

# Serie Psiquiatría

es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Volumen 3, Número 4, Abril 2018

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas ..... 3

## Artículos Distinguidos Entrevistas

- 1 - Antipsicóticos atípicos para la depresión bipolar con características mixtas  
*Michele Fornaro*  
Médico Psiquiatra, New York Psychiatric Institute, Columbia University, Nueva York, EE.UU. .... 4

## Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

- 1 - Empleo de Drogas Glutamatérgicas para el Tratamiento de la Compulsividad y la Impulsividad en Psiquiatría Infantojuvenil: Revisión Sistemática de la Bibliografía Disponible  
*Mechler K, Häge A, Dittmann R y colaboradores*  
*Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 18:1-18, Sep 2017 ..... 7
- 2 - Psicosis Posterior a un Accidente Cerebrovascular: Revisión Sistemática  
*Stangeland H H, Orgeta V, Bell V*  
*Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1-7, Ene 2018 ..... 9
- 3 - Diferencias Neuroanatómicas y Sintomáticas según el Sexo en Individuos con Riesgo Clínico Elevado de Psicosis  
*Guma E, Devenyi G, Pruessner M y colaboradores*  
*Frontiers in Psychiatry* 8(291):1-14, Dic 2017 ..... 11
- 4 - Efectos Longitudinales del Accidente Cerebrovascular sobre la Función Cognitiva: Revisión Sistemática  
*Tang E, Amiesimaka O, Stephan B y colaboradores*  
*Journal of the American Heart Association* 7(2):1-24, Ene 2018 ..... 12
- 5 - Uso de Lurasidona para el Tratamiento de los Pacientes con Depresión Bipolar: Revisión Sistemática de Revisiones Sistemáticas  
*Fornaro M, De Berardis D, de Bartolomeis A y colaboradores*  
*Biomed Research International* 1-18, May 2017 ..... 16

## Novedades seleccionadas

- 6 - Asociación entre el Control Glucémico y la Depresión  
*Góis C, Antunes Duarte T, Barbosa A y colaboradores*  
*BMC Research Notes* 11(38), 2018 ..... 18
- 7 - Beneficios de la Lurasidona en Niños y Adolescentes con Depresión Bipolar  
*DelBello M, Goldman R, Loebel A y colaboradores*  
*Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 56(12):1015-1025, Dic 2017 ..... 19
- 8 - Frecuencia de la Comorbilidad entre el Trastorno Bipolar y los Trastornos de Ansiedad  
*Aftab A, Levin J, Sajatovic M y colaboradores*  
*Journal of Nervous and Mental Disease* 206(4), Ene 2018 ..... 21
- 9 - Comorbilidad entre los Trastornos de Ansiedad y la Epilepsia  
*Wiglusz M, Landowski J, Cubala W*  
*Epilepsy & Behavior* 79(1-3) ..... 22
- Contacto directo ..... 24  
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas ..... 25-26

## Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Serie Psiquiatría, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Atención Primaria	4-6, 8
Diabetología	6
Diagnóstico por Imágenes	3, 4
Endocrinología y Metabolismo	6
Epidemiología	4, 6, 9
Farmacología	1, 5, 7
Farmacología Clínica	8
Genética Humana	4
Gerontopsiquiatría	2
Medicina Familiar	6
Medicina Farmacéutica	2, 5, 7, 8
Medicina Interna	2, 9
Neurología	2-4, 9
Pediatría	7
Psicofarmacología	5, 7, 8
Psiquiatría Clínica de Adultos	2, 3, 5, 8, 9
Psiquiatría Infantojuvenil	3, 7



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora PEMC-SIIC

### Consejo Superior

Programa SIIC de Educación  
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Allevato,  
Sebastián A. Alvano, Pablo Bazerque,  
Daniela Bordalejo, Oscar Bruno,  
Carlos Camilo Castrillón, Juan C.  
Chachques, Luis A. Colombato (h),  
Sixto R. Costamagna, Carlos Crespo,  
Carlos Damin, Jorge Daruich, Eduardo  
de la Puente, Raúl A. De Los Santos,  
Blanca Díez, Ricardo Drut, Roberto  
Elizalde, Miguel Falasco (h), Germán  
Falke, Fernando R. Filippini Prieto,  
Pedro Forcada, Juan Gagliardi, María  
E. Gómez del Río, Alcides Greca,  
Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo  
Hirschon Prado, Roberto Iérmoli,  
Miguel A. Largaía, Oscar Levalle,  
Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier  
Lottersberger, Olindo Martino\*, Jorge  
Máspero, Marcelo Melero, José M.  
Méndez Ribas, José Milei, Alberto  
Monchablón Espinoza, Oscar Morelli,  
Amelia Musacchio de Zan, Angel  
Nadales, Carlos Nery Costa, Beatriz  
Oliveri, Domingo Palermo, Rodolfo S.  
Pasqualini, Ricardo Alfredo Pérez de  
la Hoz, Daniel L. Piskorz, Eduardo  
Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo  
Rubio, Graciela B. Salis, Oscar D.  
Salomón, Ariel Sánchez, Graciela  
Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A.  
Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo  
Trivi, José Vázquez, Juan C. Vergottini,  
Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff,  
Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:  
Arias 2624  
(C1429DXT),  
Buenos Aires, Argentina.  
Tel.: +54 11 4702 1011  
www.siicsalud.com

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual  
en trámite. Hecho el depósito que establece  
la ley N° 11723. Los textos que en esta  
publicación se editan expresan la opinión  
de sus firmantes o de los autores que han  
redactado los artículos originales. En virtud  
de que este material ha sido intelectualmente  
compuesto por sus autores exclusivamente,  
los editores y patrocinantes no son  
responsables por la exactitud, precisión  
y vigencia científica de la información,  
opiniones y conclusiones expresadas en su  
contenido. Trabajos Distinguidos/Trabalhos  
Destacados y Temas Maestros son marcas  
y procedimientos internacionalmente  
registrados por la Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica. Prohibida la  
reproducción total o parcial por cualquier  
medio sin previa autorización por escrito de  
la Sociedad Iberoamericana de Información  
Científica (SIIC).

  
Información adicional en  
[www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)

  
Artículo completo en  
[www.siic.info](http://www.siic.info)

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Psiquiatría

[www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php](http://www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php)

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



**Dirección Honoraria**  
Amelia Musacchio de Zan

**Dirección Científica**  
Alberto Monchablón Espinoza

**Coordinación Científica**  
Andrés Zubrzycki

### Comité de expertos

(en actualización)

Elías Abdala, Enrique Alvarez, Haydée Andrés, José Luis Ayuso Gutiérrez, Enrique Baca, Demetrio Barcia Salorio, Luiz de C. Bechelli, Lucio Bellomo, Alberto Bertoldi, Julio Bobes García, Daniela Bordalejo, Dorgival Caetano, Carlos Calatroni, José Eduardo Carreño Rendueles, Marcelo G. Cetkovich-Bakmas, Antonio Duarte, Patricio Fischman, José Giner, Leonardo Gojman, Teresinha Fátima Hassan, Néstor Marchant, Hugo Marietán, Miguel Márquez, Andrea Márquez López Mato, Miguel Angel Materazzi, Alberto Monchablón Espinoza, Roger Montenegro, Amelia Musacchio de Zan, Jorge Nazar, Alfredo Ortiz Frágola, Jorge Paprocki, Jerónimo Saiz Ruiz, Mario Seguel Lizama, Hernán Silva Ibarra, Manuel Suárez Richards, Marcio Versiani, Roberto Yunes, Sergio Zamora Delgado, Jorge Luis Zirulnik, Andrés Zubrzycki.

### Fuentes científicas

Acta Psiquiátrica y Psicológica de América Latina  
Acta Psiquiátrica Scandinavica  
Actas Españolas de Psiquiatría  
Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría  
y Ciencias Afines  
Agencia Sistema de Noticias Científicas  
(aSNC-SIIC)  
Alcmeon  
American Journal of Medicine  
American Journal of Psychiatry  
American Journal on Mental Retardation (AJMR)  
Annals of Internal Medicine  
Archives of General Psychiatry  
Archives of Internal Medicine  
Archives of Neurology  
Australian and New Zealand Journal of  
Psychiatry  
British Journal of Psychiatry  
British Medical Journal (BMJ)  
Canadian Journal of Psychiatry  
Canadian Medical Association Journal (CMAJ)  
Chinese Medical Journal (CMJ)  
Clinical Neuropharmacology  
Clinical Psychology  
Clinical Psychology: Science and Practice  
Current Opinion in Neurobiology  
Current Opinion in Psychiatry  
Depression and Anxiety  
Drugs  
European Archives of Psychiatry and Clinical  
Neuroscience  
European Neuropsychopharmacology  
General Hospital Psychiatry  
German Journal of Psychiatry  
International Clinical Psychopharmacology  
International Journal of Psychoanalysis  
International Psychogeriatrics  
Jornal Brasileiro de Psiquiatría  
Journal of Anxiety Disorders  
Journal of Child and Adolescent  
Psychopharmacology  
Journal of Clinical Investigation  
Journal of Clinical Psychiatry  
Journal of Clinical Psychopharmacology  
Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology  
Journal of Internal Medicine  
Journal of Nervous and Mental Disease  
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry

Journal of Neuropsychiatry and Clinical  
Neurosciences  
Journal of Pediatric Psychology  
Journal of Psychiatry and Neuroscience  
Journal of Psychopharmacology  
Journal of Sex Research  
Journal of Studies on Alcohol  
Journal of the American Academy of Child and  
Adolescent Psychiatry  
Journal of the American Medical Association (JAMA)  
Journal of the European College of  
Neuropsychopharmacology  
Journal of the Formosan Medical Association  
Journal of the Royal Society of Medicine (JRSM)  
Kaohsiung Journal of Medical Sciences  
Lancet  
Medical Journal of Australia  
Medicina (Buenos Aires)  
Neurology  
New England Journal of Medicine (NEJM)  
Postgraduate Medical Journal  
Postgraduate Medicine  
Psiquis  
Psychiatric Annals  
Psychiatric Bulletin  
Psychiatric Rehabilitation Journal  
Psychiatry  
Psychiatry Research-Neuroimaging  
Psychiatry-Interpersonal and Biological Processes  
Psychology and Psychotherapy-Theory Research  
and Practice  
Psychosomatics  
QJM: An International Journal of Medicine  
Revista Argentina de Clínica Psicológica  
Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría  
Revista del Hospital Psiquiátrico de La Habana  
Salud(i)Ciencia – SIIC  
Schizophrenia Bulletin  
Science & Medicine  
Scientific American  
SIIC Data Bases  
Southern Medical Journal  
São Paulo Medical Journal  
Tohoku Journal of Experimental Medicine  
Trabajos Distinguidos de Clínica Médica  
Trabajos Distinguidos de Factores de Riesgo  
Trends in Neurosciences (TINS)  
World Psychiatry

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

## A- Antipsicóticos atípicos para la depresión bipolar con características mixtas

### *Atypical antipsychotics in treating acute bipolar depression with mixed features*

“Los pacientes bipolares con características mixtas abarcan cuadros con síntomas psicóticos transitorios, ciclado rápido e ira intensa, en el contexto de una disminución del estado anímico y de la presencia de anhedonia. Dadas las consecuencias terapéuticas significativas, es necesario aumentar el conocimiento diagnóstico, especialmente desde una perspectiva terapéutica a largo plazo.”

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Entrevista exclusiva a

**Michele Fornaro**

Médico Psiquiatra, New York Psychiatric Institute, Columbia University, Nueva York, EE.UU.

Entrevistador

**Andrés Zubrzycki**

PhD, MD, Especialista en Medicina Legal; Psiquiatra, Hospital Neuropsiquiátrico Prof. Dr. Braulio A. Moyano, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	+ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Nueva York, EE.UU. (especial para SIIC)

**AZ:** De acuerdo con su opinión, ¿cuál es el factor más relevante asociado con el aumento de la prescripción de antipsicóticos en los últimos tiempos?

**MF:** Si se trata en forma específica la tendencia de aumento de la prescripción de antipsicóticos de segunda generación (ASG) durante las últimas décadas, no señalaría un único factor principal asociado con el tema. Específicamente, los patrocinos, el objetivo de obtener un mejor perfil de eficacia y tolerabilidad, en comparación con los antipsicóticos de primera generación (no necesariamente logrado por completo para todos los ASG), y el conocimiento creciente del efecto transnosológico de muchos de los ASG, en coincidencia con la existencia de “zonas de rareza” más allá de la dicotomía clásica de Kraepelin, son factores que jugarían un papel importante

para explicar la tendencia mencionada. El aumento de la sensibilidad diagnóstica de muchos profesionales relacionada con la amplitud del espectro bipolar y la presencia de especificadores y características peculiares que influyen sobre el diagnóstico diferencial y la respuesta terapéutica representarían el factor explicativo principal, desde mi punto de vista.

**¿Podría describir las principales dificultades para el diagnóstico de la depresión bipolar con características mixtas en la actualidad?**

Gracias por su pregunta, ya que representa una de las principales preocupaciones clínicas. Básicamente, muchos médicos desestiman en forma considerable la importancia de determinados especificadores. Más aún, estos son obstaculizados por cuestiones relacionadas con la validez de constructos. Lo antedicho hace referencia al abordaje adoptado en la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) con respecto a los especificadores, ya que podrían aplicarse sin problemas los episodios de depresión en el contexto de la depresión mayor o de la depresión bipolar. Además, los síntomas en común no serían necesarios para dar cuenta de un diagnóstico diferencial. De acuerdo con la cantidad creciente de información, la desestimación sistemática de las características en común mencionadas, es decir, la tendencia a la distracción, la irritabilidad y la agitación psicomotora, dificultaría el diagnóstico diferencial entre la depresión bipolar mixta y el episodio depresivo mayor “unipolar” con características mixtas. Dadas las

	+ Información adicional en <a href="http://www.siicsalud.com">www.siicsalud.com</a> : otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.
---	---

consecuencias terapéuticas significativas, es necesario aumentar el conocimiento diagnóstico, especialmente desde una perspectiva terapéutica a largo plazo.

***¿Qué características clínicas de la depresión bipolar mixta se atribuyen con mayor frecuencia a otro trastorno psiquiátrico?***

Los pacientes bipolares con características mixtas abarcarían cuadros con síntomas psicóticos transitorios, ciclado rápido e ira prominente en el contexto de una disminución del estado anímico y de la presencia de anhedonia. En caso de características mixtas inestables, el trastorno límite de la personalidad representaría el diagnóstico escogido por algunos psiquiatras. Esto depende significativamente de la formación y la experiencia clínica del profesional que efectúa el diagnóstico. Las estrategias terapéuticas diferirán y, eventualmente, se asociarán con una respuesta subóptima o con el empeoramiento del curso de la enfermedad a medida que transcurre el tiempo, lo cual es especialmente preocupante en presencia de conducta suicida.

