

Colección

# Trabajos Distinguidos

# Serie Psiquiatría

Volumen 4, Número 4, Julio 2022

Programa SIIC de Educación Médica  
Continuada (PEMC-SIIC), Coordinación Científica,  
Fuentes científicas ..... 3

## Artículos Distinguidos

**A - Genómica fisiológica en la manía**  
*Viroj Wiwanitkit, SIIC* ..... 4

## Informes seleccionados

### Reseñas seleccionadas

**1 - Magnitud de la Respuesta Placebo para las Modalidades de Tratamiento de la Depresión Resistente a la Terapia en Adultos – Revisión Sistemática con Metanálisis**  
*Jones B, Razza L, Daskalakis Z y col.*  
*JAMA Network Open* 4(9):1-18, Sep 2021 ..... 6

**2 - Tratamiento del Insomnio Crónico con Antipsicóticos Atípicos: Resultados de un Estudio de Seguimiento**  
*Khaledi-Paveh B, Maazinezhad S, Rezaie L, Khazaie H*  
*Sleep Science* 14(1):27-32, Ene 2021 ..... 7

**3 - Carga Global, Regional y Nacional de 12 Trastornos Mentales en 204 Países y Territorios, 1990–2019: un Análisis Sistemático para el Estudio de la Carga Global de Enfermedad, 2019**  
*Ferrari A*  
*The Lancet Psychiatry* 9(2):137-150, Feb 2022 ..... 9

**4 - Efectos sobre el Rendimiento Atlético del Tratamiento para el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH): Revisión Sistemática y Metanálisis**  
*Berezanskaya J, Cade W, Kienstra C y col.*  
*Sports Medicine Open* 8(1):1-15, Ene 2022 ..... 11

## Novedades seleccionadas

**5 - Efectos de la Melatonina y el Zolpidem**  
*Shahrokhi M, Ghaeli P, Esfandbod M y col.*  
*Basic and Clinical Neuroscience* 12(1):105-114, Ene 2021... 13

**6 - Ansiedad Comórbida y Trastornos del Sueño en Pacientes con Trastorno Bipolar**  
*Oakes D, Pearce H, Lewis K y col.*  
*Journal of Affective Disorders* 309:165-171, Abr 2022 ..... 14

Contacto directo ..... 17

Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas ..... 18

## 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	1
Educación Médica	1, 6
Epidemiología	1, 3
Farmacología	1, 2, 4, 5
Genética Humana	A
Gerontopsiquiatría	1
Informática Biomédica	A
Medicina Deportiva	4
Medicina Familiar	4, 6
Medicina Farmacéutica	1, 6
Medicina Interna	A, 1, 4, 6
Neumonología	2
Neurología	A, 1-6
Oncología	5
Psicofarmacología	4, 6
Salud Mental	A, 1, 3, 4, 6
Salud Pública	3



Una publicación de la

Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica (SIIC)



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora PEMC-SIIC

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Psiquiatría

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



https://siicsalud.com/cis/td-tm.php

#### Coordinación Científica

Andrés Zubrzycki

#### Consejo Superior

Programa SIIC de Educación  
Médica Continuada (PEMC-SIIC)  
(en actualización)

Eliás 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<sup>1</sup>, 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 Palmero, 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. Voscoff,  
Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

SIIC, [www.siicsalud.com](http://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)

#### Fuentes científicas

Acta Psiquiátrica y Psicológica de América Latina  
Acta Psychiatrica 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 Psiquiatria  
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 - Genómica fisiológica en la manía *Physiological genomics in mania*

Viroj Wiwanitkit  
Joseph Ayobabalola University, Nigeria

Acceda a este artículo en siicsalud

[www.siicsalud.com/dato/crosiic.php/148771](http://www.siicsalud.com/dato/crosiic.php/148771)

Enviar correspondencia a: V. Wiwanitkit.  
Joseph Ayobabalola University, Nigeria

 Especialidades médicas relacionadas,  
producción bibliográfica y referencias  
profesionales del autor.

### Abstract

*Mania is a common psychological problem seen around the world. This neuropsychiatric disorder is an important issue for studying in neuropsychiatry. An important item to be studied is the pathogenesis. Molecular pathogenesis of mania has never been clarified, hence, the research to clarify this issue is warranted. In fact, to study the molecular pathogenesis of any disease, the investigation into the genomics level is required. The application of advanced genomics technique can be used to understand etiopathogenesis of complex disease. The new technique can be applied for the mania. To clarify the pathogenesis of mania, the author use standard physiological genomics analysis to clarify the etiopathogenesis of the disease. Of interest, there is no observed physiogenomics relationship on chromosomes. It can imply that mania might not have a genetic. However, it should have an epigenic origin. This can imply that the etiopathogenesis is different from the other well-known genetic based disorders in psychological medicine such as Alzheimer's disease.*

**Keywords:** mania, physiogenomics, relationships

### Resumen

La manía es una enfermedad psicológica frecuente en todo el mundo. Este trastorno neuropsiquiátrico y, en particular, su patogenia, son aspectos importantes para la investigación en neuropsiquiatría. Las bases moleculares de la manía nunca han sido dilucidadas, de modo que las investigaciones específicas al respecto están ampliamente justificadas. En cualquier enfermedad, el estudio de la fisiopatología molecular incluye el análisis genómico. La aplicación de técnicas avanzadas de genómica puede ayudar a comprender la etiopatología de las enfermedades complejas. Este nuevo abordaje es aplicable a la manía. Con el objetivo de esclarecer la etiopatología de la manía se utilizaron análisis estandarizados de genómica fisiológica. Llamativamente no se observaron interacciones fisiogenómicas en los cromosomas, un fenómeno que podría indicar que la manía no tiene una etiología genética. En cambio, el origen epigenético es posible. Este concepto significa que la etiopatología difiere de la de otros trastornos genéticos bien conocidos en la medicina psicológica, como la enfermedad de Alzheimer.

**Palabras clave:** manía, fisiogenómica, relación

Los trastornos psicológicos representan un problema común en la práctica clínica diaria; existen numerosas enfermedades psicológicas y, entre ellas, la manía es un trastorno psicológico muy frecuente en todo el mundo.<sup>1</sup> Esta enfermedad neuropsiquiátrica es importante en el terreno de la neuropsiquiatría y un aspecto fundamental en este sentido tiene que ver con la etiopatología. Diversas investigaciones tuvieron por objetivo descubrir los mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad; sin embargo, por ahora no se dispone de resultados concluyentes.<sup>2</sup> De hecho, los trastornos psiquiátricos se consideran complejos. La explicación para la patogenia es más difícil que la anormalidad física general franca. Nestler y colaboradores observaron que “los trastornos psiquiátricos son enfermedades complejas multifactoriales que involucran alteraciones crónicas en la estructura y la función de los circuitos neurales, y anormalidades en las células de la glía”; también propusieron que “si bien los factores genéticos son importantes en la etiología de la mayoría de las enfermedades mentales, los niveles relativamente altos de discordancia entre gemelos idénticos, en especial para la depresión y otros síndromes relacionados con el

estrés, claramente ponen de manifiesto la importancia de mecanismos adicionales”.<sup>3</sup>

Cabe mencionar que los mecanismos moleculares involucrados en la manía nunca han sido esclarecidos. Por lo tanto, se necesitan estudios para su comprensión. La aplicación de técnicas avanzadas de genómica puede ser útil para conocer la etiopatología de las enfermedades complejas. Después de completado el *Human Genome Project*, la introducción de la bioinformática para analizar el cúmulo importante de datos sin duda es de gran ayuda para la investigación en la era actual. En el contexto del concepto de la bioinformática, el estudio de la genómica y proteómica puede realizarse con éxito y, casi con seguridad, puede aplicarse al análisis de la genómica fisiológica.

