc, en comparación con el placebo como con los ATC, además de determinar si el citalopram tiene un mayor efecto sobre el intervalo QTc que los demás ISRS.

Métodos

A los fines del presente estudio se llevó a cabo una revisión de la bibliografía desde enero de 1975 hasta agosto de 2012 en la base de datos PubMed/Medline, para identificar estudios que cuenten con información sobre la relación entre el intervalo QTc y el uso de ISRS. Todo ensayo prospectivo, abierto o aleatorizado, y controlado que informara el efecto sobre el intervalo QTc antes de la administración de ISRS o después de ésta se incluyó en la investigación. Fueron excluidos estudios con diseño retrospectivo, que no especificaran el ISRS empleado o que no brindaran información específica sobre el intervalo QTc, así como los trabajos no realizados en seres humanos o publicados en otra lengua que no fuera inglés, alemán o español.

Se seleccionaron 16 artículos, que reunieron los criterios de inclusión. La calidad metodológica se evaluó en cada caso. El efecto de la medicación sobre el intervalo QTc se definió como la diferencia en milisegundos entre el valor del intervalo QTc en la consulta final y dicho valor en la consulta

de los efectos aleatorios con respecto a la dosis ajustada de la droga activa (ISRS), la dosis ajustada de la droga control (ATC) y la dosis de placebo, y se completaron metarregresiones respecto de la edad de los pacientes y la duración del tratamiento. Finalmente, para evaluar el efecto del diseño del estudio, se elaboró un metanálisis adicional en el que se consideraron sólo los estudios transversales o únicamente aquellos de grupos paralelos.

Resultados

A partir de los 16 trabajos seleccionados, se definieron 25 subgrupos distintos para el análisis. En términos generales, la calidad de los estudios se calificó como moderada. Todos los artículos seleccionados estaban publicados en idioma inglés. El tamaño de la muestra varió de 20 a 1 466 pacientes, con un total de 4 292 participantes. Catorce de los subgrupos pertenecían a ensayos controlados con placebo, mientras que en los 11 restantes se utilizaron ATC como grupo control. Siete subgrupos correspondieron a estudios de diseño transversal y los otros 18 tenían un diseño de grupos paralelos. La duración de las investigaciones varió entre 7 y 175 días, con un promedio de 41.0 ± 45.3 días. La edad promedio de los pacientes fue de 42.5 ± 13.0 años. Todos los ISRS aprobados en los EE.UU. estaban incluidos en al menos uno de los ensayos, lo que permitió el análisis comparativo entre citalopram y los demás ISRS disponibles (paroxetina, escitalopram, sertralina, fluvoxamina y fluoxetina).

En el primer análisis, el uso de ISRS se asoció con un incremento de 6.10 milisegundos en el intervalo QTc (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 3.47 a 8.73), en comparación con placebo. Al realizar la metarregresión, se halló un incremento de 0.1948 (IC 95%: 0.1938 a 0.1957; $p < 0.0001$) milisegundos de aumento en el intervalo QTc por cada incremento del 1% en la dosis máxima establecida por la FDA. En cambio, no hubo modificaciones en el intervalo QTc como consecuencia del empleo de diferentes dosis de placebo. Además, no se observaron efectos significativos al tomar como variables moderadoras la duración del tratamiento o la edad promedio de los pacientes.

En el segundo análisis, los ISRS obtuvieron un intervalo QTc más corto en 7.05 milisegundos (IC 95%: 3.84 a 10.27; $p < 0.001$), en comparación con los ATC. Las dosis más altas de ATC se asociaron con una diferencia mayor en el inter-

del intervalo QTc asociada con esta clase de drogas debería ser clínicamente insignificante para la mayoría de los pacientes, en especial en aquellos que no tienen factores de riesgo para *torsades de pointes*. Un análisis cuidadoso de los riesgos y los beneficios que considere la gravedad de la enfermedad y los demás factores de riesgo para prolongación del intervalo QTc y *torsades de pointes* representa la mejor estrategia para determinar si se debe tratar a un paciente determinado con una estrategia terapéutica que pueda causar una prolongación leve del intervalo QTc.

El hallazgo de que el citalopram podría prolongar el intervalo QTc en mayor medida que otros ISRS hace necesario considerar fármacos alternativos en pacientes con prolongación del intervalo QTc, ya sea basal o con factores de riesgo para *torsades de pointes*. En este sentido, la FDA recomienda limitar la dosis de citalopram a 40 mg, debido al riesgo de prolongación del intervalo QTc. Si existieran razones relevantes para implementar el uso de citalopram en pacientes con riesgo elevado de *torsades de pointes*, su uso debe ser vigilado estrechamente.

En conclusión, el presente metanálisis halló que los ISRS se asociaron con una leve, aunque estadísticamente significativa, prolongación del intervalo QTc. Este riesgo es de menos de la mitad del que existe con el uso de ATC y se encuentra prácticamente confinado al uso de citalopram y escitalopram, responsables del efecto de clase. De todos modos, aún se requieren más estudios para esclarecer completamente el efecto de estos fármacos sobre el riesgo de prolongación del intervalo QTc.

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/resic.php/146791



**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, Agosto de 2015.
Colección Acontecimientos Terapéuticos (AT), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.