***¿Cuáles son las contribuciones positivas y negativas del DSM-5 para el diagnóstico de depresión bipolar?***

En el DSM-5 se presta un nivel mayor de atención a las consecuencias de ciertos especificadores de curso en comparación con el DSM-4. Más allá de la validez cuestionable de algunos de esos constructos mencionada con anterioridad, los médicos son actualmente más conscientes de las múltiples presentaciones posibles de la depresión bipolar. Además, en el capítulo del DSM-5 sobre los trastornos bipolares se enfatiza la relevancia cuantitativa (aunque no necesariamente cualitativa) de la depresión por sobre la hipomanía durante el curso longitudinal del trastorno bipolar. Esto es muy importante, ya que favorece la prescripción responsable de antidepresivos cuando se efectúa el diagnóstico de trastorno bipolar que, en general, es dificultado por el predominio de la polaridad depresiva y por el sesgo de recuerdo que muchos pacientes bipolares presentan o adquieren con el transcurrir del tiempo.

***Indique, por favor, los errores más graves del tratamiento farmacológico de los pacientes con depresión bipolar mixta.***

La monoterapia antidepresiva, sin dudas. No obstante, quiero destacar que si bien el papel emergente del tratamiento complementario con algunos ASG para los pacientes con depresión bipolar con características mixtas es interesante, aún no existen tratamientos fundamentados mediante recomendaciones oficiales debido al sesgo de publicación.

***¿Cuáles son las claves para reducir el tratamiento con múltiples fármacos en pacientes con depresión bipolar?***

En una revisión sistemática sobre el tratamiento con múltiples fármacos en pacientes con trastorno bipolar (Fornaro y col., 2016) se intentó evaluar este tema, así como las cuestiones putativas que llevan al tratamiento con múltiples fármacos en pacientes con trastorno bipolar, la cual, por cierto, es la regla más que la excepción a pesar de la falta considerable de aprobación en la mayoría de los casos. Básicamente, el uso de litio se correlaciona en forma inversa con el tratamiento con múltiples fármacos (criterio permisivo de "dos o más"). La administración de ciertos ASG (combinados con litio, valproato o carbamazepina en

la mayoría de los casos) probablemente se correlaciona en forma inversa con la ausencia de respuesta al tratamiento y con la necesidad de administrar un esquema más complejo de tratamiento con múltiples fármacos en pacientes con trastorno bipolar y antecedente de ciclado rápido, características mixtas o ambos. De todos modos, es necesario contar con más información que fundamente esta suposición clínica.

***¿Qué herramientas diagnósticas son fundamentales para diferenciar en forma precisa la depresión bipolar de la depresión unipolar con características mixtas?***

Una vez más, una pregunta excelente en esta entrevista. Cierta información obtenida en forma reciente mediante abordajes bayesianos (es decir, análisis ROC) permitió probar que la tendencia a la distracción, la irritabilidad y la agitación psicomotora mencionadas con anterioridad aumentarían en forma significativa la especificidad y la diferenciación diagnóstica entre la depresión bipolar con características mixtas y la depresión mayor en general. No obstante, aún no se cuenta con instrumentos validados *ad hoc* que aumenten la capacidad de distinción de los especificadores incluidos en el DSM-5. El análisis discriminativo y el análisis factorial fueron destacados por los autores del estudio BRIDGE-II-Mix, aunque aún se requieren estudios adicionales de validación.

***¿Podría indicar las principales ventajas y desventajas del uso de ASG en comparación con otros tipos de fármacos en pacientes con depresión bipolar mixta?***

Quiero enfatizar nuevamente que es necesario contar con estudios adicionales sobre el tratamiento fundamentado y las recomendaciones estandarizadas. De todos modos, ciertos ASG pueden disminuir la necesidad de tratamiento con múltiples fármacos, el cual se relaciona inversamente con el cumplimiento terapéutico a corto y a largo plazo en pacientes con trastorno bipolar. De hecho, su empleo es un factor clave para el tratamiento de la enfermedad maníaco depresiva. Algunos compuestos creados más recientemente poseen un perfil cognitivo y metabólico superior en comparación con otros ASG. En especial, la lurasidona para la depresión bipolar con características mixtas y el tratamiento adyuvante con asenapina en dosis bajas para la manía con características mixtas representan en la actualidad las opciones más enigmáticas desde mi punto de vista.

***¿Qué ASG constituyen la prioridad para investigar en estudios futuros sobre la depresión bipolar mixta?***

Como ya expresé, creo que la lurasidona se destacará en un futuro cercano como una de las opciones más intrigantes para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar con características mixtas. No obstante, dada la necesidad de una estrategia fundamentada, propondría la realización de estudios adicionales de replicación para el tratamiento agudo y de mantenimiento de este subgrupo especial de pacientes bipolares. Además, todos los estudios clínicos aleatorizados que favorecieron la aprobación de tratamientos por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA) y aumentaron la difusión pública del uso de lurasidona en pacientes con trastorno bipolar (no únicamente con características mixtas) fueron patrocinados por las compañías responsables de su fabricación.

En consecuencia, es prioritario contar con estudios clínicos aleatorizados y controlados, independientes y específicos, efectuados en pacientes con depresión bipolar con características mixtas (de acuerdo con el "sesgo de evaluación" de los especificadores incluidos en el DSM-5 y con criterios alternativos que incluyan la valoración de la tendencia a la distracción, la irritabilidad y la agitación psicomotora como características diferenciales frente a la depresión unipolar mixta).

En mi opinión, los resultados de los análisis *post hoc* de estudios clínicos aleatorizados y controlados, patrocinados y que incluyen múltiples objetivos no resultan lo suficientemente concluyentes al respecto.

Tomará tiempo y dinero a las compañías fabricantes designar los consultores e investigadores más apropiados para ponderar las necesidades clínicas que aún tienen numerosos pacientes ambulatorios e internados.

### **¿Qué características debería tener el fármaco ideal para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar mixta?**

El fármaco ideal para los pacientes con depresión bipolar mixta debería, como objetivo principal, disminuir la gravedad clínica (o el resultado de algún tipo de escala de evaluación) asociada con la tendencia a la distracción, la irritabilidad y la agitación psicomotora. No obstante, nuevamente destaco que la perspectiva incluida actualmente en el DSM-5 no es de ayuda en este aspecto. Esto es preocupante, especialmente si se considera que cada estudio clínico registrado en *clinicaltrials.gov* o en *EU clinical trials* se realizará sobre la base de los criterios del DSM-5, en tanto que los criterios de dominio de investigación (RDoC [*Research Domain Criteria*]) requieren financiación para ser aceptados en forma generalizada, y posiblemente son materia para la discusión de la validez de constructos.

*El entrevistado no manifiesta conflictos de interés.*

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018  
www.siicsalud.com

#### **Lista de abreviaturas y siglas**

ASG, antipsicóticos de segunda generación; RDoC, criterios de dominio de investigación.

#### **Autoevaluación del artículo**

Los pacientes bipolares con características mixtas abarcarían cuadros con síntomas psicóticos transitorios, ciclado rápido e ira intensa, en el contexto de disminución del estado anímico y de la presencia de anhedonia. En los casos de características mixtas inestables, el trastorno límite de la personalidad representaría el diagnóstico escogido por algunos psiquiatras.

#### **¿Qué herramientas diagnósticas se utilizan para diferenciar la depresión bipolar de la depresión unipolar con características mixtas?**

A, La tendencia a la irritabilidad; B, La tendencia a la distracción; C, La tendencia a la agitación psicomotora; D, Ninguna es cierta.

**Corrobore su respuesta:** [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/154616](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/154616)

#### **Cómo citar este artículo**

Fornaro M. Antipsicóticos atípicos para la depresión bipolar con características mixtas. *Trabajos Distinguidos Psiquiatría* 3(4):4-6, Abr 2018.

#### **How to cite this article**

Fornaro M. Atypical antipsychotics in treating acute bipolar depression with mixed features. *Trabajos Distinguidos Psiquiatría* 3(4):4-6, Abr 2018.

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

## 1 - Empleo de Drogas Glutamatérgicas para el Tratamiento de la Compulsividad y la Impulsividad en Psiquiatría Infantojuvenil: Revisión Sistemática de la Bibliografía Disponible

Mechler K, Häge A, Dittmann R y colaboradores

University of Heidelberg, Mannheim, Alemania y otros centros participantes

[*Glutamatergic Agents in the Treatment of Compulsivity and Impulsivity in Child and Adolescent Psychiatry: A Systematic Review of the Literature*]

*Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 18:1-18, Sep 2017

*La compulsividad se relacionaría con la afectación de las vías frontoestriatales caracterizadas por poseer una densidad elevada de receptores glutamatérgicos, puede ser útil su modulación farmacológica.*

Existen diferentes trastornos psiquiátricos cuyos síntomas incluyen la compulsividad. Dichos trastornos generalmente comienzan durante la infancia y se asocian con impulsividad. También se observa su permanencia en individuos adultos y su asociación con las adicciones. Los cuadros más destacables incluyen los trastornos del espectro autista (TEA), el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). De acuerdo con la información disponible hasta el momento, la fisiopatología de la compulsividad se relaciona con las vías frontoestriatales caracterizadas por poseer una densidad elevada de receptores glutamatérgicos. Asimismo, se informó que las vías glutamatérgicas intervienen en la modulación de la compulsividad, con lo cual su modulación farmacológica puede resultar útil desde el punto de vista terapéutico.

Se estima que hasta el 4% de los niños y adolescentes y el 2.5% de los adultos presentan TOC. Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de obsesiones, compulsiones, o ambos síntomas, con la consiguiente afectación de la calidad de vida. Además, los pacientes con TOC poseen un riesgo elevado de suicidio en comparación con la población general. Según lo informado, la fisiopatología de la enfermedad podría incluir trastornos de la neurotransmisión glutamatérgica ubicados en el circuito córtico-estriado-talámico-cortical. En cuanto a los TEA, el cuadro clínico es heterogéneo, aunque generalmente se asocia con la afectación de la interacción social y estereotipias. En diferentes estudios se halló un beneficio potencial ante el uso de drogas glutamatérgicas en pacientes con TEA, ya que la etiología estaría vinculada con un desequilibrio de dicho sistema de neurotransmisión.

Los pacientes con retraso mental de origen hereditario generalmente presentan el síndrome de X frágil (SXF), cuadro caracterizado por síntomas psiquiátricos que incluyen la compulsividad. Es posible que la fisiopatología del SXF se asocie con una disfunción sináptica glutamatérgica, con lo cual el uso de drogas glutamatérgicas podría resultar útil. Con respecto al TDAH, la impulsividad, la hiperactividad y la falta de atención son síntomas principales que afectan la calidad de vida y podrían asociarse con la alteración de los circuitos frontoestriatales y de la neurotransmisión dopaminérgica y glutamatérgica. Los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) parecen desempeñar un papel fisiopatológico en presencia de TDAH. Además, la atomoxetina bloquearía dicho receptor. Estos y otros hallazgos indican la utilidad potencial del uso de drogas glutamatérgicas en pacientes con TDAH.

La presente revisión se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la eficacia y la tolerabilidad del uso de drogas glutamatérgicas en pacientes pediátricos con trastornos que incluyen síntomas de compulsividad e impulsividad. Los agentes evaluados fueron la D-cicloserina, la memantina, la minociclina, el modafinilo, la N-acetilcisteína y el riluzol.

### Métodos

Los autores llevaron a cabo una búsqueda en la base de datos PubMed y evaluaron las referencias de los estudios incluidos en primera instancia, entre otras fuentes. Los estudios seleccionados fueron a doble ciego, aleatorizados y controlados o abiertos y efectuados en la población pediátrica. Solo se incluyeron estudios sobre los efectos de las drogas glutamatérgicas en pacientes con TDAH, TOC, SXF y TEA. También se incluyeron trabajos efectuados en pacientes con trastornos relacionados.

### Resultados

La búsqueda llevada a cabo resultó en la inclusión de 21 estudios, la mayoría tuvo un diseño controlado y aleatorizado e incluyó la evaluación del empleo de los fármacos como complemento del esquema terapéutico ya administrado. Los participantes presentaban trastornos como el TOC, la tricotilomanía, la onicofagia, los TEA, el SXF y el TDAH.

Los estudios sobre el uso de D-cicloserina en pacientes pediátricos con TOC indicaron beneficios, aunque la diferencia frente al grupo control no fue significativa en todos los casos. La droga resultó útil para acelerar la respuesta a la terapia conductual, pero no se observaron diferencias significativas en comparación con el grupo control durante el período

de seguimiento. La monoterapia con D-cicloserina se asoció con la mejoría del funcionamiento social y con el aumento de la respuesta al tratamiento. La tolerabilidad del agente resultó adecuada y no se observaron efectos adversos graves.

El uso de memantina fue evaluado en niños con TEA tratados con risperidona. Los resultados obtenidos indicaron un alivio sintomático significativo, en comparación con la administración de placebo. Los beneficios de la memantina tuvieron lugar ante la evaluación de la hiperactividad, la conducta estereotipada, la irritabilidad, el funcionamiento social, la impulsividad y el lenguaje. En pacientes con TDAH se observó una mejoría clínica ante la administración de memantina al aplicar escalas de evaluación como la *ADHD Rating Scale-IV* y la *Clinical Global Impression-Severity* (CGI-S). El tratamiento generalmente fue bien tolerado y se asoció con eventos adversos leves como las cefaleas y la nasofaringitis, aunque en un estudio abierto se informaron eventos adversos graves.

El uso de minociclina fue investigado en pacientes con SXF. La droga resultó significativamente superior, en comparación con el placebo, ante la aplicación de la escala *CGI-Improvement* (CGI-I). En un estudio se informó una mejoría significativa luego de 8 semanas de tratamiento complementario con minociclina. Los beneficios del agente tuvieron lugar ante la valoración del lenguaje, la ansiedad, la comunicación, la hiperactividad, la impulsividad y la atención. Los eventos adversos de la minociclina fueron leves y generalmente afectaron al sistema gastrointestinal, aunque también se informó la aparición de cefaleas.

El tratamiento con modafinilo fue evaluado en pacientes con TDAH. La monoterapia con la droga generó un alivio sintomático en general, que también se apreció ante la evaluación de la conducta oposicionista, los trastornos cognitivos y la hiperactividad. El uso de modafinilo se asoció con una respuesta más elevada al tratamiento, en comparación con la administración de placebo. No se registraron eventos adversos graves asociados con el tratamiento.