Sobre la base del proceso de la bioinformática, este abordaje utiliza análisis computarizado para los estudios de ligamiento y las interacciones. Puede conectarse la función y el gen y comprender su interacción en la fisiopatología. Sin duda, este proceso también es aplicable a la manía. Los aspectos genéticos subyacentes en la manía constituyen un gran interrogante. En el estudio, el autor utiliza la genómica fisiológica para comprender mejor la fisiopa-

togenia de la manía. En esa publicación, el análisis de la expresión genética en la manía, con especial atención en la genómica fisiológica, es de gran ayuda y responde, de manera exitosa, el importante interrogante que no ha sido esclarecido con anterioridad.<sup>4</sup> La metodología y los resultados del trabajo se presentan en el artículo citado, para este trabajo, en *Indian Journal of Psychological Medicine*.<sup>4</sup>

Para dilucidar la fisiopatogenia subyacente en la manía, se utiliza análisis estándar de la genómica fisiológica, basado en la simulación bioinformática y la técnica consómic. Como se describe en el artículo citado,<sup>4</sup> el protocolo utilizado en el trabajo se basa en el procedimiento estándar de genómica fisiológica *PhysGen*, el cual permite analizar la relevancia o la relación entre la función y el gen, con la ayuda de una herramienta computarizada estándar avanzada de genómica fisiológica. Mediante la estrategia básica *Targeting Induced Local Lesions in Genome Assay* es posible detectar series alélicas de mutaciones puntuales inducidas en los genes de interés.<sup>5,6</sup> Estos procesos han sido utilizados en diversas publicaciones de referencia.<sup>4,7-9</sup> En el presente estudio, el término ontológico de entrada para el análisis fue el de "manía", mientras que los términos de salida fueron los genes con puntaje fisiogenómico específico (véanse los detalles sobre las técnicas en la publicación de referencia).<sup>4</sup>

Los resultados no revelaron relaciones fisiogenómicas en los cromosomas. La contribución de la genética en la

fisiopatogenia de la manía y los posibles factores genéticos subyacentes han sido ampliamente discutidos.<sup>10</sup>

Los resultados del presente estudio pueden ser la respuesta al interrogante sobre la fisiogenómica en la manía. En la medicina psicológica es importante esclarecer si la manía tiene o no una base genética. Según los hallazgos del trabajo referido,<sup>4</sup> la manía no parece tener una base genética; en cambio, podría tener un origen epigenético, es decir que la etiopatogenia es diferente de la de otros trastornos genéticos bien conocidos en medicina psicológica, como la enfermedad de Alzheimer. Los resultados no avalan los hallazgos previos, en relación con la participación del gen *CACNA1C* como factor de riesgo de manía.<sup>10</sup>

Por lo tanto, la manía podría ser un buen ejemplo para la hipótesis de la base epigenética de las enfermedades mentales.<sup>2,11</sup> Actualmente se acepta ampliamente que en la manía participan fuertes factores epigenéticos. Las observaciones coinciden con las referidas en un estudio previo de Kaminsky y colaboradores sobre las diferencias epigenéticas en el gen *HCG9*.<sup>12</sup> También avalan las observaciones de Sabuncian y colaboradores,<sup>13</sup> en términos de que "la manía se asocia con alteraciones en los niveles de metilación del ADN y los marcadores inflamatorios". En este escenario, el abordaje farmacológico más reciente para la manía tiene por objetivo, también, la modulación a nivel epigenético.<sup>14</sup>

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2022  
www.siicsalud.com

*El autor no manifiesta conflictos de interés*

#### Cómo citar este artículo

Wiwanitkit V. Genómica fisiológica en la manía. *Trabajos Distinguidos Psiquiatría* 4(4):4-5, Jul 2022.

#### How to cite this article

Wiwanitkit V. Physiological genomics in mania. *Trabajos Distinguidos Psiquiatría* 4(4):4-5, Jul 2022.

### Autoevaluación del artículo

La manía es una de las enfermedades psicológicas más frecuentes en todo el mundo.

¿Cuál de los siguientes enunciados es correcto en relación con la etiopatogenia de la manía?

A, En la etiopatogenia de la manía, los factores genéticos no parecen ser importantes; B, La manía se asocia con anomalías cromosómicas específicas; C, La manía se asocia con mutaciones en el gen *CACNA1C*; D, Actualmente se acepta que en la manía participan fuertes factores epigenéticos, es decir el nivel de metilación del ADN en genes específicos; E, Las interacciones genéticas dependen fuertemente del sexo de los enfermos.

Corrobore su respuesta en: [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/148771](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/148771)

### Conexiones temáticas

Los informes de *Trabajos Distinguidos* se conectan de manera estricta (i) o amplia (▶) con diversas especialidades.



#### Bibliografía

- Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet* S0140-6736(15)00241-X, 2015.
- Papulos DF, Bronsteen A. Bipolar disorder in children: Assessment in general pediatric practice. *Curr Opin Pediatr* 25:419-426, 2013.
- Nestler EJ, Peña CJ, Kundakovic M, Mitchell A, Akbarian S. Epigenetic basis of mental illness. *Neuroscientist* pii: 1073858415608147, 2015.
- Wiwanitkit V. Physiological genomics analysis for mania: supportive evidence for epigenetics concept. *Indian J Psychol Med* 36(4):366-367, 2014.
- Cowley AW, Jr, Liang M, Roman RJ, Greene AS, Jacob HJ. Consomic rat model systems for physiological genomics. *Acta Physiol Scand* 181:585-592, 2004.
- Malek RL, Wang HY, Kwitek AE, Greene AS, Bhagabati N, Borhardt G, et al. Physiogenomic resources for rat models of heart, lung and blood disorders. *Nat Genet* 38:234-239, 2006.
- Wiwanitkit V. Physiological genomics analysis for central diabetes insipidus. *Acta Neurol Taiwan* 17:214-216, 2008.
- Wiwanitkit V. Difference in physiogenomics between male and female infertility. *Andrologia* 40:158-160, 2008.
- Wiwanitkit V. Physiological genomics analysis for Alzheimer's disease. *Ann Indian Acad Neurol* 16:72-74, 2013.
- Zhang X, Zhang C, Wu Z, Wang Z, Peng D, Chen J, et al. Association of genetic variation in *CACNA1C* with bipolar disorder in Han Chinese. *J Affect Disord* 150:261-265, 2013.
- Labrie V, Pai S, Petronis A. Epigenetics of major psychosis: Progress, problems and perspectives. *Trends Genet* 28:427-435, 2012.
- Kaminsky Z, Tochigi M, Jia P, Pal M, Mill J, Kwan A, et al. A multi-tissue analysis identifies HLA complex group 9 gene methylation differences in bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 17:728-740, 2012.
- Sabuncian S, Maher B, Bahn S, Dickerson F, Yolken RH. Association of DNA methylation with acute mania and inflammatory markers. *PLoS One* 10(7):e0132001, 2015.
- Dimitrakopoulos S, Konstantakopoulos G. Pharmacological agents under research for the maintenance treatment in bipolar disorder. *Psychiatriki* 26(3):169-180, 2015.

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 - Magnitud de la Respuesta Placebo para las Modalidades de Tratamiento de la Depresión Resistente a la Terapia en Adultos – Revisión Sistemática con Metanálisis

Jones B, Razza L, Daskalakis Z y colaboradores

University of California San Diego, La Jolla, EE.UU.

[Magnitude of the Placebo Response across Treatment Modalities Used for Treatment-Resistant Depression in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis]

JAMA Network Open 4(9):1-18, Sep 2021

En una revisión sistemática con metanálisis de 50 estudios clínicos aleatorizados con 3228 pacientes con depresión resistente al tratamiento, el efecto placebo fue amplio y similar para las diversas modalidades terapéuticas.

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una enfermedad caracterizada por remisiones y las recaídas; muchos pacientes con TDM no responden favorablemente a los tratamientos farmacológicos. El procedimiento estándar para la evaluación de nuevas intervenciones para el TDM consiste en la realización de estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo, como diseño metodológico apto para la distinción entre los beneficios del tratamiento activo y aquellos atribuibles al efecto placebo. La respuesta placebo se define como el efecto terapéutico de un control o intervención simulada; la eficacia de nuevas intervenciones o de estrategias utilizadas con nuevas indicaciones no pudo confirmarse debido a los efectos placebo amplios, un fenómeno de importancia decisiva en términos de investigación clínica. Por estos motivos, la comprensión y la cuantificación de la respuesta a placebo son aspectos que merecen atención especial.

En los estudios clínicos controlados y aleatorizados con pacientes con depresión no resistente al tratamiento (DNRT), el efecto placebo ha sido en general amplio, y se relacionó con diversos factores; sin embargo, los resultados no han sido concluyentes. Algunos de estos factores fueron el año de publicación del estudio, el número de grupos en el estudio, la realización de los ensayos en múltiples centros, los esquemas de dosificación de los fármacos, la duración del ensayo, y la gravedad basal de la enfermedad, entre otros.

En un amplio metanálisis para la evaluación del efecto placebo en la depresión, con la consideración de 256

estudios clínicos controlados y aleatorizados, los índices de respuesta al placebo estuvieron entre 35% y 40%. Sin embargo, en este metanálisis solo se incluyeron estudios con fármacos antidepresivos, utilizados en pacientes sin depresión resistente al tratamiento (DRT). La DRT se define comúnmente en aquellos enfermos que no responden a dos antidepresivos distintos, administrados en las dosis adecuadas y durante el período necesario. Los metanálisis previos sugirieron que la DRT se asocia con efecto placebo de menor magnitud. Sin embargo, hasta ahora no se realizaron estudios para la comparación del efecto placebo en pacientes con DRT que reciben otras modalidades terapéuticas.

El objetivo de la presente revisión sistemática con metanálisis fue cuantificar el efecto placebo para diferentes modalidades terapéuticas del TDM. Se analizó la posible contribución de variables metodológicas, demográficas y clínicas. El presente análisis cuantitativo es necesario para interpretar correctamente los resultados de estudios clínicos previos y de estudios con tratamientos nuevos.

### Métodos

Los artículos para la presente revisión sistemática con metanálisis, publicados hasta 21 de junio de 2021, se identificaron mediante búsqueda bibliográfica en Medline, la *Web of Science* y *PsychInfo*. Se consideraron estudios clínicos controlados y aleatorizados en los cuales se evaluaron pacientes con DRT, con asignación a placebo, a un grupo de simulación o a terapia farmacológica, estimulación cerebral o psicoterapia. Los datos se recogieron con métodos estandarizados; se realizaron análisis de efectos aleatorios y metanálisis. El criterio principal de valoración fue el valor de la *g* de Hedges para las escalas de depresión referidas. Los moderadores, valorados con metarregresión, y los índices de respuesta y remisión fueron criterios secundarios de valoración. La heterogeneidad entre los estudios se determinó con el estadístico  $I^2$ , en tanto que el sesgo de publicación se conoció con prueba de Egger y gráfico en embudo. El riesgo de sesgo se conoció con el *Cochrane Risk of Bias Tool*.

### Resultados

Se identificaron 50 estudios clínicos controlados y aleatorizados en los cuales se incluyeron diversos tipos de placebo o intervenciones de simulación, en un total de 3228 pacientes con TDM de 45.8 años en promedio (1769 [54.8%] mujeres).

El tamaño global del efecto placebo para todas las modalidades terapéuticas fue amplio ( $g=1.05$ ; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.91 a

Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

1.1); el tamaño del efecto placebo en trabajos clínicos aleatorizados de modalidades terapéuticas específicas no difirió significativamente. De manera semejante, los índices de respuesta y remisión asociados con placebo fueron comparables para las distintas modalidades de tratamiento. Las variables asociadas con efecto placebo de mayor magnitud fueron el tratamiento prospectivo abierto antes de la fase a doble ciego con asignación a placebo ( $\beta=0.35$ ; IC 95%: 0.11 a 0.59;  $p=0.004$ ), el año más reciente de publicación del estudio ( $\beta=0.03$ ; IC 95%: 0.003 a 0.05;  $p=0.03$ ) y la financiación por la industria farmacéutica ( $\beta=0.34$ ; IC 95%: 0.09 a 0.58;  $p=0.007$ ). El número de intervenciones no exitosas se asoció con la probabilidad de efecto placebo reducido ( $\beta=-0.12$ ; IC 95%: -0.23 a -0.01,  $p=0.03$ ).

## Conclusión

En la presente revisión sistemática con metanálisis de 3228 pacientes con depresión resistente al tratamiento, incluidos en 50 estudios clínicos aleatorizados, el efecto placebo fue amplio y similar, entre las diversas modalidades terapéuticas. Asimismo, los índices de respuesta y remisión asociados con placebo fueron comparables para todas las modalidades de tratamiento.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/168636](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/168636)

## 2 - Tratamiento del Insomnio Crónico con Antipsicóticos Atípicos: Resultados de un Estudio de Seguimiento

Khaleidi-Paveh B, Maazinezhad S, Rezaie L, Khazaie H

[Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Irán]

[Treatment of Chronic Insomnia with Atypical Antipsychotics: Results from a Follow-up Study]

**Sleep Science** 14(1):27-32, Ene 2021

*Los hallazgos de este estudio sugieren que la prescripción de antipsicóticos de segunda generación, como la quetiapina y la olanzapina, podrían ser eficaces para mejorar la calidad del sueño en estos pacientes.*

El insomnio es considerado un problema de salud importante y es uno de los trastornos del sueño más comunes en la población general; afecta de un 10% a un 30% de los individuos (entre el 33% y el 50% de los adultos experimentan insomnio transitorio y del 20% al 22% tienen insomnio crónico). El diagnóstico se realiza a través de un interrogatorio en el cual el paciente comunica la incapacidad para conciliar y mantener el sueño, además de no tener un sueño reparador, con consecuencias tales como fatiga, somnolencia y síntomas cognitivos y del estado de ánimo.

En el insomnio crónico, los síntomas suelen durar más de tres meses y puede conllevar consecuencias cognitivas (p. ej., problemas de memoria, atención, concentración y confusión), así como ansiedad, depresión, mayor riesgo de cometer suicidio, abuso

de drogas y aumento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares e inmunodeficiencia. Además, la somnolencia diaria secundaria al insomnio aumenta el riesgo de accidentes automovilísticos y laborales, por lo que el tratamiento de este cuadro es de suma importancia en la sociedad.

Existen varios tratamientos para el insomnio basados en la evidencia que incluyen medicamentos y terapias como la cognitivo conductual, ya sea en combinación o como monoterapia. Las benzodiazepinas (BDZ) se encuentran entre los fármacos más comunes para tratar el insomnio; sin embargo, presentan niveles de tolerancia aumentados, dependencia y efectos secundarios como caídas o deterioro cognitivo en pacientes mayores, e hipoventilación en sujetos con afecciones respiratorias. Es por esto que los médicos prescriben las BDZ con precaución o evalúan otras alternativas, como los antidepresivos sedantes, particularmente la trazodona.

Los antipsicóticos de segunda generación (atípicos) se usan cada vez más para el tratamiento del insomnio, pero hay poca evidencia que demuestre la eficacia a largo plazo de estos medicamentos. Aunque estos fármacos se utilizan para el tratamiento de trastornos psicóticos o bipolares, sus efectos sedantes han llevado a que se formulen como fármacos hipnóticos en dosis bajas. La olanzapina y la quetiapina son antipsicóticos atípicos, para las cuales se han informado mejoras en la calidad del sueño después de su uso. Sin embargo, no hay estudios con alto nivel de evidencia para su prescripción a largo plazo, particularmente por el riesgo de presentar apnea obstructiva del sueño (AOS), somnolencia diurna, síntomas extrapiramidales o eventos metabólicos adversos. Por lo tanto, no se recomiendan como primera línea para tratar el insomnio. Cabe señalar que estos medicamentos, a menudo, se prescriben a pacientes con antecedentes de fracaso en otros tratamientos o cuando se les diagnostica una afección comórbida.