La administración de N-acetilcisteína fue evaluada en pacientes con onicofagia y tricotilomanía, sin diferencias significativas en comparación con el placebo. La droga se empleó como complemento del tratamiento con otros fármacos. En pacientes con TEA tratados con risperidona, la administración de N-acetilcisteína se asoció con la mejoría significativa de la irritabilidad, en comparación con la administración de placebo. El tratamiento no generó eventos adversos graves, aunque se informó la aparición de cuadros leves como diarrea, náuseas y tos.

El riluzol fue evaluado como complemento del tratamiento con risperidona en niños con TEA. El fármaco tuvo un efecto superior en comparación con el placebo ante la evaluación de la hiperactividad, la irritabilidad y la conducta estereotipada. No obstante, la diferencia no fue estadísticamente significativa, aunque debe destacarse que la respuesta al tratamiento fue

más frecuente ante la administración de riluzol. Otros autores evaluaron el uso de riluzol en niños con TOC, como complemento del tratamiento con otras drogas, sin diferencias significativas en comparación con el placebo. Además, en un estudio abierto realizado en pacientes con TOC se observó una respuesta significativa al riluzol. Con respecto a la tolerabilidad del tratamiento, se informó un caso de pancreatitis, aumentos transitorios de las enzimas hepáticas y el incremento del apetito y del peso corporal, aunque este último cuadro tuvo lugar ante la combinación de riluzol y risperidona.

## Discusión

Las investigaciones sobre el tratamiento farmacológico de los niños y adolescentes con trastornos psiquiátricos generalmente son escasas. Esto resulta en el uso de agentes fuera de indicación. De acuerdo con los resultados obtenidos, la D-cicloserina no diferiría significativamente frente al placebo al ser utilizada como complemento de la terapia conductual. No obstante, podría acelerar la respuesta al tratamiento y posee un buen perfil de tolerabilidad, con lo cual podría ser útil contar con más estudios sobre su uso en psiquiatría infantojuvenil. En cuanto a la memantina, su administración brindó beneficios significativos en pacientes con TEA, en tanto que no se cuenta con información suficiente sobre su utilidad en pacientes con otros cuadros. No obstante, es posible que brinde beneficios en términos de respuesta y remisión en pacientes con TOC. La droga resultó bien tolerada.

La administración de minociclina brindó alivio sintomático en pacientes con SXF, aunque la escasez de estudios impide la obtención de conclusiones definitivas al respecto. El uso de modafinilo en pacientes con TDAH se asoció con un alivio estadísticamente significativo de los síntomas. Entre sus efectos adversos se incluyó la disminución del apetito, al igual que lo observado ante el uso de psicoestimulantes. Esto podría indicar un mecanismo de acción en común. En cuanto a la N-acetilcisteína, se sugirió la ausencia de utilidad en pacientes con onicofagia y tricotilomanía, aunque el agente fue beneficioso en combinación con la risperidona en pacientes con TEA. Hasta el momento no se cuenta con estudios que indiquen ventajas ante el uso de riluzol en pacientes con TOC o TEA. Debe considerarse que se informó un caso de pancreatitis grave asociado con su administración, aunque es necesario contar con más información sobre la correlación entre el uso de riluzol y este efecto adverso en la población pediátrica.

Entre las limitaciones de la presente investigación, los autores mencionaron que en general se incluyeron estudios piloto. Además, 9 de los trabajos fueron abiertos, algunos fueron retrospectivos y en la mayoría de los casos no se evaluaron los fármacos empleados como monoterapia. Esto limita la interpretación de los resultados. De igual modo, en general no se tuvieron en cuenta las comorbilidades psiquiátricas, aunque son muy frecuentes en pacientes con TOC, TEA o TDAH. Por último, los estudios incluidos en la presente revisión

presentaron características heterogéneas, con lo cual no resulta simple la comparación de los resultados correspondientes a las diferentes drogas. Es necesario contar con investigaciones adicionales para obtener conclusiones definitivas al respecto.

## Conclusión

La administración de agentes con acción glutamatérgica como la memantina o la N-acetilcisteína podría ser beneficiosa en niños y adolescentes que presentan impulsividad o compulsividad asociadas con el TDAH, el TOC o los TEA.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157108](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157108)

## 2 - Psicosis Posterior a un Accidente Cerebrovascular: Revisión Sistemática

Stangeland H H, Orgeta V, Bell V

Oslo University Hospital, Oslo, Noruega; University College London, Londres, Reino Unido

[*Poststroke Psychosis: A Systematic Review*]

**Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**  
1-7, Ene 2018

*Los pacientes que tienen un accidente cerebrovascular pueden presentar psicosis con posterioridad. Este cuadro es grave y afecta en forma negativa la evolución clínica a largo plazo.*

Tanto la psicosis como el accidente cerebrovascular (ACV) son cuadros que generan un nivel considerable de discapacidad. De acuerdo con lo estimado, aproximadamente el 30% de los pacientes que presentan un ACV tiene síntomas neuropsiquiátricos con posterioridad. De hecho, la combinación entre el ACV y las psicosis es uno de los cuadros más graves observados en esta población. Más allá de lo antedicho, tanto el diagnóstico como el tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos observados luego de un ACV son, en general, insatisfactorios. Entre estos síntomas se incluye la psicosis, cuadro que no abarcan las recomendaciones para el tratamiento de los pacientes que tuvieron un ACV. Tampoco se cuenta con estudios sobre el tema.

La presente investigación se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la información disponible sobre las características de la psicosis posterior a un ACV, así como el tratamiento y la evolución de los pacientes que presentan este cuadro.

## Métodos

Los estudios incluidos en la presente revisión fueron seleccionados de las bases de datos *Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL), Medline y PsychINFO. El tipo de ACV evaluado fue isquémico o hemorrágico. También se incluyeron casos correspondientes al accidente isquémico transitorio. La psicosis se correspondió con la presencia de delirios y alucinaciones. Los estudios incluidos tuvieron

características heterogéneas, ya que se consideraron desde los informes de casos hasta los ensayos aleatorizados y controlados.

## Resultados

La selección llevada a cabo resultó en la inclusión de 76 estudios, en su mayoría informes de casos clínicos, correspondientes a un total de 264 pacientes con psicosis posterior a un ACV. De acuerdo con la información demográfica disponible, los participantes tenían una media de 66.6 años. El 46.5% de los pacientes era de sexo femenino. La mayoría de los ACV fueron isquémicos (79.8%), seguidos por los hemorrágicos (18.1%), en tanto que solo el 2.1% de los casos se correspondió con un accidente isquémico transitorio. Ochenta pacientes también presentó síntomas neurológicos. Los cuadros más frecuentes fueron la hemiparesia izquierda, las cefaleas y las dificultades para hablar, aunque también se observaron trastornos visuales y confusión, entre otros síntomas. Una proporción de pacientes presentó ACV silentes detectados luego del diagnóstico de psicosis.

Los resultados de un estudio indicaron que la aparición de psicosis tuvo lugar luego de una media de 6.11 meses de sucedido el ACV. No obstante, también se informó la aparición de delirios a los 2 días del ACV. El diagnóstico más frecuente hallado en los diferentes estudios fue el trastorno delirante, es decir, la presencia de delirios sin alucinaciones. La psicosis de tipo esquizofrénica, caracterizada por delirios y alucinaciones, se observó en el 8.3% de los pacientes, en tanto que el 1.9% de los casos presentó trastornos del estado de ánimo con síntomas psicóticos. Los delirios generalmente se asociaron con temáticas persecutorias, celotípicas y somáticas, así como paramnesia reduplicativa. Las alucinaciones auditivas fueron las más frecuentes.

En 67 de los 76 estudios se informó la localización de las lesiones. La mayoría se ubicó en el hemisferio derecho, en tanto que en el 7.2% de los casos las lesiones tuvieron lugar en el hemisferio izquierdo y en el 3.4% fueron bilaterales. En la mayoría de los casos se observó la afectación frontal, temporal o parietal y del núcleo caudado. Además, en el 8.3% de los pacientes se observó la afectación de la arteria cerebral media. En estudios efectuados para identificar la ubicación de las lesiones y su asociación con la psicosis de tipo esquizofrénica pudo observarse la afectación cortical del hemisferio derecho y la atrofia subcortical preexistente. También se informó la afectación del giro frontal inferior derecho y de la sustancia blanca subyacente. En pacientes que solo presentaban delirios, la región más afectada fue la temporoparietal posterior derecha, aunque también se hallaron lesiones en el giro central derecho y en la región frontotemporal derecha. Otros autores informaron una asociación entre la paramnesia reduplicativa y la lesión del hemisferio derecho.

De acuerdo con los datos disponibles, el índice de prevalencia correspondiente a los delirios y las alucinaciones luego de un ACV es del 4.67% y 5.05%, respectivamente, en tanto que la prevalencia combinada fue del 4.86%. El estudio a largo plazo de la incidencia

de psicosis luego de un ACV arrojó un valor de 6.7% en pacientes sin antecedentes psiquiátricos evaluados durante 12 años de seguimiento. También se informó que en el 12.2% de los pacientes que presentaron un trastorno psiquiátrico luego de un ACV, el cuadro se correspondió con la psicosis.

Cuarenta y nueve estudios e informes de casos, correspondientes a 61 pacientes, incluyeron información sobre el tratamiento de los participantes con psicosis posterior a un ACV. Las drogas empleadas con mayor frecuencia fueron la risperidona y el haloperidol; no obstante, también se informó el uso de quetiapina y olanzapina. La psicoterapia fue menos frecuente y, en general, se aplicó en combinación con las estrategias farmacológicas. La evolución del tratamiento fue reportada en 82 pacientes (31%). La resolución completa de la psicosis fue el tipo de evolución más frecuente observada en estos estudios y tuvo lugar en 45 pacientes (17% de los casos), en un promedio de 3.5 meses. La resolución parcial y la falta de mejoría se informaron en 27 (10.2%) y 10 (3.8%) pacientes, respectivamente.

En 4 estudios se evaluó la evolución a largo plazo de los pacientes con psicosis posterior a un ACV. Según lo observado en un estudio realizado en pacientes ancianos, los síntomas neuropsiquiátricos se modificaron menos del 5% durante un período de seguimiento de un año. Otros autores informaron que el dolor es una consecuencia del ACV a largo plazo que afecta el bienestar y es independiente de las alucinaciones. También se halló que la probabilidad de fallecimiento es mayor entre los pacientes con psicosis posterior a un ACV, en comparación con aquellos sin psicosis luego de 10 años de seguimiento. La respuesta al tratamiento también estuvo significativamente afectada entre los pacientes con parafrenia y paranoia posteriores a un ACV, aunque este hallazgo no fue concluyente. Los datos disponibles en 51 de los estudios incluidos indicaron que el 43.6% de los pacientes presentaba antecedentes psiquiátricos; en cambio, en el 40.2% de los trabajos no se registraron estos antecedentes. La presencia de antecedentes psiquiátricos coincidió con el consumo de alcohol y la depresión en el 2.7% y 2.3% de los pacientes, respectivamente. Otros sujetos presentaron antecedentes de trastornos de ansiedad, esquizofrenia y trastornos del aprendizaje. En 48 de los estudios incluidos se evaluaron otros factores relacionados con la salud y el estilo de vida: los cuadros más frecuentes fueron la hipertensión arterial, la hiperlipidemia y la diabetes. También se informó la asociación entre la psicosis posterior al ACV y el tabaquismo, la aterotrombosis y la hiperhomocisteinemia. Finalmente, en un estudio se informó que el ACV es un factor de riesgo independiente de psicosis.

## Discusión y conclusiones

De acuerdo con los datos disponibles, la psicosis posterior a un ACV parece más frecuente en comparación con lo esperado. La información sobre el tiempo transcurrido entre el ACV y la psicosis fue escasa. Mientras que en un estudio se informó un período medio de 6.1 meses, otros autores comunicaron

un intervalo de 2 días. Los investigadores consideran más probable que la psicosis aparezca una vez transcurrido un período prolongado desde el ACV. En coincidencia con lo hallado en la población general de pacientes con ACV, la mayoría presentó cuadros de tipo isquémico. En consecuencia, el tipo de ACV no parece un factor determinante de la aparición posterior de psicosis. Si bien la mayoría de los pacientes que tiene un ACV es de sexo femenino, la psicosis posterior al ACV fue más frecuente entre los hombres. No queda claro el origen de este hallazgo, aunque los autores destacan que la asociación entre la psicosis y el ACV es compleja.

En diversos estudios se informó que la afección del hemisferio derecho se asocia con trastornos psiquiátricos. En coincidencia, en el presente estudio, la mayoría de los pacientes presentó la afectación del hemisferio cerebral derecho, principalmente de las regiones frontal, temporal y parietal. Los autores destacaron que las lesiones del hemisferio izquierdo generalmente provocan trastornos del lenguaje y la comunicación que impedirían la evaluación adecuada de los síntomas psicóticos. Esto limitó la inclusión de estos pacientes en los estudios disponibles. Es necesario contar con investigaciones adicionales que permitan definir la asociación entre la lesión de un área cerebral determinada y la aparición de síntomas psicóticos.

Según los resultados obtenidos, el trastorno delirante fue más frecuente que la psicosis de tipo esquizofrénica entre los pacientes con antecedente de ACV. Este resultado es notorio si se considera que el trastorno delirante no es tan frecuente en la población general. Es posible que las características de las lesiones hayan generado cuadros delirantes sistematizados, no asociados frecuentemente con alucinaciones. Si bien es necesario contar con investigaciones más sistemáticas al respecto, aún no queda claro cuáles son las herramientas de evaluación psiquiátrica más adecuadas para los pacientes con psicosis posterior a un ACV.

Hasta el momento no se cuenta con estudios sobre el tratamiento de los pacientes con psicosis posterior a un ACV. Es posible indicar la utilidad de los antipsicóticos, como el haloperidol, la risperidona, la quetiapina y la olanzapina; no obstante, estas drogas provocan efectos adversos y pueden aumentar el riesgo de ACV. Según los investigadores, es importante la realización de estudios sobre el tratamiento farmacológico y psicoterapéutico de los pacientes con psicosis posterior a un ACV. Entre las limitaciones del presente trabajo, los autores destacaron la calidad deficiente de los estudios incluidos.