El presente estudio de seguimiento fue diseñado para evaluar pacientes con insomnio crónico tratados con antipsicóticos atípicos, como olanzapina y quetiapina.

## Metodología

En el presente estudio de seguimiento, se evaluaron 55 pacientes con insomnio crónico entre 2016 y 2018, después de un año de tratamiento con dos fármacos antipsicóticos atípicos: olanzapina y quetiapina, en el Centro de Investigación de Trastornos del Sueño de la Universidad de Ciencias Médicas de Kermanshah, en Irán.

Los pacientes tratados tuvieron una evaluación exhaustiva antes de recibir tratamiento farmacológico y no farmacológico, sobre la base de los protocolos y las guías utilizados para el tratamiento de sujetos con insomnio, en los que se recomienda el uso de dosis bajas de antipsicóticos atípicos en los casos en que fallan otros tratamientos.

Los pacientes diagnosticados con trastornos psiquiátricos, abuso de sustancias y trastornos médicos crónicos fueron excluidos.

Tras una explicación de los objetivos del estudio, se prescribió a los participantes uno de los dos

medicamentos: 5 mg de olanzapina (n = 28) y 25 mg de quetiapina (n = 27), según la decisión clínica del médico que evaluó el estado general de los individuos.

El especialista del sueño visitó mensualmente a los pacientes. Después de un año, 6 pacientes abandonaron el grupo de olanzapina y 9 individuos abandonaron el grupo de quetiapina. Los pacientes que abandonaron el estudio se dividieron dos grupos: el primer grupo, individuos que suspendieron unilateralmente su tratamiento y no respondieron a ningún contacto del equipo de investigación, y el segundo grupo, sujetos que sí continuaron su tratamiento y respondieron al contacto del equipo de investigación, pero que manifestaron no querer participar en la evaluación de seguimiento.

Cada participante completó el *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI), y se realizó actigrafía por 5 noches consecutivas para evaluar las medidas subjetivas y objetivas de la calidad del sueño. Los parámetros registrados mediante actigrafía incluyen el tiempo total de sueño (TST, por su sigla en inglés), la eficiencia del sueño (ES), la latencia del sueño (LS) y el despertar después del inicio del sueño (WASO, por su sigla en inglés).

El PSQI evalúa el sueño en el último mes en siete áreas de calidad subjetiva del sueño (p. ej., latencia del sueño, duración del sueño, eficiencia habitual del sueño, trastornos del sueño, uso de medicamentos para dormir y disfunción diurna). La puntuación general del PSQI es la suma de los siete componentes, que se puntúan entre 0 y 21, con una puntuación de corte de 5. Los puntajes superiores a 5 muestran peor calidad del sueño.

Por último, se analizó la calidad del sueño antes y después del tratamiento, así como comparaciones de este parámetro entre los dos grupos.

Se utilizó análisis descriptivo para las propiedades demográficas. Para estudiar los cambios intergrupales se utilizó la prueba de Wilcoxon y de la *t* pareada; para comparar las medias entre los dos grupos se utilizó la prueba de Mann-Whitney y de la *t* independiente. El nivel de significación para todas las pruebas se consideró inferior a 0.05.

## Resultados

La mayoría de participantes en los grupos fueron mujeres, 13 en el grupo de olanzapina (n = 22) y 12 en el grupo de quetiapina (n = 18). La edad promedio fue de  $45.23 \pm 10.18$  años y  $46.33 \pm 7.99$  años en los grupos de olanzapina y quetiapina, respectivamente. Todos los pacientes tenían sobrepeso.

Los resultados mostraron que la puntuación total del PSQI mejoró significativamente en ambos grupos ( $p < 0.05$ ). Los resultados sugirieron que los parámetros determinantes de la calidad del sueño en el PSQI, excepto los parámetros de uso de medicación para dormir y disfunción diurna, tuvieron una mejora significativa en el grupo de quetiapina ( $p < 0.05$ ).

Los resultados de la actigrafía solo mostraron una mejora significativa en los parámetros de calidad del sueño en el grupo de quetiapina ( $p < 0.05$ ): promedio

del TST ( $p = 0.006$ ), aumento en el promedio de la ES ( $p = 0.002$ ) y disminución en el promedio del WASO ( $p < 0.001$ ).

La comparación de resultados intergrupales en el parámetro TST en los dos grupos mostró una diferencia significativa en la media del TST después de un año ( $p = 0.049$ ).

## Discusión

Los investigadores demostraron que existe una diferencia significativa en la calidad del sueño de los pacientes, al comparar parámetros antes y después del tratamiento ( $p < 0.05$ ). Estos hallazgos sugieren satisfacción general cuando se prescriben estos medicamentos, en ambos grupos. La comparación de la eficacia muestra que los cambios positivos significativos en los índices de actigrafía se observan más en los pacientes tratados con quetiapina.

Otros estudios habían demostrado que, después de 6 semanas de tratamiento con dosis de 75 mg de quetiapina por noche, se observaban cambios significativos en los índices objetivos del TST y la ES, y en el PSQI en la evaluación subjetiva, identificándose cambios no significativos en la LS. En el presente estudio se registró algo similar, pero con una dosis menor de 25 mg.

Teniendo en cuenta la disminución significativa del WASO en ambos grupos, la satisfacción subjetiva en ambos grupos de pacientes con respecto al sueño nocturno podría atribuirse a esto. La influencia positiva de la quetiapina en la calidad del sueño en sujetos con diagnóstico de enfermedad de Parkinson o enfermedad de Alzheimer, así como la influencia positiva de la olanzapina en la calidad del sueño en pacientes con diagnóstico de insomnio, se ha observado en estudios previos.

Los participantes del grupo de olanzapina en esta investigación informaron estar satisfechos con la calidad del sueño, de acuerdo con los puntajes del PSQI, a pesar del aumento en la duración del sueño nocturno en la actigrafía. Este hallazgo se puede atribuir a la disminución significativa en los trastornos del sueño promedio en este grupo.

La influencia positiva de estos dos medicamentos puede explicarse por la afinidad de los agentes antipsicóticos atípicos con el antagonista 5-HT<sub>2A/2C</sub> de los receptores del sistema nervioso central. La ocupación central del receptor, principalmente 5-HT<sub>2C</sub>, y el bloqueo de los receptores H<sub>1</sub> y de los receptores adrenérgicos alfa1, también se han propuesto como posibles mecanismos subyacentes a algunos de los efectos hipnóticos de estos medicamentos.

En el estudio, el índice de masa corporal (IMC) de los individuos estaba en el rango de sobrepeso. Este es un hallazgo importante debido a la relación del IMC con el riesgo de aparición de AOS, aunque hay evidencia de que existe un nivel idéntico de riesgo de manifestar AOS por el consumo de estos fármacos en pacientes con peso normal. Por lo tanto, evaluar el riesgo de AOS en los individuos que

toman estos medicamentos es crítico al considerar este tratamiento. Con respecto a las fortalezas del estudio, se mencionan las evaluaciones tanto subjetivas como objetivas de la calidad del sueño durante cinco días, y el seguimiento de un año, lo que aseguró que los pacientes demostraran la eficacia del tratamiento utilizando el medicamento a dosis constantes, sin manifestar tolerancia a largo plazo. Sin embargo, la investigación también tiene algunas limitaciones: la falta de evaluaciones subjetivas y objetivas de la calidad del sueño en intervalos más cortos de tres y seis meses, los índices de polisomnografía podrían brindar información más completa sobre los cambios en la estructura del sueño, y la evaluación de los efectos secundarios de estos medicamentos se limitó a las visitas individuales de los médicos sin tener una evaluación oficial.

### Conclusión

La olanzapina y la quetiapina tienen eficacia a largo plazo en el tratamiento del insomnio crónico. Se observaron más mejoras en la calidad objetiva del sueño con quetiapina; sin embargo, ambos antipsicóticos atípicos son prometedores para tratar a los pacientes con insomnio crónico. Se recomienda considerar la prescripción de estos fármacos después de examinar la afección, las circunstancias y el riesgo específico del paciente, prestando especial atención al uso de estos medicamentos por parte de los especialistas del sueño. Es necesario tener investigaciones adicionales para evaluar los efectos adversos a largo plazo de los antipsicóticos atípicos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/170249](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/170249)

### 3 - Carga Global, Regional y Nacional de 12 Trastornos Mentales en 204 Países y Territorios, 1990–2019: un Análisis Sistemático para el Estudio de la Carga Global de Enfermedad, 2019

Ferrari A

University of Queensland, Brisbane, Australia

[Global, Regional, and National Burden of 12 Mental Disorders in 204 Countries and Territories, 1990–2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019]

*The Lancet Psychiatry* 9(2):137-150, Feb 2022

*Los trastornos mentales contribuyen a una carga de enfermedad importante en el todo el mundo. El objetivo de esta investigación fue facilitar el acceso y la interpretación de las estimaciones del Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study (GBD) 2019 para los gobiernos y agencias internacionales, investigadores y médicos.*

La salud mental es un derecho humano fundamental y esencial para el desarrollo de todos los países. Los trastornos mentales se reconocen cada vez más como las principales causas de la carga de morbilidad, por lo que comprender la magnitud del impacto

de estos trastornos es relevante, así como conocer su distribución en la población, la carga de salud impuesta y las consecuencias, para poder satisfacer las necesidades de salud mental de los diferentes países de una manera que priorice la transformación de los sistemas de salud.

El *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study (GBD) 2019* es un esfuerzo internacional integral que incluye la medición de la carga de los trastornos mentales. El GBD 2019 utilizó la métrica de años de vida ajustados por discapacidad (DALY, *disability-adjusted life-years*), que mide la brecha entre la salud actual de la población y una expectativa de vida estándar. Los trastornos mentales incluidos en el GBD 2019 fueron los trastornos depresivos, los trastornos de ansiedad, el trastorno bipolar, la esquizofrenia, los trastornos del espectro autista, los trastornos de conducta, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), los trastornos alimentarios, la discapacidad intelectual del desarrollo idiopática y una categoría residual de otros trastornos mentales.

En este estudio, los investigadores se centraron en los trastornos mentales, lo que permite presentar un análisis más detallado de su distribución y carga por edad, sexo, ubicación y año que el proporcionado por publicaciones anteriores. El objetivo de los autores fue medir la prevalencia global, regional y nacional, DALY, años vividos con discapacidad (AVD) y años de vida perdidos (AVP) para los trastornos mentales, de 1990 a 2019, para facilitar el acceso y la interpretación de las estimaciones del GBD 2019 por parte de los interesados, incluidos gobiernos y agencias internacionales, investigadores y médicos involucrados en la identificación, tratamiento y prevención de los trastornos mentales.

### Metodología

En el presente estudio se evaluaron las estimaciones de prevalencia y carga del GBD 2019, para 369 enfermedades y lesiones (12 trastornos mentales, para permitir la comparabilidad en la medición, las definiciones de caso se adhirieron predominantemente al Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales IV [DSM-IV-TR] o a la Clasificación Internacional de Enfermedades [CIE-10]), para hombres y mujeres, 23 grupos de edad, 204 países y territorios, entre 1990 y 2019.

Los AVD se estimaron multiplicando las estimaciones de prevalencia en diferentes niveles de gravedad por un peso de discapacidad apropiado. Los pesos de discapacidad cuantificaron la cantidad de pérdida de salud asociada con cada secuela. Los AVP se calcularon multiplicando las muertes por causas específicas por los años de vida que se esperaba que le quedaran al individuo para morir, en función de una expectativa de vida normal. Los DALY se estimaron como la suma de los AVD y los AVP hasta la mortalidad prematura. Para los trastornos mentales no reconocidos como causas de muerte, los AVP no se estimaron y los AVD se aproximaron a los DALY. Se hizo una revisión sistemática de PsycINFO, Embase, PubMed y *Global Health Data*

*Exchange* para obtener datos sobre la prevalencia, la incidencia, la remisión, la duración, la gravedad y el exceso de mortalidad para cada trastorno mental. El cambio en la prevalencia y la carga a lo largo del tiempo se estimó comparando el cambio en la tasa estandarizada por edad y el cambio en los números totales.

Estos datos fueron informados como un análisis de metarregresión bayesiano para estimar la prevalencia por trastorno, edad, sexo, año y ubicación. La prevalencia se multiplicó por los pesos de discapacidad correspondientes para estimar los AVP. La corrección de comorbilidad estimó la diferencia entre el peso promedio de discapacidad de los individuos que experimentaron una secuela, y el peso de discapacidad combinado de manera multiplicativa de aquellos que experimentaron múltiples secuelas. Las muertes por causas específicas se compilaron a partir de bases de datos de vigilancia de la mortalidad. Se utilizó la estrategia de modelado del conjunto de causas de muerte para estimar la tasa de mortalidad por edad, sexo, año y ubicación. Las tasas de mortalidad se multiplicaron por los años de vida que se esperaba que quedaran en el momento de la muerte, con base en una expectativa de vida normal, para estimar los AVP. Las muertes y los AVP solo se pudieron calcular para la anorexia nerviosa y la bulimia nerviosa, ya que estos fueron los únicos trastornos mentales identificados como causas subyacentes de muerte en el GBD 2019.

## Resultados

En el año 1990, los trastornos mentales representaron 654.8 millones de casos, y en 2019 la cifra ascendió a 970.1 millones, lo que corresponde a un aumento del 48.1%. La prevalencia estandarizada por edad para el agregado de trastornos mentales fue, en gran medida, coincidente para hombres y mujeres en 2019, con 11 727.3 casos por 100 000 en los hombres frente a 12760.0 casos por 100 000 en las mujeres. Entre los trastornos más comunes en las mujeres se encuentran los trastornos depresivos, los trastornos de ansiedad y los trastornos alimentarios, mientras que en los hombres predominan el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y los trastornos del espectro autista. En ambos sexos y por años, los dos trastornos mentales más comunes fueron los trastornos depresivos y los trastornos de ansiedad. Los menos frecuentes fueron la esquizofrenia y los trastornos alimentarios.

En cuanto a las regiones, Australasia, América Latina tropical y América del Norte tuvieron la prevalencia más alta de trastornos mentales. La prevalencia estandarizada por edad de los trastornos alimentarios, el TDAH, los trastornos de la conducta y los trastornos del espectro autista fue más alta en las regiones de ingresos altos.

Los trastornos alimentarios fueron la causa de 318.3 muertes en todo el mundo en 2019, el principal de los cuales fue la anorexia nerviosa. Los trastornos alimentarios fueron los únicos trastornos mentales para los que se pudieron estimar los AVP.

Entre 1990 y 2019, el número global de DALY debido a trastornos mentales aumentó de 80.8

millones a 125.3 millones, y la proporción de DALY globales atribuidos a trastornos mentales aumentó del 3.1% al 4.9%. Las tasas de DALY estandarizados por edad se mantuvieron, en gran medida, constantes. Los AVP contribuyeron a la mayor parte de la carga de los trastornos mentales, con 125.3 millones, lo que equivale al 14.6%.

Los trastornos alimentarios representaron 17 361.5 AVP. A nivel mundial, la tasa de DALY estandarizada por edad para los trastornos mentales fue de 1426.5 por 100 000 habitantes entre los hombres, y de 1703.3 por 100 000 habitantes entre las mujeres. Las tasas de DALY estandarizadas por edad fueron más altas en Australasia, Latinoamérica tropical y América del Norte. El número de DALY aumentó de manera constante durante la niñez y la adolescencia, alcanzó su punto máximo entre los 25 y los 34 años y disminuyó de manera constante después de los 35 años.

A nivel mundial, los trastornos mentales fueron la decimotercera causa principal de DALY en 1990, y la séptima causa principal de DALY en 2019. Los trastornos depresivos representaron la mayor proporción de DALY de trastornos mentales en 2019, seguidos de los trastornos de ansiedad y la esquizofrenia.