Según los datos disponibles a corto plazo, la psicosis aparece en 1 de cada 20 pacientes que tiene un ACV; no obstante, esta frecuencia parece aumentar a largo plazo. Este cuadro se asocia con evolución desfavorable. Dada la frecuencia elevada de ACV en la población general, resulta importante contar con estudios adecuados sobre la psicosis posterior al ACV con el fin de mejorar el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes que presentan este cuadro.

### 3 - Diferencias Neuroanatómicas y Sintomáticas según el Sexo en Individuos con Riesgo Clínico Elevado de Psicosis

Guma E, Devenyi G, Pruessner M y colaboradores

McGill University Health Center, Verdun, Canadá y otros centros participantes

[*Neuroanatomical and Symptomatic Sex Differences in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis*]

*Frontiers in Psychiatry* 8(291):1-14, Dic 2017

*Los individuos con riesgo elevado de psicosis presentan diferencias neuroanatómicas y clínicas según el sexo. El estudio de estas diferencias puede ser útil para comprender la fisiopatología de la enfermedad.*

Existe un nivel considerable de heterogeneidad clínica entre los pacientes psicóticos, lo cual podría relacionarse, en cierta medida, con diferencias específicas según el sexo. En este sentido, los datos disponibles indican que el inicio de la enfermedad es más temprano en hombres en comparación con las mujeres. Además, los hombres presentan cuadros clínicos de mayor gravedad, en tanto que las mujeres padecen más síntomas afectivos y responden mejor al tratamiento. Algunos autores consideran que el inicio de la enfermedad mental se asocia con una afectación de la maduración cerebral y el neurodesarrollo que tiene lugar durante la adolescencia y es específica según el sexo.

La realización de estudios mediante resonancia magnética (RMN) indicó diferencias cerebrales estructurales y funcionales entre los hombres y las mujeres con esquizofrenia. Resulta importante evaluar si dichas diferencias también se observan en individuos con riesgo elevado de psicosis. En algunos estudios se sugirió que los hombres con riesgo elevado de psicosis tienen mayor probabilidad de padecer la enfermedad, en comparación con las mujeres. Además, en pacientes con riesgo elevado de psicosis, el sexo masculino se asoció con síntomas negativos y disfunción más graves que el sexo femenino, lo cual coincide con lo hallado en individuos con psicosis.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar las diferencias neuroanatómicas y sintomáticas asociadas con el sexo en pacientes con riesgo elevado de psicosis.

#### Pacientes y métodos

Participaron 26 individuos, 13 hombres y 13 mujeres, con riesgo elevado de psicosis, sin antecedente de tratamiento con antipsicóticos. El grupo control estuvo integrado por 29 individuos sanos. El riesgo de psicosis fue evaluado mediante la *Comprehensive Assessment of at Risk Mental States*. También se aplicó la *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders* con el fin de descartar el antecedente de enfermedad mental, el consumo de drogas y otros cuadros. Para valorar la gravedad de los síntomas psicóticos los autores aplicaron la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS). El

funcionamiento fue evaluado mediante la *Global Assessment of Functioning Scale*. Durante el período de seguimiento de 2 años, 2 hombres y 2 mujeres con riesgo elevado de psicosis presentaron la enfermedad.

La exploración mediante RMN se realizó durante el primer semestre de estudio. Las imágenes fueron ponderadas en T1, corregidas y procesadas con el fin de obtener la información de interés. Los autores evaluaron la superficie cerebral, el espesor cortical, el volumen cerebral total, el volumen de la sustancia gris y blanca y del líquido cefalorraquídeo (LCR). La valoración bilateral del volumen del hipocampo, la amígdala, los ganglios basales y el tálamo tuvo lugar mediante la aplicación de un algoritmo de segmentación. También se llevaron a cabo análisis de superficie que permitieron evaluar la forma de las estructuras de interés.

El análisis estadístico de la interacción entre el sexo y el grupo tuvo lugar mediante un modelo lineal que incluyó la edad como covariable. Los volúmenes del hipocampo y la amígdala fueron evaluados mediante el mismo modelo.

#### Resultados

La evaluación de las características sociodemográficas de los participantes indicó que los pacientes con riesgo elevado de psicosis eran más jóvenes, en comparación con el grupo control. Además, los pacientes con riesgo de psicosis presentaron un nivel educativo inferior al del grupo control. No se hallaron diferencias de edad al comparar a los hombres y las mujeres de cada grupo.

El análisis de los volúmenes cerebrales totales no arrojó una interacción significativa entre el sexo y el diagnóstico de los participantes. No obstante, los pacientes de sexo masculino con riesgo elevado de psicosis presentaron un volumen inferior, en comparación con los individuos sanos. No se observó la misma diferencia ante la evaluación de las mujeres. Los hallazgos obtenidos indicaron que el volumen cerebral total es menor entre los pacientes con riesgo de psicosis, especialmente entre las mujeres, en comparación con los individuos sanos.

El volumen de la amígdala difirió en mayor medida entre los hombres de ambos grupos, aunque la diferencia no fue significativa. El volumen de la amígdala izquierda fue mayor en presencia de riesgo elevado de psicosis, en comparación con el grupo control, especialmente al evaluar al subgrupo de mujeres. No se observó una influencia significativa del sexo al evaluar la diferencia de volumen hipocampal entre ambos grupos. El análisis de los volúmenes correspondientes a los ganglios basales y el tálamo arrojó volúmenes estriatales mayores entre los individuos con riesgo elevado de psicosis. En este caso, no se verificó una interacción significativa entre el sexo y el grupo.

Los autores observaron una interacción significativa entre el sexo y el grupo al evaluar el espesor cortical medio a nivel del giro poscentral derecho, parietal superior izquierdo, angular y supramarginal parietal inferior izquierdo. Mientras que los hombres con riesgo elevado de psicosis presentaron grosores corticales mayores, en comparación con el grupo control, las

mujeres con un riesgo elevado de psicosis presentaron un espesor cortical inferior que en el grupo control.

La evaluación de los síntomas indicó mayor gravedad entre los hombres con riesgo elevado de psicosis, en comparación con las mujeres. Además, entre los pacientes de sexo masculino, la gravedad de los síntomas negativos se asoció con la magnitud de la superficie de la amígdala. Concretamente, el aumento de los síntomas negativos se relacionó con la disminución de la superficie de la amígdala ventromedial basolateral y con el aumento de la superficie de la amígdala lateral. En cambio, no se halló asociación entre la gravedad de los síntomas y el volumen del hipocampo.

## Discusión

Los resultados obtenidos indicaron que los hombres con riesgo elevado de psicosis presentan modificaciones neuroanatómicas más acentuadas, en comparación con las mujeres. Dicho hallazgo tuvo lugar al evaluar a los pacientes frente a un grupo control. Por ejemplo, los hombres con riesgo elevado de psicosis presentaron disminución de los volúmenes cerebrales totales y aumento del espesor cortical parietal, en comparación con el grupo control. En cambio, las mujeres con dicho riesgo solo tuvieron disminución del espesor cortical. Los hombres también presentaron aumento de la gravedad de los síntomas negativos, que coincidió con el incremento de la expansión de la amígdala izquierda.

Hasta el momento no se cuenta con información específica acerca de la influencia del sexo sobre las alteraciones neuroanatómicas observadas, por ejemplo, en la región parietal de los individuos con riesgo elevado de psicosis. No obstante, es sabido que, en general, las mujeres presentan mayor volumen de sustancia gris parietal que los hombres. En coincidencia, en el presente estudio se observó que las mujeres sanas presentaron una corteza parietal más gruesa que los hombres sanos. En cambio, las mujeres con riesgo elevado de psicosis tuvieron una corteza más delgada frente a las mujeres sanas, en tanto que los hombres con riesgo elevado de psicosis presentaron una corteza más gruesa, en comparación con los hombres sanos. No se observaron diferencias al respecto ante la evaluación de las regiones frontal y temporal.

El estudio del volumen de la amígdala y el hipocampo en hombres y mujeres en presencia de psicosis se ve dificultado debido a la heterogeneidad habitual de dichas estructuras en individuos sanos. Típicamente se observan hipocampos más grandes entre las mujeres y amígdalas más grandes entre los hombres. Conocer las características neuroanatómicas según el sexo, en presencia de enfermedades mentales, puede ser de utilidad. Los datos existentes hasta el momento sobre la modificación del volumen de la amígdala en pacientes psicóticos son heterogéneos. Según lo observado, el hipocampo izquierdo presenta alteraciones en individuos con riesgo elevado de psicosis. Los autores señalaron el aumento del volumen hipocampal solo entre los hombres. En cuanto a la amígdala izquierda, se observaron desplazamientos en las regiones lateral y

medial. Los autores no hallaron diferencias específicas según el sexo al evaluar el tálamo y los ganglios basales. No obstante, en otros estudios se informó la afectación del volumen estriatal y talámico en pacientes psicóticos, aunque dichos hallazgos no diferirían según el sexo.

En coincidencia con lo informado por otros autores, en el presente estudio los hombres tuvieron síntomas negativos más graves que las mujeres. Si bien hasta el momento no se informó una asociación entre las características de la amígdala y los síntomas negativos en individuos con riesgo elevado de psicosis, dicha asociación se observó en pacientes con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. No es posible indicar una correlación entre la gravedad de los síntomas y el volumen del hipocampo y la amígdala, aunque la superficie de dichas estructuras tuvo características determinadas entre los hombres con riesgo elevado de psicosis. Los factores genéticos y ambientales influyen sobre la morfología cerebral y parecen contribuir con la sintomatología y el perfil neuroanatómico de los pacientes.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores señalaron la inclusión de una cantidad reducida de participantes. Es necesario contar con investigaciones adicionales que permitan conocer con precisión las diferencias neuroanatómicas y clínicas entre los hombres y las mujeres con riesgo elevado de psicosis.

## Conclusión

Los hombres y las mujeres con riesgo elevado de psicosis presentan patrones diferentes de síntomas y alteraciones neuroanatómicas.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/157113](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/157113)

## 4 - Efectos Longitudinales del Accidente Cerebrovascular sobre la Función Cognitiva: Revisión Sistemática

Tang E, Amiesimaka O, Stephan B y colaboradores

Newcastle University, Newcastle upon Tyne, Reino Unido y otros centros participantes

[Longitudinal Effect of Stroke on Cognition: A Systematic Review]

Journal of the American Heart Association 7(2):1-24, Ene 2018

*El estado sociodemográfico, las comorbilidades, el antecedente de accidente cerebrovascular y las características clínicas deben incluirse en los modelos de predicción del riesgo de aparición de la demencia luego del accidente cerebrovascular.*

El accidente cerebrovascular (ACV) representa un importante factor de riesgo de demencia y es la segunda causa más común de deterioro cognitivo adquirido. Además, es una causa importante de internación, incapacidad y compromiso de la calidad de vida, y se asocia con aumento de la mortalidad. Es de esperar que en relación con el incremento de la expectativa de vida y la declinación en los índices de mortalidad luego del ACV, los índices de

compromiso cognitivo posterior al ACV aumenten considerablemente en el futuro cercano. Sin embargo, el deterioro cognitivo no suele motivar la misma atención que el daño motor o sensitivo en los pacientes con ACV, debido tal vez a que estos enfermos pueden mantener cierto grado de independencia personal a pesar de la escasa recuperación cognitiva.

Los pacientes que sobreviven a un ACV pueden no presentar déficit cognitivo o pueden tener un compromiso cognitivo inicial que luego mejora, se mantiene estable o progresa a la demencia en el transcurso del tiempo. Las discrepancias en los hallazgos entre los estudios podrían obedecer a las pruebas utilizadas para valorar la funcionalidad cognitiva y el momento en el que se la valora. El antecedente de ACV, la localización de este, la enfermedad de los vasos de gran calibre o de calibre pequeño, la población estudiada, la etnia y la presencia de daño neurodegenerativo son otros factores que podrían explicar las diferencias entre los estudios. Aunque cada vez se presta más atención a la función cognitiva a largo plazo luego del ACV, todavía no se ha determinado cuál es la mejor estrategia de tamizaje.

En la presente revisión sistemática se determinó el patrón evolutivo de la función cognitiva en pacientes que sobrevivieron a un ACV y se identificaron los factores asociados con el cambio en la función cognitiva en el transcurso del tiempo, ya que el mejor conocimiento de la evolución natural de la enfermedad permitirá adoptar estrategias preventivas e indicar precozmente el tratamiento.

## Métodos

La revisión sistemática siguió las pautas *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) y fue registrada en el sistema PROSPERO. Los artículos publicados hasta 2016 se identificaron a partir de 3 bases de datos: Medline, Embase y PsycINFO. Solo se incluyeron trabajos publicados en inglés y realizados en seres humanos; los estudios debían incluir 2 o más valoraciones cognitivas luego del ACV. No se aplicaron restricciones relacionadas con el tipo de muestra (clínica, hospitalaria o poblacional), el número de ACV, el momento en el que se efectuaron las valoraciones cognitivas o las escalas usadas. Tampoco se tuvo en cuenta el mecanismo del ACV. Los trabajos en los que el ACV no se confirmó con estudios por imágenes no fueron excluidos. Se incluyeron trabajos realizados con adultos de 50 años o más y sin demencia, pero se excluyeron los estudios controlados y aleatorizados y las investigaciones de rehabilitación cognitiva, como también los trabajos en los cuales la única variable de valoración fue el diagnóstico de demencia (incluidas en una revisión anterior). Se excluyeron los estudios en los que no se refirieron los cambios en la función cognitiva en el transcurso del tiempo y aquellos que comunicaron el porcentaje de declinación de la función cognitiva en vez de los puntajes actuales en las escalas de valoración, además de los estudios en los que no se realizaron comparaciones estadísticas de los cambios cognitivos en

el transcurso del tiempo. Se tuvieron en cuenta el diseño de la investigación, el tamaño de las muestras, las características demográficas, los criterios aplicados de inclusión y exclusión, la definición del ACV, la batería de pruebas neurocognitivas y los resultados. No fue posible realizar metanálisis como consecuencia de la heterogeneidad en el diseño de los trabajos.

## Resultados

Se identificaron 9365 artículos, 14 de los cuales fueron aptos para la presente revisión. Los trabajos incluyeron entre 50 y 1187 pacientes, en tanto que el seguimiento fue de 3 semanas a 6 años. Se analizaron cohortes específicas con ACV y estudios poblacionales. Los estudios se llevaron a cabo en los EE.UU. (n = 4), el Reino Unido (n = 2), Israel (n = 2), los Países Bajos (n = 2), Alemania (n = 1), India (n = 1), Noruega (n = 1) y Japón (n = 1). El diagnóstico de ACV fue esencialmente clínico; solo en 2 trabajos se realizó una resonancia magnética.