## Discusión

En 2019, se observaron disparidades similares en la distribución global y la carga de los trastornos mentales a lo analizado en 1990. Los trastornos depresivos y de ansiedad permanecieron entre las principales causas de carga en todo el mundo, con estimaciones de prevalencia y pesos de discapacidad comparativamente superior a muchas otras enfermedades.

La prevalencia persistentemente alta de estos trastornos, además del trastorno bipolar y los trastornos alimentarios, afectan la salud por sí misma y también eleva el riesgo de complicaciones como el suicidio.

Los DALY para los trastornos depresivos y de ansiedad fueron elevados en países con altas tasas de abuso sexual infantil, violencia de pareja y conflictos y guerras. Se espera que el crecimiento de los DALY continúe debido al crecimiento de la población, y se resalta la necesidad de que los sistemas de salud, especialmente aquellos en países de bajos y medianos ingresos, brinden el tratamiento y la atención necesarios para esta población en crecimiento. Las intervenciones de salud deben estar dirigidas a reducir la carga de los trastornos mentales, disminuir la gravedad de los síntomas, aumentar la remisión o reducir el riesgo de mortalidad. Sin embargo, hay muchas barreras para el acceso de la población a estos servicios. Para reducir la carga de los trastornos mentales, es necesario expandir la promoción de programas de prevención y realizar tratamientos efectivos.

El surgimiento de la pandemia de COVID-19 en 2020 ha creado un entorno en el que se han exacerbado muchos determinantes para los malos resultados en salud mental. La investigación epidemiológica sugiere que los efectos psicológicos directos de la pandemia y los impactos a largo plazo en las circunstancias

económicas y sociales de la población podrían aumentar la prevalencia de los trastornos mentales comunes.

La metodología de estimación de la carga para los trastornos mentales utilizada en el presente estudio tiene algunas limitaciones, como los siguientes: los datos de encuestas de alta calidad siguen siendo escasos para muchos países; fue difícil cuantificar y eliminar la variación debida al error de medición en las estimaciones de prevalencia; el cálculo de las distribuciones de gravedad se derivó de pocos estudios, en su mayoría de países de altos ingresos; la mayoría de los datos epidemiológicos dentro del conjunto de datos se adhirieron a las clasificaciones diagnósticas del DSM-IV y la CIE-10, mientras que muchos nuevos ensayos utilizaron DSM-5, por lo que no quedaron incluidos, entre otras.

### Conclusión

El GBD 2019 mostró que los trastornos mentales permanecieron entre las diez principales causas de carga en todo el mundo, sin evidencia de una reducción global desde 1990. El AVP estimado para los trastornos mentales fue extremadamente bajo y no refleja la mortalidad prematura en personas con trastornos mentales. Se recomienda la investigación para establecer causalidad entre los trastornos mentales y otros resultados de salud fatales, para que esto pueda abordarse dentro del estudio GBD. Para reducir la carga de los trastornos mentales, es imprescindible la ejecución coordinada de programas de prevención y tratamiento eficaces por parte de los gobiernos y los profesionales de salud.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/data/resic.php/170238](http://www.siicsalud.com/data/resic.php/170238)

## 4 - Efectos sobre el Rendimiento Atlético del Tratamiento para el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH): Revisión Sistemática y Metanálisis

Berezanskaya J, Cade W, Kienstra C y colaboradores

University of Miami Sports Medicine Institute, Miami, EE.UU.

[ADHD Prescription Medications and their Effect on Athletic Performance: A Systematic Review and Meta-analysis]

**Sports Medicine Open** 8(1):1-15, Ene 2022

*Los fármacos utilizados para tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad aumentan las concentraciones de dopamina y de noradrenalina en el sistema nervioso central y producen un incremento en el rendimiento atlético y deportivo.*

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) afecta a 6 100 000 niños de entre 2 y 17 años, el 62% de los cuales recibe algún tipo de medicación recetada. Se estima que la prevalencia de TDAH entre los atletas de élite está entre 7% y 8%; esta población es de particular interés, ya que los fármacos basados en las anfetaminas están prohibidos para los

deportistas, porque está considerado que producen ventajas competitivas. Por otro lado, aunque estos agentes representan un tratamiento central para muchos pacientes con TDAH, el 10% de los estudiantes secundarios y el 35% de los universitarios utilizan estas sustancias por motivos no médicos, ya sea recreacionales, para aumentar el desempeño académico o para mejorar el rendimiento deportivo.

El tratamiento farmacológico del TDAH está basado en agonistas de la dopamina y de la noradrenalina; sin embargo, no está bien caracterizado el impacto de estos fármacos sobre el sistema nervioso central (SNC) y sobre otros sistemas. La dopamina mejora la planificación y el inicio de las respuestas motoras, mientras que la noradrenalina aumenta el estado de alerta y la preparación para la acción, entre otras funciones complejas en el SNC. Las anfetaminas incrementan las concentraciones sinápticas de dopamina y de noradrenalina en muchas regiones cerebrales, especialmente en el núcleo estriado; también aumentan el flujo sanguíneo cerebral global. El metilfenidato inhibe los transportadores de dopamina y de noradrenalina, aumenta sus concentraciones extracelulares, activa los receptores adrenérgicos y estimula la excitabilidad cortical. La metanfetamina, aprobada para niños mayores de 6 años con TDAH, es metabolizada a anfetamina en el organismo, y tiene también un alto potencial de abuso. El bupropión, en cambio, representa una alternativa de tratamiento sin efectos estimulantes; el fármaco ejerce sus efectos por inhibición de la recaptación de la dopamina y de la noradrenalina, pero no es considerado una sustancia de abuso.

Otros fármacos utilizados para el tratamiento del TDAH incluyen la atomoxetina, la guanfacina y la clonidina, ninguno de los cuales figura entre las sustancias prohibidas por la *World Anti-Doping Association (WADA)*. Se considera que estas sustancias no impactan en la función motora, aunque los potenciales efectos ergogénicos no están aún bien dilucidados.

El objetivo principal de esta revisión sistemática y metanálisis fue realizar una evaluación crítica de la evidencia existente de los efectos de los medicamentos para el TDAH sobre el desempeño atlético en individuos tratados. Los objetivos secundarios incluyeron los efectos específicos de cada medicación, las relaciones dosis-efecto y los efectos sobre el organismo (parámetros cardiovasculares, temperatura, hormonas).

### Métodos

Se realizó una búsqueda sistemática de estudios controlados y aleatorizados (ECA) en las bases de datos Medline, Embase, CINAHL y *Cochrane Review*. Los ECA debían analizar el desempeño atlético después de consumir un medicamento para el TDAH o un placebo. No fueron incluidos estudios en animales.

La calidad metodológica y el riesgo de sesgos fueron estimados con las herramientas *Consolidated Standards of Reporting Trials* y *Cochrane Collaboration* (CONSORT). Los estudios fueron evaluados en forma independiente por 2 investigadores, y las discrepancias fueron resueltas por un tercer investigador.

El tamaño del efecto fue analizado con la prueba D de Cohen, y fue clasificado como nulo ( $< 0.2$ ), pequeño ( $0.2$  a  $0.4$ ), moderado ( $0.5$  a  $0.7$ ) o grande ( $\geq 0.8$ ). La heterogeneidad fue estimada con el estadístico  $I^2$ . Fue utilizado un modelo de efectos fijos en casos de heterogeneidad baja o moderada ( $I^2 < 50\%$ ) y un modelo de efectos aleatorios en casos de alta heterogeneidad ( $I^2 \geq 50\%$ ). En el metanálisis fue utilizada la prueba de ANOVA y la prueba F bilateral. Las variables de interés fueron informadas como diferencia de medias estandarizadas (DME), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

## Resultados

Fueron identificados inicialmente 13 033 artículos potenciales. Después de aplicados los criterios de inclusión y de exclusión, 9 estudios fueron ingresados al análisis. El puntaje promedio de calidad con los criterios CONSORT fue 13 para los artículos incluidos, que tuvieron bajos porcentajes de abandonos y de pérdidas de seguimiento, y bajo sesgo de informe.