La función cognitiva se valoró con la *Mini Mental State Examination* (MMSE), los puntajes de las subescalas y la MMSE modificada (3MSE). La *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), la *Cambridge Cognitive Assessment* (CAMCOG), la CAMCOG revisada (CAMCOG-R) y la *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status* (RBANS) fueron escalas de valoración aplicadas con menos frecuencia.

Los dominios cognitivos específicos analizados incluyeron el *Auditory Verbal Learning Test* (memoria inmediata y tardía), el *Alphabet Coding Task*, el *East Boston Test*, el *Symbol Digits Modalities Test*, las subescalas de la batería neuropsicológica del *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*, las subescalas de la *Raven's Coloured Progressive Matrices*, el *Verbal Learning Test*, en su versión española y en inglés, y la valoración neuropsicológica computarizada *Neuro Trax*.

La mayoría de los estudios fueron de tipo poblacional (n = 8), pero 5 de ellos incluyeron muestras hospitalarias; en el último trabajo no se aportó información precisa al respecto. Los estudios que mostraron deterioro de la función cognitiva tendieron a ser de población y a tener un seguimiento más prolongado (3 a 6 años), mientras que los que refirieron recuperación cognitiva se realizaron en cohortes hospitalarias seguidas durante períodos más breves (3 semanas a 13 meses).

### *Función cognitiva global*

Doce estudios incluyeron alguna valoración de la función global cognitiva. Tres de ellos refirieron una declinación significativa en el transcurso de los 3 a 6 años de seguimiento, otros 3 no encontraron cambios luego de 13 meses a 6 años de seguimiento, en tanto que otras 3 investigaciones comunicaron mejoras considerables después de 3 semanas a 13 meses de observación.

El análisis estratificado de 4 estudios mostró cuatro hallazgos principales. En primer lugar, si bien no se comprobó una declinación significativa en la función global (puntaje de la 3MSE) después de

3 años de seguimiento en la totalidad de la muestra, el análisis estratificado por sexo mostró cambios significativos (errores en la 3MSE) más desfavorables en los hombres, respecto de las mujeres, pero sin diferencias significativas en relación con el sexo. En segundo lugar, se comprobó que los pacientes con ACV con un desempeño motor más lento, valorado con el *Timed Up and Go Test*, tuvieron un menor rendimiento en la batería global cognitiva computarizada, en comparación con los pacientes con ACV y actividad motora más rápida, en el curso del seguimiento de 2 años. En tercer lugar, los pacientes con ACV y depresión tuvieron peores puntajes de función cognitiva global después de 2 años de seguimiento, en comparación con los sujetos sin depresión y, por último, no se observaron diferencias significativas en los puntajes del CAMCOG cuando los pacientes se clasificaron según los niveles séricos de homocisteína (duración del seguimiento de 27 meses).

### Memoria

En 6 trabajos se incluyeron pruebas de la memoria; 2 de ellos refirieron una declinación significativa de la memoria inmediata y tardía en el transcurso de 6 años de seguimiento y de la memoria visual después de 5 años de observación. En 4 estudios no se encontraron cambios significativos en las mediciones de la memoria verbal después de más de 3 años de seguimiento, en la memoria inmediata luego de 13 meses de seguimiento o en la memoria inmediata y tardía, con períodos de seguimiento de 3.1 a 4.5 años. En un estudio se refirieron mejoras en la memoria tardía a los 13 meses; en otro trabajo se observó una declinación significativa de la memoria en los pacientes con puntajes más altos en la *Geriatric Depression Scale* (GDS) y en otro más se comprobó una declinación importante de la memoria después de 5 años de seguimiento; el efecto fue más pronunciado en los varones.

### Otros dominios cognitivos

Cinco estudios evaluaron otros dominios cognitivos. En un estudio se observó una declinación significativa en la velocidad del procesamiento de la información en los 6 años de seguimiento. Tres trabajos (con seguimiento de 13 meses a 5 años) no encontraron cambios importantes en las pruebas de razonamiento abstracto, habilidades visoespaciales, fluidez verbal, atención, velocidad del procesamiento de la información y lenguaje. Un estudio refirió una mejoría significativa de la función ejecutora en los 3 meses de seguimiento y otro mostró mejoras importantes en el desempeño visoespacial/construccional durante los 13 meses de seguimiento. En los análisis estratificados se comprobaron declinaciones significativas de la función operativa y en el dominio de función visoespacial en los pacientes con puntajes más altos en la GDS en el momento de la internación y a los 6 meses. En otra investigación se observó un deterioro de la atención en los pacientes con puntajes más altos de la GDS a los 6 meses. En un último ensayo se constató una declinación significativa en los puntajes abstractos

y visoespaciales en los enfermos no portadores del alelo *APOE E4* en comparación con los portadores.

### Factores de riesgo para el deterioro cognitivo luego del ACV

La etnia (el riesgo fue más alto en los pacientes de raza negra que en los caucásicos), la depresión, la edad avanzada, el sexo (con resultados dispares), el estado de portador del alelo *APOE E4* (también con resultados mixtos), el peor desempeño cognitivo después del ACV, la localización del ACV (en el hemisferio derecho o izquierdo) y el antecedente de ACV fueron factores de riesgo de deterioro cognitivo luego del ACV. En relación con el sexo, los hallazgos fueron heterogéneos; en un estudio no se observaron diferencias, un trabajo refirió mayor riesgo global en las mujeres y otro halló una mayor declinación de la memoria en los hombres. En un estudio, la presión arterial sistólica no se asoció con la función cognitiva global después de 3 años o más del ACV en hombres o mujeres.

### Discusión

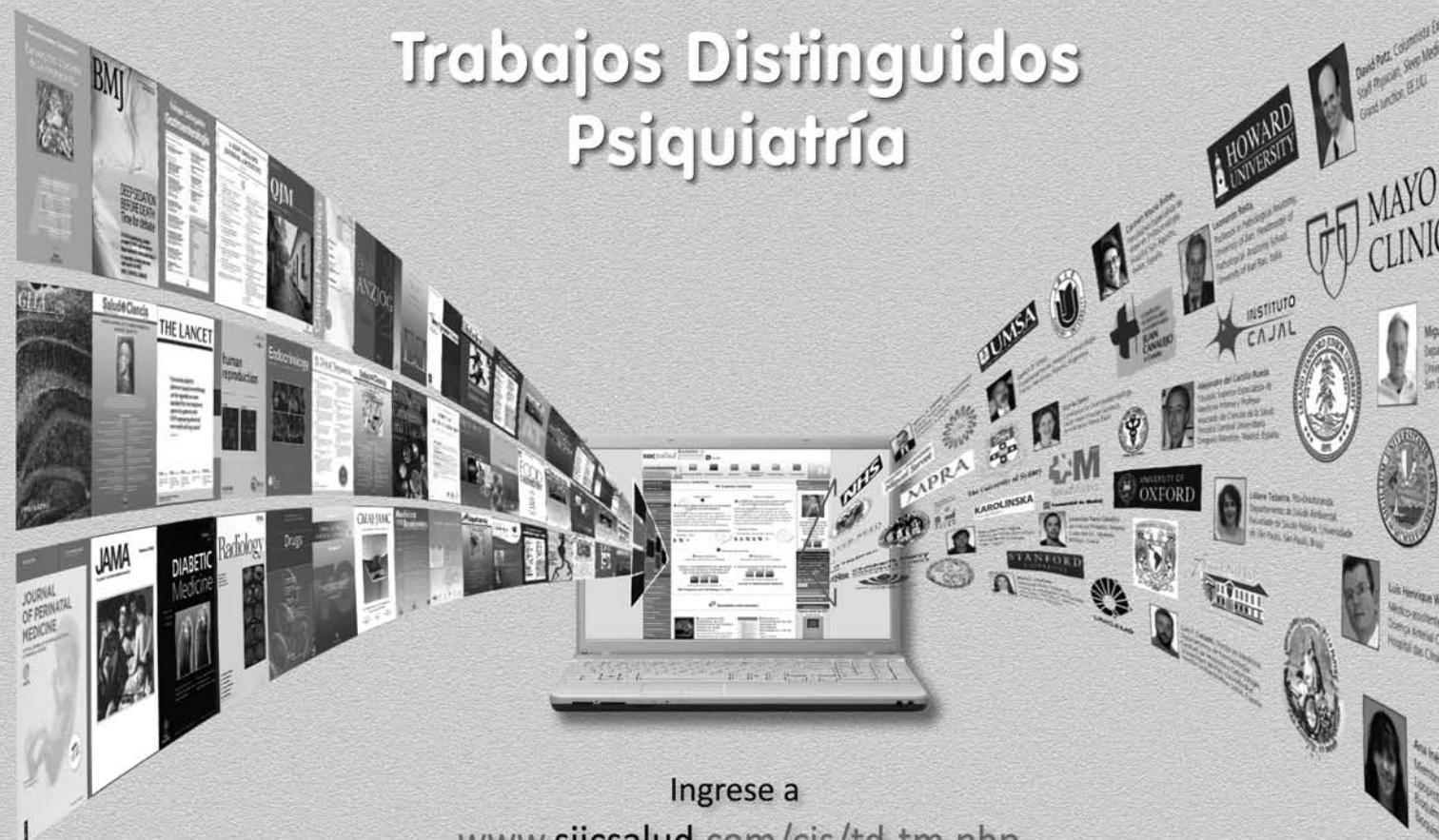
El efecto del ACV sobre la evolución cognitiva es heterogéneo y depende del dominio evaluado de función cognitiva y de los factores metodológicos, sobre todo, de la duración del seguimiento. Por el contrario, otros factores tradicionalmente considerados de riesgo, como la presión arterial sistólica y el estado del alelo *APOE E4*, no se asociaron con los efectos esperados. Cabe destacar que la identificación precisa de la población con ACV con mayor riesgo de presentar deterioro cognitivo es importante en términos de la intervención precoz y la posible participación en trabajos clínicos.

Para la función cognitiva global, la mayoría de los trabajos señalaron una declinación, mientras que 5 estudios no hallaron cambios importantes. Otros 3 ensayos que aplicaron baterías cognitivas diferentes (MMSE, CAMCOG-R y RBANS) encontraron mejoría, posiblemente como consecuencia de la inclusión de muestras reducidas de pacientes, el seguimiento breve (de 3 semanas a 3 meses luego del ACV) y las características de las poblaciones evaluadas. Cuando los pacientes fueron controlados a los 3 años o más del ACV se observó una declinación significativa de la función cognitiva. Dado que la edad es un factor importante de riesgo para la aparición de la demencia, en los estudios futuros se deberá determinar si este parámetro en el momento del ACV y la duración de la enfermedad determinan la evolución cognitiva posterior. Los resultados para los dominios específicos de la función cognitiva también fueron heterogéneos, sobre todo en relación con la duración del seguimiento. Este fenómeno pone de manifiesto la importancia de valorar distintos dominios cognitivos y de disponer de una batería cognitiva de consenso para las comparaciones transversales.

Los factores de riesgo de deterioro cognitivo, luego del ACV, fueron los factores demográficos (sexo, edad y etnia), los síntomas neuropsiquiátricos (depresión), las comorbilidades (sobre todo el antecedente de ACV), el

Amplíe el contenido  
del ejemplar impreso.

Acceda  
a la *edición virtual* de  
Trabajos Distinguidos  
Psiquiatría



Ingresa a

[www.siicsalud.com/cis/td-tm.php](http://www.siicsalud.com/cis/td-tm.php)

Actualícese en castellano,  
con artículos originales  
e informes seleccionados por expertos  
provistos por las mejores fuentes internacionales.



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

peor desempeño en las pruebas cognitivas basales, los factores genéticos (en especial, el estado del alelo *APOE E4*), la funcionalidad (el equilibrio y la marcha) y la naturaleza del ACV (localización). La influencia del genotipo debe confirmarse en estudios futuros. Un aspecto que debe tenerse muy en cuenta en las investigaciones venideras es la necesidad de controlar a los enfermos durante períodos prolongados después del ACV. Hasta ahora no se dispone de biomarcadores específicos para distinguir a los pacientes con riesgo y a aquellos con pronóstico más favorable.

## Conclusiones

La función cognitiva posterior al ACV evoluciona de manera variable. Para determinar con precisión el pronóstico se requieren herramientas estandarizadas aplicadas a intervalos regulares. De confirmarse que los factores que incrementan el riesgo de deterioro cognitivo después del ACV difieren de los que participan en la declinación cognitiva en los pacientes sin esa afección, las intervenciones preventivas y terapéuticas deberían adaptarse a cada caso en particular. Los factores vinculados al incremento del riesgo, como el estado sociodemográfico, las comorbilidades, el antecedente de accidente cerebrovascular y las características clínicas, deberán incluirse en los modelos para la predicción del riesgo de aparición de demencia posterior al ACV.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/157114](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/157114)

## 5 - Lurasidona para el Tratamiento de los Pacientes con Depresión Bipolar: Revisión Sistemática de Revisiones Sistemáticas

Farnaro M, De Berardis D, de Bartolomeis A y colaboradores

Federico II University of Naples; Hospital "G. Mazzini", Teramo; Italia y otros centros participantes, Nápoles, Italia

[*Lurasidone in the Treatment of Bipolar Depression: Systematic Review of Systematic Reviews*]

**Biomed Research International** 1-18, May 2017

*La lurasidona es un antipsicótico atípico aprobado para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar. Su administración brinda ciertas ventajas en comparación con otros fármacos empleados en esta población.*

Los pacientes con trastorno bipolar (TBP) presentan cuadros depresivos en mayor medida en comparación con los episodios maníacos. No obstante, no se cuenta con estudios suficientes sobre la estrategia terapéutica de estos pacientes. En general, la respuesta al tratamiento farmacológico no es adecuada en pacientes con depresión bipolar. El uso de antidepresivos clásicos en pacientes con depresión bipolar es discutido por cuestiones de seguridad, especialmente en pacientes con TBP tipo I o en presencia de síntomas mixtos o atípicos.

Existe información que indica la utilidad del tratamiento con ciertos antipsicóticos atípicos en pacientes con depresión bipolar. Hasta el momento,

la combinación de olanzapina y fluoxetina y la administración de lurasidona son opciones aprobadas por la *Food and Drug Administration* para el tratamiento agudo de los pacientes adultos con depresión bipolar. En cuanto a la lurasidona, su empleo puede tener lugar como monoterapia o en combinación con estabilizadores del estado de ánimo. Se sugirió que la lurasidona resulta eficaz y segura en pacientes con depresión bipolar resistente. Una ventaja de la lurasidona parece ser la ausencia de efectos adversos significativos sobre el peso corporal y el metabolismo. Si bien se llevaron a cabo numerosos estudios y revisiones sobre el uso de lurasidona en pacientes con depresión bipolar, resulta necesario contar con información actualizada y útil para la toma de decisiones.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas sobre el uso de lurasidona para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar. Los autores se propusieron identificar las revisiones que brindaron información fiable con el fin de efectuar recomendaciones terapéuticas y conocer los temas aún no abordados que deberían incluirse en investigaciones futuras.