Los 9 estudios reunieron un total de 157 participantes (varones: 111; mujeres: 34); un estudio no informó el sexo de los participantes. Los fármacos analizados fueron: metanfetamina (un estudio), metilfenidato (3 trabajos), bupropión (3 ensayos) y anfetamina (un estudio); una investigación fue mixta (metilfenidato/anfetamina). No se hallaron publicaciones que analizaran los resultados de atomoxetina, guanfacina o clonidina, y que cumplieran los criterios de inclusión. Los pacientes incluidos fueron niños con diagnóstico de TDAH, estudiantes universitarios, individuos promedio que realizaran ejercicios aeróbicos y ciclistas entrenados.

Seis estudios hallaron mejoría significativa en el desempeño deportivo con el uso de fármacos estimulantes. La L-metanfetamina inhalada no mostró cambios significativos en ciclistas, lo que sí se puso de manifiesto con la anfetamina (dosis: 15 mg para 70 kg de peso corporal). Los estudios con metilfenidato revelaron mejoría en el desempeño atlético, aunque no en la adquisición de destrezas específicas del deporte considerado. En el caso del bupropión, uno de los 3 estudios mostró efectos significativos sobre el desempeño en ciclistas, pero los otros 2 no lo hicieron. Fueron encontrados efectos estimulantes significativos en pacientes con TDAH tratados con una combinación de metilfenidato y anfetamina.

Los tamaños de los efectos fueron analizados para cada variable de desempeño. Las variables sobre las cuales se notó mayor tamaño del efecto fueron el desempeño en el ejercicio en pruebas con tiempo, la potencia y la fuerza de extensión de la rodilla. El metilfenidato mostró el mayor tamaño de efecto en todos los parámetros, mientras que la anfetamina tuvo un tamaño de efecto pequeño. Durante las pruebas se registraron efectos secundarios de los fármacos, que incluyeron cambios cardiometabólicos (frecuencia cardíaca, presión arterial, consumo de oxígeno, ventilación, glucosa plasmática, lactato plasmático), variaciones de la temperatura central, cambios hormonales y cambios en la percepción del estrés termal.

Los cambios estadísticamente significativos se produjeron en la frecuencia cardíaca, en el consumo de oxígeno, en la temperatura central y en las concentraciones hormonales (prolactina, cortisol, hormona adrenocorticotropa [ACTH], hormona del crecimiento).

Un metanálisis fue realizado con los datos de 2 estudios con diseños metodológicos similares. Los resultados no indicaron impacto de los tratamientos en el desempeño atlético, en comparación con los placebos.

## Discusión y conclusiones

El objetivo principal de esta revisión sistemática fue evaluar la evidencia indicativa de que los fármacos utilizados para el tratamiento del TDAH producen aumento del desempeño deportivo o atlético. Si bien no se dispuso de investigaciones con algunos de los tratamientos en uso (atomoxetina, clonidina, guanfacina), los datos disponibles con los fármacos más habituales (metanfetamina, metilfenidato, bupropión y anfetamina) confirman la presunción de que los estimulantes impactan sobre el desempeño atlético de los pacientes, lo que para los autores justifica el monitoreo y la regulación de estas sustancias entre los atletas.

Los fármacos para el TDAH no parecen actuar sobre el sistema nervioso periférico, sino que sus efectos sobre el desempeño atlético reflejan más bien un beneficio periférico de los efectos sobre el SNC. Es posible que la percepción de la fatiga pueda jugar un papel en el incremento de la fuerza y en la mejora del nivel de ejercicio.

En lo referente a los efectos colaterales, no se informaron eventos adversos graves en ninguno de los estudios; los efectos adversos fueron leves y temporarios, e incluyeron disminución del apetito, alteraciones del sueño, pérdida de peso, taquicardia, hipertensión, aumento de la temperatura central, cambios hormonales, dolor abdominal y cefalea. Los resultados contradictorios hallados en el metanálisis pueden deberse, según los investigadores, a la heterogeneidad de los estudios.

Los autores señalan algunas limitaciones de esta revisión sistemática y metanálisis: 1) la selección de los fármacos incluidos es arbitraria, ya que no se conocen acabadamente los efectos fisiológicos de todos los agentes utilizados; 2) existen escasos estudios que analicen fármacos individuales; 3) no estuvieron disponibles investigaciones sobre algunos de los fármacos para el TDAH (atomoxetina, clonidina, guanfacina); 4) algunas de las publicaciones incorporaban pacientes con TDAH ya medicados, mientras que otras incluían pacientes sin tratamiento previo; 5) las dosis y el tiempo de medicación fueron diferentes; 6) los tamaños muestrales de los estudios individuales fueron pequeños.

En conclusión, esta revisión sistemática sugiere que los fármacos utilizados para el TDAH aumentan las concentraciones de dopamina y de noradrenalina en el SNC y producen un incremento en el rendimiento atlético y deportivo.

## 5 - Efectos de la Melatonina y el Zolpidem

Shahrokhi M, Ghaeli P, Esfandbod M y colaboradores

**Basic and Clinical Neuroscience** 12(1):105-114, Ene 2021

El cáncer colorrectal (CCR) se clasifican como el tercer tipo de neoplasia maligna más común en los hombres y el segundo cáncer más prevalente en las mujeres. El incremento del CCR se puede explicar por el envejecimiento de la población y la utilización de mejores métodos de detección en los países desarrollados y en desarrollo.

La quimioterapia utilizada como tratamiento adyuvante y paliativo en estos pacientes conlleva muchas complicaciones y molestias, particularmente psicósomáticas, como trastornos del sueño, depresión y ansiedad, que afectan a más de un tercio de los enfermos con cáncer. Estos síntomas pueden deberse a un posible enfrentamiento a la muerte, a complicaciones de la enfermedad o a efectos adversos de los tratamientos. En el caso del CCR, el 31.6% de los pacientes presenta complicaciones psicósomáticas.

En cuanto a las dificultades para dormir y el insomnio, se cree que están relacionados con otros problemas psicológicos comunes, como la ansiedad, la fatiga y la depresión, y más de la mitad de los pacientes con cáncer manifiestan tales complicaciones. Se han probado muchos tratamientos, como las benzodiazepinas (BZD), los antidepresivos, los betabloqueantes, las terapias conductuales, incluso el yoga y la meditación. Según varios estudios, las BZD mostraron los mejores resultados entre estos métodos; sin embargo, tiene efectos secundarios como mareos, somnolencia matutina y dependencia, entre otros. La meditación y la relajación, además de la hipnosis (terapia mente-cuerpo), demostraron ser útiles como terapia adicional para el dolor, la fatiga y los trastornos del sueño en pacientes con cáncer.

Por su parte, la melatonina (MT), una hormona indolamina secretada por la glándula pineal, juega un papel relevante en la regulación de la función endocrina y cronobiológica humana. Se sabe que la MT tiene potentes actividades oncoestáticas, antioxidantes, antiproliferativas, inmunomoduladoras y endocrinas. La desregulación a largo plazo del ritmo circadiano está asociada con una secreción reducida de MT y también con mayor riesgo de cáncer; por lo tanto, la investigación clínica sugiere posibles ventajas de la MT en la reducción de la morbimortalidad en pacientes con cáncer. También se informó que la MT efectivamente trata la ansiedad y la depresión, particularmente en individuos con cáncer. Los estudios en cuanto a la eficacia de la MT en los trastornos del sueño no son conclusivos, ni a favor ni en contra.

El zolpidem, una no BDZ, de acción a corto plazo que mejora la función del receptor gamma aminobutírico (GABA) A, es eficaz para la inducción del sueño, el tratamiento de la ansiedad e, incluso, para los trastornos depresivos, con efectos secundarios mínimos, principalmente en problemas de sueño comórbidos crónicos.