## Métodos

Los autores realizaron una búsqueda de revisiones sistemáticas en las bases de datos Medline, Embase, *Cochrane Library* y *Scopus*. Solo se incluyeron revisiones sistemáticas sobre el uso de lurasidona en presencia de TBP, como monoterapia o en combinación con otros fármacos, para el tratamiento agudo o la terapia de mantenimiento. La información fue evaluada en forma independiente por 2 investigadores. Los parámetros principales considerados fueron las conclusiones sobre la eficacia y la tolerabilidad del tratamiento elaboradas por los autores de cada estudio.

La valoración de la calidad metodológica y el riesgo de sesgos tuvieron lugar mediante la herramienta *Assessment of Multiple Systematic Reviews* (AMSTAR). El método AMSTAR enfatiza sobre la magnitud de la búsqueda, los criterios de inclusión y selección, los sesgos de publicación, la heterogeneidad y la comparabilidad de las revisiones. Con el fin de generar datos cuantitativos, los autores incorporaron la herramienta *Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews* (RAMSTAR). Al considerar el puntaje RAMSTAR, la obtención de valores superiores o letras de mayor grado como la "A" se correspondió con la obtención de conclusiones más fiables.

## Resultados

De acuerdo con el puntaje RAMSTAR, la mayoría de las revisiones seleccionadas se ubicaron en el nivel más elevado de calidad. La cantidad de estudios aleatorizados y controlados realizados desde 2013 sobre el uso de lurasidona en pacientes con TBP disponibles para efectuar revisiones sistemáticas fue escasa. Además, en general, los estudios fueron patrocinados.

La lurasidona es una benzisotiazolinona que se administra una vez por día. Su absorción es más

adecuada en presencia de alimentos. Es metabolizada a nivel hepático por la isoenzima 3A4 del sistema enzimático citocromo P450 (CYP450), con lo cual los inductores del CYP3A4, como la rifampicina, pueden disminuir su concentración. La dosis inicial recomendada en adultos con TBP tipo I que presentan depresión es de 20 mg/día, en tanto que la dosis máxima permitida es de 120 mg/día.

El mecanismo de acción de la lurasidona incluye el antagonismo de los receptores dopaminérgicos D2 y serotoninérgicos 5-HT2A y 5-HT7. La droga también tiene afinidad por los receptores 5-HT1A sobre los cuales actúa como agonista parcial y es un antagonista leve a moderado de los receptores D3. La tolerabilidad metabólica y cognitiva de la lurasidona se ve favorecida por su falta de afinidad por los receptores histaminérgicos H1 y colinérgicos M1. El perfil de unión a los receptores mencionado coincide con un efecto antipsicótico, antidepressivo, antimaniaco y procognitivo. La lurasidona también resulta útil para disminuir los síntomas negativos asociados con la esquizofrenia y su empleo se relaciona con menor riesgo de síntomas extrapiramidales. La acción aguda de la lurasidona en presencia de depresión bipolar se asociaría con el agonismo 5-HT1A y el antagonismo alfa-1 adrenérgico y 5-HT2A. No obstante, la actividad dopaminérgica también parece ser de importancia, al igual que el antagonismo 5-HT7.

De acuerdo con la información disponible, los efectos adversos más frecuentes de la lurasidona incluyen las náuseas, la sedación, la acatisia y los síntomas extrapiramidales. A diferencia de otros antipsicóticos atípicos, la droga no provocó efectos significativos sobre el perfil lipídico o glucídico y el nivel de prolactina. Tampoco se informaron cambios del registro electrocardiográfico ante la administración de lurasidona en comparación con el uso de placebo.

El riesgo de somnolencia asociado con el uso de lurasidona es bajo debido a que la sustancia no actúa sobre los receptores histaminérgicos H1 ni muscarínicos M1. Además, el antagonismo alfa-1 adrenérgico contribuye con dicho perfil de tolerabilidad. No obstante, el fármaco provocó acatisia y distonías con una frecuencia relativamente elevada. Hasta el momento no se cuenta con estudios sobre el uso de lurasidona en ancianos con demencia, ni se informaron fallecimientos asociados con el tratamiento, aunque existen advertencias que vinculan la lurasidona con el fallecimiento en ancianos.

## Discusión

Los estudios seleccionados tuvieron una calidad moderada a alta y arrojaron resultados coincidentes ante la evaluación de la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de la droga en pacientes con TBP tipo I que presentan episodios depresivos. Los resultados obtenidos son importantes si se considera que los pacientes bipolares requieren tratamiento crónico, lo cual aumenta el riesgo de eventos adversos. Esto es fundamental, en especial en lo relativo a los efectos metabólicos y cognitivos de los agentes. En

consecuencia, existe un nivel considerable de interés acerca del uso de lurasidona como alternativa mejor tolerada ante los fármacos disponibles.

Los autores señalaron que los resultados obtenidos ante la aplicación del sistema RAMSTAR indicaron un nivel elevado de calidad para los estudios seleccionados en el presente análisis. No obstante, es necesario contar con ensayos clínicos aleatorizados y controlados adicionales, así como con revisiones completas que incluyan información detallada sobre los estudios incluidos. Al considerar la cantidad de trabajos disponibles, puede indicarse que existe interés sobre el uso de la droga en pacientes con TBP. Los autores consideran importante contar con estudios adicionales sobre el uso de lurasidona en pacientes con depresión bipolar que incluyan el análisis de la influencia de los síntomas psicóticos y la tendencia suicida. También parece interesante evaluar el cumplimiento del tratamiento ante el uso de diferentes dosis de lurasidona.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores destacaron que la selección de ensayos con resultados negativos habría sido baja debido al patrocinio y a los sesgos de publicación. Esto disminuye la posibilidad de generalizar los resultados. En segundo lugar, el método RAMSTAR puede no ser completamente válido. Se recomienda efectuar estudios en los cuales se incluyan poblaciones representativas de pacientes con TBP tipo I que cursan episodios depresivos asociados con síntomas psicóticos. También es necesario contar con resultados clasificados según la edad de los pacientes, la presencia de síntomas mixtos o el antecedente de depresión resistente al tratamiento. De todos modos, la información disponible hasta el momento permite sugerir que la lurasidona es una droga eficaz para la monoterapia de los pacientes adultos con TBP que cursan un episodio depresivo. Dado que la mayoría de los pacientes con TBP recibe una combinación de fármacos y que este tipo de estrategia tiene consecuencias negativas potenciales, la lurasidona puede resultar de utilidad en la práctica clínica. Se aguarda la realización de investigaciones sobre las diferencias entre el tratamiento con lurasidona y la administración de otros antipsicóticos atípicos en términos de eficacia y tolerabilidad. Resultaría ideal contar con estudios a largo plazo, controlados e independientes que permitan evaluar la utilidad de la monoterapia con lurasidona frente al uso combinado con otras drogas en diferentes poblaciones.

## Conclusión

Si bien existen limitaciones metodológicas, los estudios disponibles permitieron indicar que la lurasidona es una droga potencialmente eficaz para el tratamiento farmacológico de los pacientes con depresión bipolar. Las ventajas del fármaco incluyen su uso como monoterapia, la administración de una sola dosis diaria y el perfil adecuado de tolerabilidad metabólica y cognitiva.

## 6 - Asociación entre el Control Glucémico y la Depresión

Góis C, Antunes Duarte T, Barbosa A y colaboradores

**BMC Research Notes** 11(38), 2018

De acuerdo con la información disponible, la diabetes y la depresión presentan una frecuencia elevada de comorbilidad. Según los datos epidemiológicos, existen diferencias en cuanto a la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) y depresión según el sexo. Concretamente, las mujeres presentarían mayor riesgo de depresión, aunque no existen estudios sobre la prevalencia de la comorbilidad entre la diabetes y la depresión en hombres y mujeres. Si bien los estrógenos reducen el riesgo de enfermedad coronaria, la diabetes elimina dicha protección. También se informó que la terapia de reemplazo estrogénica evita el aumento de la incidencia de DBT2 y reduce la sintomatología depresiva en mujeres posmenopáusicas.

Las mujeres con DBT2 presentan estrategias más negativas de afrontamiento, en comparación con los hombres, así como más dificultades para lidiar con la alimentación y la automonitorización de la glucemia. También se informó que las mujeres presentan menos probabilidades de alcanzar un control glucémico adecuado al recibir insulina. La depresión se asocia con riesgo elevado de síndrome metabólico, aun en ausencia de diabetes, ya que se observa una relación con el aumento de la circunferencia abdominal, la hiperglucemia, la hipertensión diastólica y la disminución del nivel de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), entre otros hallazgos. Esto no se observó en los hombres. Resulta importante conocer las diferencias según el sexo, ya que influyen sobre las estrategias terapéuticas a aplicar.

El presente estudio se llevó a cabo en pacientes con DBT2 con el objetivo de evaluar si la presencia de síntomas depresivos se asocia con control glucémico inadecuado y si dicha relación es influenciada por el sexo.

Los autores aplicaron un protocolo para la detección sistemática de los estados de depresión y ansiedad en pacientes de 18 a 65 años, con DBT2 de al menos 6 meses de evolución. Todos fueron estudiados con el fin de conocer los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) y la capacidad para completar los cuestionarios de evaluación.

Los participantes recibieron un asesoramiento breve acerca de la influencia negativa sobre la salud de la comorbilidad entre la diabetes y la depresión. Se recabaron datos sociodemográficos y clínicos, incluidos el índice de masa corporal, el nivel de HbA<sub>1c</sub>, el tipo de diabetes, el tratamiento administrado y el uso de antidepresivos. Las complicaciones crónicas de la diabetes fueron evaluadas mediante la revisión de la historia clínica de los pacientes, el examen físico y de laboratorio.

Los pacientes completaron la *Hospital Anxiety Depression Scale* (HADS) con el fin de detectar la presencia de síntomas de depresión y ansiedad. No obstante, en el presente estudio solo se tuvieron en cuenta los resultados de la subescala de depresión. Los niveles de HbA<sub>1c</sub> fueron evaluados mediante cromatografía líquida de alta resolución. Los resultados fueron presentados en términos de media  $\pm$  desviación estándar o porcentaje, según corresponda. Los grupos fueron comparados mediante las pruebas de Student o de chi al cuadrado. La distribución normal de las variables continuas se verificó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los análisis de regresión lineal se llevaron a cabo para cada sexo por separado. La HbA<sub>1c</sub> se utilizó como variable dependiente, en tanto que las variables independientes fueron las características demográficas y clínicas, la depresión y la ansiedad. En cuanto al tratamiento antidiabético, la única variable considerada fue la combinación de hipoglucemiantes orales e insulina. El análisis estadístico fue realizado mediante el programa SPSS.

El estudio se llevó a cabo en una muestra de 628 pacientes de 36 a 65 años con DBT2, el 52.4% de los cuales eran de sexo masculino. El uso de insulina tuvo lugar en el 58.7% de los casos, en tanto que el 36.6% también recibía un hipoglucemiante oral. El 13.4% de los pacientes presentaba un nivel de HbA<sub>1c</sub> menor del 7%. La sintomatología depresiva tuvo lugar en el 24.4% de los casos. Los valores de HbA<sub>1c</sub> fueron significativamente mayores entre las mujeres que en los hombres. Asimismo, la obtención de niveles de HbA<sub>1c</sub> menores del 7% fue significativamente más frecuente entre los hombres.

Las mujeres presentaron una frecuencia significativamente mayor de síntomas depresivos, en comparación con los hombres. Además, tuvieron una probabilidad superior de recibir tratamiento con antidepresivos. En cambio, los hombres presentaron más complicaciones crónicas y múltiples y utilizaron un tratamiento combinado con hipoglucemiantes orales e insulina con una frecuencia significativamente superior, en comparación con las mujeres.

De acuerdo con lo observado en las mujeres, el control glucémico se asoció en forma positiva con los síntomas depresivos y en forma negativa y significativa con las comorbilidades. También se observó una correlación significativa y positiva entre el aumento del nivel de HbA<sub>1c</sub> y el tratamiento combinado con hipoglucemiantes orales e insulina en hombres. La edad menor se asoció con un control glucémico más inadecuado, tanto en hombres como en mujeres. Dicha asociación resultó significativa.

De acuerdo con los resultados del presente estudio transversal, el control glucémico fue generalmente deficiente. Esto podría vincularse con el nivel educativo relativamente bajo de los participantes. Otros autores

indicaron que los pacientes con depresión mayor y un nivel educativo bajo presentan riesgo elevado de DBT2. No obstante, en este trabajo no se detectó una asociación entre el control glucémico y el nivel educativo. En general, este último se vincula con el nivel socioeconómico. A su vez, el nivel socioeconómico puede influir sobre la conducta preventiva y el estilo de vida saludable.

Las mujeres presentaron un nivel inferior de control glucémico, en comparación con los hombres, al igual que lo informado en estudios anteriores. De todos modos, algunos autores no hallaron diferencias entre los hombres y las mujeres al evaluar el nivel de HbA<sub>1c</sub> en pacientes con DBT2. En el presente estudio se halló una asociación estadísticamente significativa entre los síntomas depresivos y el control glucémico inadecuado, aun al tener en cuenta la edad, el nivel educativo, la duración de la diabetes, las complicaciones crónicas, las comorbilidades y el tratamiento antidepresivo o antidiabético combinado. Dicha asociación fue observada entre las mujeres, en tanto que no se halló el mismo resultado para los hombres.

Si bien el tratamiento combinado con hipoglucemiantes fue más frecuente en las mujeres, su asociación con el control glucémico inadecuado solo tuvo lugar en los hombres. En consecuencia, es posible que las mujeres respondan en mayor medida al tratamiento combinado. Estas presentaron una frecuencia 3 veces mayor de recibir antidepresivos, en comparación con los hombres, aunque solo el 15.7% de las mujeres con diagnóstico de depresión recibía dichos fármacos. Algunos autores sugieren que la mitad de los pacientes con DBT2 no reciben el diagnóstico adecuado de depresión y que solo un tercio de aquellos con depresión reciben un tratamiento adecuado.

La falta de diagnóstico de depresión en sujetos de ambos sexos podría ser consecuencia del efecto de la enfermedad sobre la percepción de la salud por parte de los pacientes. También es posible que la ausencia de diagnóstico se deba a la incapacidad para identificar los casos según el sexo del profesional. Según lo informado, la probabilidad de diagnóstico inadecuado de depresión aumenta si el paciente y el profesional son de sexo masculino. Los hombres informan la sintomatología depresiva en forma insuficiente, en comparación con las mujeres. En coincidencia con lo antedicho, en la presente investigación la probabilidad de depresión fue menor entre los hombres que entre las mujeres, lo cual podría deberse al diagnóstico inadecuado.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores mencionaron que no se evaluó la asociación biológica o psicológica entre la depresión y la DBT2. En segundo lugar, el estudio fue transversal, con lo cual no se analizó la causalidad de los hallazgos. Además, no se aplicó una entrevista psiquiátrica para efectuar el diagnóstico de depresión. Finalmente, los resultados no son generalizables a toda la población con DBT2. Es recomendable efectuar una detección sistemática de depresión en pacientes con DBT2, especialmente en las mujeres que reciben tratamiento antidiabético

y presentan valores inadecuados de HbA<sub>1c</sub>. El tratamiento de los síntomas depresivos en estas pacientes puede favorecer el control glucémico y la salud metabólica.

 + Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157068

## 7 - Beneficios de la Lurasidona en Niños y Adolescentes con Depresión Bipolar

DelBello M, Goldman R, Loebel A y colaboradores

*Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 56(12):1015-1025, Dic 2017

Según lo estimado, la prevalencia de trastorno bipolar (TBP) en niños y adolescentes se aproxima al 1.8%. Este cuadro generalmente se presenta como un episodio depresivo. El TBP afecta el funcionamiento y la calidad de vida de los niños y adolescentes. Además, se asocia con una frecuencia elevada de comorbilidad psiquiátrica y aumenta el riesgo de autoagresividad e intentos de suicidio. Si bien el litio y ciertos antipsicóticos atípicos resultan eficaces para el tratamiento de los niños y adolescentes bipolares que presentan episodios maníacos o mixtos, no se cuenta con información adecuada sobre el tratamiento farmacológico de los niños y adolescentes con depresión bipolar. Es necesario contar con drogas con un buen perfil de eficacia y tolerabilidad para ser empleadas en estos pacientes.

De acuerdo con los datos disponibles, el antipsicótico atípico lurasidona tiene efectos antidepresivos. La sustancia se une a los receptores dopaminérgicos D2 y serotoninérgicos 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>7</sub>. El antagonismo de estos últimos receptores intervendría en la acción antidepresiva del fármaco. La lurasidona es eficaz para el tratamiento de los pacientes adultos con depresión bipolar. De hecho, el agente está aprobado por la *Food and Drug Administration* para su empleo en dichos individuos.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de la lurasidona en niños y adolescentes bipolares que presentan episodios de depresión mayor.

El estudio fue aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos y tuvo una duración de 6 semanas. Se llevó a cabo en pacientes de ambos sexos, de 10 a 17 años, que reunían los criterios para el diagnóstico de depresión bipolar tipo I. Todos cursaban un episodio de depresión mayor de acuerdo con el resultado de la *Children's Depression Rating Scale-Revised* (CDRS-R). Además, el diagnóstico se confirmó mediante la entrevista *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-age Children-Present and Lifetime* (K-SADS-PL). Los pacientes también fueron evaluados mediante la *Young Mania Rating Scale* (YMRS). Otro parámetro de interés fue el índice de masa corporal (IMC) ya que solo se incluyeron pacientes con resultados comprendidos entre los percentiles 3 y 97. Durante el período de detección sistemática de los

participantes se procedió a la interrupción paulatina del tratamiento con psicofármacos. Luego, los pacientes fueron distribuidos de manera aleatoria y en iguales proporciones para recibir lurasidona o placebo. No obstante, la distribución se llevó a cabo de manera tal que los grupos fueron equilibrados en cuanto a la edad y el uso de psicoestimulantes relacionado con el diagnóstico de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). La dosis inicial de lurasidona fue de 20 mg/día. Luego de una semana, se permitió la modificación de la dosis para alcanzar un nivel de 20 a 80 mg/día. La toma debía ser por vía oral, en horario vespertino, junto con alimentos. Una vez completado el estudio, se aplicó una fase abierta de extensión de 104 semanas de duración durante la cual todos los pacientes recibieron lurasidona.

El parámetro principal considerado para valorar la eficacia del tratamiento con lurasidona fue la modificación del puntaje total de la CDRS-R. La respuesta al tratamiento se definió ante la disminución del 50% del puntaje de dicha escala luego de 6 semanas de seguimiento. En segundo lugar, se evaluó el cambio del puntaje de la escala *Clinical Global Impression-Bipolar Severity* (CGI-BP-S) y se aplicaron otras escalas como la *Pediatric Anxiety Rating Scale* (PARS) y la *Children's Global Assessment Scale* (CGAS). Los pacientes también fueron evaluados mediante el *Pediatric Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire* (PQ-LES-Q) y la *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale* (ADHD-RS). La remisión se definió ante la obtención de un puntaje menor o igual a 28, 8 y 3 ante la aplicación de las escalas CDRS-R, YMRS y CGI-BP-S en la semana 6 de seguimiento, respectivamente.

La seguridad y la tolerabilidad del tratamiento con lurasidona fueron evaluadas de acuerdo con los eventos adversos observados durante el estudio. Los trastornos motores fueron evaluados mediante la *Abnormal Involuntary Movement Scale* (AIMS), la *Simpson-Angus Rating Scale* (SARS) y la *Barnes Akathisia Rating Scale* (BARS). Los pacientes también fueron evaluados mediante un examen clínico, electrocardiográfico y de laboratorio. Se prestó especial atención a la aparición de manía, definida según el puntaje de la YMRS. La *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS) fue aplicada con el fin de analizar la tendencia suicida, en tanto que la disfunción cognitiva se evaluó mediante la *Cogstate Brief Battery*. Los parámetros de interés fueron analizados mediante un modelo mixto de medidas repetidas, en tanto que la interacción entre el tratamiento y las características de los pacientes se valoró mediante un análisis de covarianza (ANCOVA).

La detección sistemática y la distribución aleatoria resultaron en la inclusión de 175 pacientes en el grupo tratado con lurasidona y 172 en el grupo placebo. La población por intención de tratar estuvo integrada por 343 pacientes que recibieron al menos una dosis de la droga o el placebo y fueron evaluados mediante la CDRS-R al menos una vez luego del inicio del estudio. Los grupos no difirieron en cuanto a las características clínicas y demográficas evaluadas al inicio del estudio.

El 2% de los participantes había recibido tratamiento antipsicótico, en su mayoría con risperidona. La lurasidona se administró en dosis medias diarias de 32.5 mg/día. La mayoría de los pacientes recibió una dosis diaria de 20 mg.

La modificación del puntaje de la CDRS-R fue significativamente superior entre los pacientes tratados con lurasidona, en comparación con el grupo control. El cambio del puntaje de la CGI-BP-S también indicó una superioridad significativa entre los pacientes tratados con la droga. La administración de lurasidona se asoció con un índice de respuesta significativamente superior, en comparación con la administración de placebo. No se observaron diferencias entre ambos grupos al evaluar el índice de remisión. Los parámetros secundarios de eficacia indicaron un resultado significativamente superior para los pacientes tratados con lurasidona, en comparación con los que recibieron placebo. No se observaron cambios significativos de los síntomas de TDAH ante la administración de lurasidona.

El 64% y 51.7% de los pacientes que recibieron lurasidona o placebo presentaron al menos un evento adverso, respectivamente. Los cuadros más frecuentes observados ante la administración de lurasidona incluyeron la somnolencia y las náuseas. No se observó una frecuencia elevada de discontinuaciones vinculadas con la aparición de eventos adversos. Tampoco se registraron fallecimientos durante el estudio. Ningún paciente tratado con lurasidona presentó ideación suicida. Dicho cuadro tuvo lugar en un individuo que recibió placebo. Los grupos no difirieron al evaluar el porcentaje de pacientes que presentó manía durante el tratamiento. El resultado de la YMRS indicó una mejoría significativamente superior en el grupo tratado con lurasidona, en comparación con el grupo placebo. No se observó un cambio significativo del puntaje de las escalas BARS, AIMS y SARS en ninguno de los grupos. Tampoco se observaron diferencias significativas entre ambos grupos al evaluar el peso corporal, el aumento ponderal y el IMC. Por último, los parámetros de laboratorio y electrocardiográficos no se modificaron en forma clínicamente significativa en ninguno de los grupos.

La administración de lurasidona durante 6 semanas se asoció con la mejoría significativa de los síntomas depresivos en niños y adolescentes con depresión bipolar tipo I. La diferencia entre la lurasidona y el placebo fue significativa desde la semana 2 de seguimiento. El tratamiento con lurasidona también mejoró el nivel de ansiedad, el funcionamiento y la calidad de vida y se asoció con índices de respuesta más elevados, en comparación con la administración de placebo.

La lurasidona tuvo un efecto antidepresivo similar al informado en estudios sobre el uso de olanzapina en combinación con fluoxetina en pacientes pediátricos con depresión bipolar. No obstante, la combinación de olanzapina y fluoxetina se asoció con índices elevados de discontinuación y provocó aumento ponderal en mayor medida que el placebo. Si bien la eficacia de la lurasidona no estuvo influenciada por el sexo, el

antecedente de ciclado rápido o el origen étnico, los pacientes de 15 a 17 años presentaron una magnitud de efecto superior en comparación con los pacientes de menor edad. Esto podría deberse a que la respuesta al placebo generalmente es mayor entre los pacientes de menor edad. De todos modos, la respuesta al placebo observada en el presente estudio fue baja en comparación con lo hallado en otros trabajos.

En coincidencia con lo informado en otros estudios, el tratamiento con lurasidona se asoció con índices bajos de discontinuación y no modificó significativamente el peso corporal y el perfil metabólico de los pacientes. Esto es importante si se considera la salud a largo plazo de los niños y adolescentes con TBP. Otras ventajas de la lurasidona incluyeron el índice bajo de efectos adversos extrapiramidales y de afectación del perfil de laboratorio o electrocardiográfico de los pacientes. La droga tampoco se asoció con aumento de la tendencia suicida o de la frecuencia de manía ni afectó el desempeño cognitivo en forma negativa.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores señalaron la exclusión de pacientes con comorbilidades psiquiátricas o clínicas o con TBP tipo II, lo cual disminuye la posibilidad de generalizar los resultados. Finalmente, no se incluyeron pacientes tratados con dosis de lurasidona mayores de 80 mg/día. Es necesario contar con estudios adicionales sobre el uso de lurasidona en niños y adolescentes con depresión bipolar.

El tratamiento con lurasidona se asoció con la disminución significativa de los síntomas depresivos y de ansiedad, así como de la gravedad de la enfermedad en niños y adolescentes con TBP tipo I que padecen depresión. El fármaco también mejoró la calidad de vida y el funcionamiento, además de ser bien tolerado.

 Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157119

## 8 - Frecuencia de la Comorbilidad entre el Trastorno Bipolar y los Trastornos de Ansiedad

Aftab A, Levin J, Sajatovic M y colaboradores

*Journal of Nervous and Mental Disease* 206(4), Ene 2018

La comorbilidad entre el trastorno bipolar (TBP) y los trastornos de ansiedad es frecuente y tiene consecuencias negativas, como la disminución de la estabilidad del estado de ánimo y de la probabilidad de recuperación de la depresión. También se observa la prolongación del tiempo necesario hasta lograr la remisión, la disminución de la tolerabilidad al tratamiento, del funcionamiento y de la calidad de vida, acompañados por un incremento del riesgo de suicidio, especialmente si coexiste más de un trastorno de ansiedad. A pesar de lo antedicho, la información sobre el cumplimiento terapéutico en pacientes bipolares con trastornos de ansiedad comórbidos es limitada y heterogénea. Uno de los obstáculos encontrados a la

hora de analizar los datos disponibles es la aplicación de definiciones diversas de cumplimiento terapéutico en los estudios evaluados. Según lo informado, la mitad de los pacientes con TBP no cumple en forma adecuada con el tratamiento farmacológico, en tanto que un tercio no toma más del 70% de la medicación. El incumplimiento del tratamiento tiene consecuencias negativas en términos clínicos, económicos, laborales, familiares y de calidad de vida, entre otros.

El *National Institute of Mental Health* (NIMH) diseñó un estudio aleatorizado y controlado con el objetivo de evaluar una intervención terapéutica conductual destinada a mejorar el cumplimiento del tratamiento farmacológico en pacientes con TBP. Los autores del presente estudio efectuaron un análisis transversal de los datos obtenidos en el estudio iniciado por el NIMH con el fin de evaluar la gravedad de los síntomas y el cumplimiento del tratamiento en pacientes con TBP según la presencia o la ausencia de trastornos de ansiedad comórbidos.

El estudio clínico aleatorizado y controlado realizado por el NIMH tuvo el objetivo de evaluar la utilidad de una intervención conductual destinada a mejorar el cumplimiento terapéutico en pacientes bipolares con un nivel insuficiente de adhesión al tratamiento. Dicha intervención se comparó frente a la estrategia educativa habitual aplicada en estos casos. Participaron pacientes con TBP tipo I o II de acuerdo con los resultados de la *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders* (SCID-IV). La enfermedad debía tener al menos 2 años de evolución, en tanto que los pacientes debían haber recibido un tratamiento farmacológico estabilizador fundamentado durante los últimos 6 meses. El incumplimiento terapéutico mínimo aceptado para participar en el estudio fue del 20%.

El cumplimiento del tratamiento fue evaluado mediante el *Tablets Routine Questionnaire* (TRQ), una herramienta autoaplicada que permite conocer la omisión de la toma de cada droga durante la última semana y el último mes. La sintomatología se evaluó mediante la aplicación de la *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS), de la *Young Mania Rating Scale* (YMRS) y de la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS). El diagnóstico de los trastornos de ansiedad tuvo lugar mediante la aplicación de la SCID-IV. Otras escalas de evaluación empleadas incluyeron la *Clinical Global Impression-Bipolar Version* (CGI-BP) y la *Global Assessment of Functioning* (GAF)

El análisis de los datos obtenidos tuvo lugar mediante pruebas de la *t* y análisis de varianza.

El 78.9% de los participantes presentaron al menos un trastorno de ansiedad en comorbilidad con el TBP, principalmente el trastorno por estrés posttraumático (TEPT), seguido por el trastorno de pánico (TP) y el trastorno de ansiedad generalizada (TAG). La comparación de las características demográficas de los pacientes con trastornos de ansiedad frente a las de aquellos que no presentaban dicha comorbilidad no arrojó diferencias significativas. No obstante, la comorbilidad tuvo lugar en individuos más jóvenes. La aplicación del TRQ indicó que el porcentaje de días

en los cuales se observó la omisión de la dosis de las drogas fue significativamente menor entre los pacientes con trastornos de ansiedad. Dicha diferencia tuvo lugar al considerar los últimos

30 días de seguimiento. En cambio, la valoración correspondiente a la última semana de seguimiento no arrojó diferencias significativas entre ambos grupos. El puntaje de las escalas YMRS, MADRS, BPRS y CGI-BP fue significativamente superior entre los pacientes con TBP en comorbilidad con los trastornos de ansiedad, en tanto que el puntaje de la GAF fue significativamente menor en dicho grupo en comparación con lo hallado en ausencia de comorbilidad. Puede indicarse entonces que la comorbilidad entre el TBP y los trastornos de ansiedad se asoció con el aumento de la gravedad de los síntomas maníacos, depresivos y psiquiátricos en general y con un funcionamiento y una gravedad de la enfermedad más desfavorables en comparación con lo hallado en ausencia de comorbilidad.

No se hallaron diferencias significativas ante la comparación del cumplimiento terapéutico según el trastorno de ansiedad considerado. La presencia de más de un trastorno de ansiedad se asoció con la obtención de un puntaje significativamente superior ante la aplicación de las escalas YMRS, MADRS, BPRS y CGI-BP. En dicho caso, el puntaje de la escala GAF fue inferior en comparación con lo hallado en pacientes con un solo trastorno de ansiedad comórbido.

La frecuencia elevada de comorbilidad entre el TBP y los trastornos de ansiedad observada en el presente estudio pudo deberse a que los pacientes evaluados presentaban problemas relacionados con el cumplimiento terapéutico. Es decir, la comorbilidad entre el TBP y los trastornos de ansiedad sería mayor entre los pacientes que no cumplen el tratamiento en forma apropiada.

El trastorno de ansiedad observado con mayor frecuencia en la población evaluada fue el TEPT. Esto no se informó en estudios anteriores.

Es posible que la coincidencia entre los síntomas maníacos, hipomaníacos o depresivos y los síntomas observados en presencia de trastornos de ansiedad haya influido sobre los resultados obtenidos.

Los trastornos de ansiedad son menos prevalentes a medida que aumenta la edad, en coincidencia con la diferencia significativa de edad hallada entre los pacientes con TBP que presentaban trastornos de ansiedad comórbidos y aquellos que no tenían dicha comorbilidad. Según lo informado por otros autores, no existe una asociación entre la presencia de trastornos de ansiedad y el cumplimiento del tratamiento en pacientes con TBP. También se informó una influencia negativa de la ansiedad sobre dicho cumplimiento. En cambio, en el presente estudio, los pacientes bipolares con trastornos de ansiedad comórbidos presentaron un nivel más favorable de cumplimiento terapéutico. Este hallazgo debe ser evaluado con mayor profundidad.

Los autores señalaron que, a diferencia de otros estudios, los participantes evaluados en el presente estudio presentaban incumplimiento terapéutico. Además, no se contó con información sobre la

gravedad de los síntomas de ansiedad. Es posible que, en la población evaluada, dichos síntomas hayan sido lo suficientemente graves como para generar preocupación a los pacientes con relación al cumplimiento del tratamiento e incrementa el mismo. Las diferencias observadas entre el cumplimiento terapéutico correspondiente al último mes y a la última semana antes de iniciar el estudio podría ser producto de sesgos de recuerdo, aunque no es posible fundamentar este hallazgo.

En coincidencia con lo informado por otros autores, en el presente estudio se observó una asociación entre la comorbilidad del TBP con los trastornos de ansiedad y el aumento de la gravedad de los síntomas maníacos, depresivos y psiquiátricos en general. Asimismo, se informó que los pacientes con más trastornos de ansiedad presentan resultados más desfavorables ante la evaluación de los síntomas psiquiátricos y del funcionamiento. En el presente estudio no se observó una asociación entre el cumplimiento del tratamiento y el nivel de ansiedad, lo cual podría deberse a que la cantidad de pacientes fue escasa.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores mencionaron el diseño transversal y la cantidad escasa de participantes, especialmente de aquellos sin trastornos de ansiedad. Además, no se contó con información sobre la gravedad de los síntomas de ansiedad y se incluyeron pacientes con un nivel limitado de síntomas maníacos. De todos modos, los resultados obtenidos son útiles ya que brindan información no disponible habitualmente en otros estudios.

Los pacientes con TBP y un cumplimiento terapéutico insatisfactorio presentan una frecuencia elevada de comorbilidad con los trastornos de ansiedad. Dicha comorbilidad se asocia con un cuadro clínico más grave que incluye una afectación mayor del funcionamiento. No obstante, la comorbilidad con los trastornos de ansiedad no empeoró el cumplimiento terapéutico.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157517](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157517)

## 9 - Comorbilidad entre los Trastornos de Ansiedad y la Epilepsia

*Wiglusz M, Landowski J, Cubala W*

**Epilepsy & Behavior** 79(1-3)

La comorbilidad entre la epilepsia y los trastornos de ansiedad (TA) es frecuente y puede alcanzar el 25%. No obstante, la información al respecto es heterogénea debido a las características de los estudios en términos de selección de pacientes y herramientas de evaluación psicométrica aplicadas. En este sentido, no es frecuente el uso de entrevistas psiquiátricas estructuradas y estandarizadas de referencia.

El presente estudio se llevó a cabo en una cohorte definida de pacientes epilépticos que recibían atención en centros especializados de atención terciaria. El

objetivo fue evaluar la prevalencia de TA comórbidos. Los autores propusieron que la prevalencia podría ser superior ante la aplicación sistemática de herramientas estandarizadas de evaluación en comparación con lo informado en estudios anteriores.

La información analizada provino de un estudio de magnitud mayor realizado en pacientes epilépticos atendidos en un centro especializado de atención terciaria. Los datos empleados correspondieron a 96 pacientes, de 18 a 65 años, que reunían los criterios para el diagnóstico de epilepsia en actividad definidos por la *International League Against Epilepsy*. Todos los pacientes habían recibido tratamiento estable con antiepilépticos durante los últimos 2 meses.

Los participantes fueron evaluados mediante la *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders* (SCID-I), que recabó información sobre los antecedentes clínicos y sociodemográficos, las características de la enfermedad y la presencia de síntomas psiquiátricos. Además, la mayoría de los pacientes había sido evaluada mediante diagnóstico por imágenes, electroencefalograma y análisis de laboratorio.

Los datos se analizaron con una estrategia estadística descriptiva y análisis de frecuencias. La comparación entre los grupos, según la presencia o la ausencia de TA, se efectuó mediante la aplicación de las pruebas de la *t* de Student, *U* de Mann-Witney y exacta de Fisher. La aplicación de un modelo de regresión logística permitió evaluar la influencia de diversos factores sobre la presencia de TA en pacientes con epilepsia.

Los pacientes epilépticos con TA fueron comparados con aquellos sin TA con el fin de identificar diferencias sociodemográficas y clínicas. El 73% de los pacientes presentaban resistencia al tratamiento, es decir, ausencia de respuesta adecuada ante la administración de dos esquemas adecuados de antiepilépticos. Los antiepilépticos administrados, en orden decreciente de frecuencia, fueron la carbamazepina, el valproato de sodio, la lamotrigina y el topiramato.

El 16.7% de los pacientes tenía algún TA. Los cuadros observados incluyeron trastorno de pánico (TP), trastorno de ansiedad generalizada (TAG) y agorafobia (*n* = 13, 2 y 1 pacientes, respectivamente). El diagnóstico de TA fue más frecuente entre los pacientes de mayor edad, con crisis de inicio más tardío.

De acuerdo con los resultados obtenidos, la prevalencia de TA entre los pacientes con epilepsia fue del 16.7%. El TP fue el cuadro más frecuente, observado en el 13.5% de los casos. Estos hallazgos coinciden con lo informado en otros estudios realizados en pacientes epilépticos, donde la frecuencia de ataques de pánico fue 6 veces mayor en comparación con la población general, en tanto que la prevalencia alcanzó el 30%.

Según un estudio en 188 pacientes con epilepsia, la aplicación de la *Mini International Neuropsychiatric Interview for DSM-IV-TR* (MINI) indicó que el 49% de los pacientes presentaba TA, especialmente agorafobia, fobia social y TAG. Estos hallazgos coinciden con lo informado por otros autores, que aplicaron la MINI en

147 pacientes epilépticos: el 30% reunía los criterios para el diagnóstico de un TA. Los cuadros observados incluyeron fobia social, TP, TAG, agorafobia y trastorno obsesivo compulsivo. También se informó una asociación entre la epilepsia resistente al tratamiento y el diagnóstico de fobia social, fobia específica, TAG, TA no especificado, trastorno obsesivo compulsivo y trastorno por estrés posttraumático. En un estudio realizado en Canadá, la prevalencia de TA en pacientes con epilepsia alcanzó el 22.8%, en tanto que el 18% de aquellos con epilepsia del lóbulo temporal presentaban algún TP durante los 12 meses anteriores a ser sometidos a una intervención quirúrgica.

La evaluación de los pacientes con crisis parciales, complejas y generalizadas, arrojó una prevalencia de TA del 30% a lo largo de la vida. Además, se observó una asociación significativa entre el diagnóstico de un TA y el inicio de las crisis a una edad relativamente avanzada, en coincidencia con los resultados obtenidos en un estudio anterior. Concretamente, otros autores hallaron una asociación entre el inicio de la epilepsia en etapas tardías de la vida y el nivel elevado de ansiedad. No se halló un patrón homogéneo al analizar los tipos de TA observados en pacientes epilépticos en los diferentes estudios disponibles. Esto podría vincularse con cuestiones metodológicas o con la comorbilidad con enfermedades físicas. Además, los síntomas asociados con los TA pueden verse influenciados por el tipo de crisis y las manifestaciones psiquiátricas de la enfermedad, que deben diferenciarse frente a las comorbilidades psiquiátricas. Por ejemplo, las crisis parciales pueden confundirse con síntomas de pánico, en tanto que la ansiedad anticipatoria, asociada con la aparición de crisis epilépticas, puede diagnosticarse como TAG. Asimismo, la preocupación persistente puede ser generada por el riesgo de daño durante las crisis generalizadas, en tanto que el temor de perder el control durante las crisis puede interpretarse como fobia social. Otra cuestión a considerar es la diferenciación entre los TA y la ansiedad postictal, que se observa en el 45% de los pacientes luego de las crisis.

En este estudio se incluyeron pacientes con epilepsia resistente al tratamiento y con epilepsia controlada, con diferentes tipos de crisis. Asimismo, se incluyó una cantidad limitada de casos y pacientes con diferentes características culturales. Otras limitaciones fueron la inclusión de pacientes con riesgo elevado de epilepsia complicada, el diseño transversal del estudio y la ausencia de pacientes con antecedentes de tratamiento quirúrgico. Esto limitó la generalización de los resultados.

La prevalencia de TA en general y de TP en particular entre los pacientes epilépticos fue del 16.7% y 13%, respectivamente. En consecuencia, es importante contar con criterios diagnósticos adecuados que permitan identificar la comorbilidad psiquiátrica en pacientes con epilepsia, ya que afecta la calidad de vida.



## Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Psiquiatría 3 (2017) 25-26

Por cada artículo extenso de *Trabajos Distinguidos* se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector *Respuestas correctas*, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de las siguientes drogas tiene acción glutamatérgica?	A) Memantina. B) D-cicloserina. C) N-acetilcisteína. D) Modafinilo. E) Todas las respuestas son correctas.
2	¿Qué antipsicóticos se emplean con mayor frecuencia en pacientes con psicosis posterior a un accidente cerebrovascular?	A) Risperidona y aripiprazol. B) Haloperidol y olanzapina. C) Risperidona y haloperidol. D) Olanzapina y quetiapina. E) Haloperidol y aripiprazol.
3	¿Qué características neuroanatómicas presentan los hombres con un riesgo elevado de psicosis?	A) Aumento de los volúmenes cerebrales totales. B) Disminución del espesor cortical parietal y occipital. C) Aumento generalizado del espesor cortical. D) Disminución de los volúmenes cerebrales totales. E) Disminución del espesor cortical frontal y parietal.
4	¿Cuáles son los factores asociados con el riesgo de deterioro cognitivo luego del accidente cerebrovascular (ACV)?	A) Los factores demográficos (sexo, edad y etnia). B) Los síntomas neuropsiquiátricos, como la depresión. C) Las comorbilidades (sobre todo el antecedente de ACV). D) El peor desempeño en las pruebas cognitivas basales. E) Todas las respuestas son correctas.
5	¿Qué ventajas tiene la lurasidona en comparación con otras drogas utilizadas en pacientes con depresión bipolar?	A) Puede emplearse como monoterapia. B) Se administra en una toma diaria. C) Tiene un buen perfil de efectos metabólicos. D) Tiene un buen perfil de efectos cognitivos. E) Todas las respuestas son correctas.

## Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Todas las respuestas son correctas.	La D-cicloserina, la memantina, la minociclina, el modafinilo, la N-acetilcisteína y el riluzol son drogas con acción glutamatérgica.	E
2	Risperidona y haloperidol.	Las drogas empleadas con mayor frecuencia en pacientes con psicosis posterior a un accidente cerebrovascular son la risperidona y el haloperidol. No obstante, también se informó el uso de quetiapina y olanzapina, aunque con menor frecuencia.	C
3	Disminución de los volúmenes cerebrales totales.	Los hombres con riesgo elevado de psicosis presentaron disminución de los volúmenes cerebrales totales y un aumento del espesor cortical parietal. Esto no se observó en las mujeres.	D
4	Todas las respuestas son correctas.	Los factores demográficos (sexo, edad y etnia), los síntomas neuropsiquiátricos, como la depresión, las comorbilidades (sobre todo, el antecedente de accidente cerebrovascular) y el peor desempeño en las pruebas cognitivas basales son algunos de los factores que influyen en la evolución cognitiva luego del accidente cerebrovascular.	E
5	Todas las respuestas son correctas.	Las ventajas de la lurasidona incluyen su uso como monoterapia, la administración de una sola dosis diaria y el perfil adecuado de tolerabilidad metabólica y cognitiva.	E