El presente ensayo clínico aleatorizado tuvo como objetivo comparar los efectos del zolpidem y la MT sobre la calidad del sueño, la depresión y la ansiedad, en pacientes con CCR.

Este estudio, a simple ciego, incluyó 90 pacientes con CCR que recibían quimioterapia y que habían obtenido una puntuación de 5 o más en el *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI). Los participantes se dividieron al azar en dos grupos (n = 45), el primer grupo fue tratado con 10 mg de zolpidem (2 pastillas de 5 mg) a la hora de acostarse, y el segundo grupo recibió 6 mg de MT (2 pastillas de 3 mg) a la hora de acostarse durante 30 días.

Los criterios de inclusión fueron tener 18 años o más, presentar cualquier tipo de CCR, estar bajo quimioterapia y tener trastornos del sueño según la puntuación PSQI (puntaje  $\geq 5$ ). Se excluyeron pacientes que estuvieran en tratamiento con al menos un antidepresivo, quienes usaran fármacos sedantes-hipnóticos o cualquier tipo de somnífero, sujetos que hubieran recibido MT durante el último mes, embarazadas o mujeres amamantando.

Los cuestionarios utilizados incluyeron la *Groningen Sleep Quality Scale* (GSQS) traducida que va de 0 a 14. Un puntaje más alto en esta escala significa un sueño más perturbado en la noche anterior, mientras que un puntaje de 0 a 2 se considera un sueño reparador normal en la noche anterior. El PSQI, por su parte, consta de 19 ítems, cada uno se puntúa de manera similar, con un puntaje total que oscila entre 0 y 21. Tiene 7 componentes: calidad subjetiva del sueño, latencia del sueño, duración del sueño, eficiencia habitual del sueño, alteraciones del sueño, uso de medicamentos para dormir y disfunción diurna; un puntaje de 5 o más demuestra un sueño perturbado.

Otras escalas utilizadas fueron la *Hamilton Rating Scale for Depression* (HRSD) de 17 ítems y la *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HARS) de 14 ítems. Los pacientes fueron evaluados de acuerdo con la HRSD y la HARS por dos espectadores independientes al mismo tiempo, para disminuir las variaciones entre médicos.

Durante el estudio, en las semanas 0, 4 y 8 se pidió a los participantes que completaran los cuestionarios GSQS y PSQI para evaluar la calidad del sueño; la HRSD



Información adicional en [www.siiusalud.com](http://www.siiusalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

y la HARS se completaron al comienzo del estudio y, luego, a las 2, 4 y 8 semanas.

Los datos obtenidos se expresaron como medianas o medias  $\pm$  desviaciones estándar (DE). Los dos grupos se compararon mediante la prueba exacta de Fisher para la evaluación primaria. Además, se realizó ANOVA de una vía con la prueba *post hoc* de Bonferroni para comparar los datos de cada grupo con el otro, en un momento similar. El valor de  $p \leq 0.05$  se consideró estadísticamente significativo.

Los dos grupos de participantes tuvieron una distribución de edad y sexo similar. Con respecto a los resultados del PSQI, los grupos que recibieron tratamiento, en la semana 4 tuvieron puntajes significativamente más bajos, en comparación con la semana 0 ( $p \leq 0.008$  en ambos grupos). En cuanto a los resultados de la GSQS, hubo una diferencia significativa en la semana 4 en comparación con la semana 0 ( $p = 0.004$  en ambos grupos).

Tanto el zolpidem como la MT tuvieron un impacto significativo en la calidad del sueño en la semana 4 ( $p < 0.05$ ). Después de suspender los tratamientos, las condiciones se revirtieron notablemente en la semana 8 ( $p < 0.05$ ).

El zolpidem y la MT fueron relativamente similares en cuanto a su afección de la duración sueño, la latencia, la eficiencia y la alteración del sueño. Ninguno de los dos fármacos tuvo una influencia considerable sobre la ansiedad y la depresión.

Se supone que la MT actúa como antidepresivo a través del agonismo sobre los receptores melatonérgicos MT1 y MT2, y también por el antagonismo relativamente débil del receptor de serotonina 5-HT<sub>2C</sub>. Existen controversias en la literatura sobre los efectos ansiolíticos de la MT. Algunos, en su mayoría estudios en animales, confirman la eficacia, mientras que otros, en su mayoría en seres humanos, afirman no tenerla. En cuanto a la calidad del sueño, un estudio de Lemoine y col. mostró que la MT no solo mejoró la calidad del sueño y el estado de alerta matutino en pacientes de edad avanzada con insomnio, sino que tampoco tuvo efectos secundarios de rebote o abstinencia en estos individuos. En el presente estudio, se observó el efecto rebote después de suspender la MT. Según la literatura, el zolpidem rara vez se usa solo para el tratamiento de la depresión y los trastornos de ansiedad; algunos científicos lo usan en combinación con otros medicamentos, como los antidepresivos, para mejorar la calidad del sueño y, por lo tanto, tratar la condición depresiva o ansiosa de los pacientes.

Los investigadores encontraron que tanto el zolpidem como la MT pueden mejorar los trastornos del sueño al afectar los parámetros del sueño, incluida la calidad sueño, la duración y la latencia del sueño; la necesidad de medicamentos para dormir; la eficiencia

del sueño; la disfunción diurna, y el mantenimiento del sueño durante la noche. Los hallazgos del presente estudio son coincidentes con investigaciones previas, y demuestran que tanto el zolpidem como la MT mejoran la calidad del sueño, medida por el PSQI, sin presentar una superioridad significativa entre sí.

Algunas diferencias considerables entre estos dos medicamentos son el mejor impacto del zolpidem en la latencia, la eficiencia, la duración y las alteraciones del sueño.

Ni el zolpidem ni la MT influyeron significativamente en la ansiedad y la depresión, analizadas por la HARS y la HSRD, respectivamente. Como limitación de este estudio se mencionan la elección de una dosis adecuada de MT para los participantes; la falta de un grupo placebo y de información sobre el estado mental o la calidad del sueño de los pacientes antes del inicio de los tratamientos, así como un período corto de prueba y seguimiento.

Tanto la MT como el zolpidem podrían ayudar a reducir las complicaciones del sueño en pacientes con CCR que reciben quimioterapia. Estos agentes tienen una influencia insignificante en los puntajes de depresión y ansiedad según los cuestionarios; sin embargo, se necesitan más estudios que respalden las conclusiones.

 + Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/170243](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/170243)

## 6 - Ansiedad Comórbida y Trastornos del Sueño en Pacientes con Trastorno Bipolar

Oakes D, Pearce H, Lewis K y colaboradores

*Journal of Affective Disorders* 309:165-171, Abr 2022

Los episodios de trastornos del estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar (TBP) se asocian con anomalías del sueño; el insomnio y la hipersomnía son síntomas de depresión, en tanto que la necesidad reducida de sueño es un síntoma de manía. Sin embargo, los trastornos del sueño en pacientes con TBP persisten incluso en los períodos de eutimia y se asocian con deterioro de la calidad de vida y del funcionamiento cognitivo, además de otras consecuencias para la salud, en relación con la inactividad física, los malos hábitos nutricionales y los trastornos por consumo excesivo de alcohol.

Asimismo, la pérdida de sueño se considera un desencadenante de los episodios anímicos, y se asocia con evolución clínica desfavorable. En sujetos sanos, la pérdida de sueño podría representar un factor de riesgo para la aparición de TBP. Los trastornos del sueño también son frecuentes en pacientes con trastornos de ansiedad; se ha demostrado una prevalencia alta de sueño de mala calidad en el trastorno de angustia, en el trastorno por estrés posttraumático y en el trastorno de ansiedad generalizada (TAG).

Los trastornos del sueño predicen el inicio de un trastorno de ansiedad; además, para muchos trastornos de ansiedad, las anomalías del sueño son criterios diagnósticos principales.

Se ha estimado que alrededor del 51% de los pacientes con TBP tienen algún trastorno comórbido de ansiedad en el transcurso de sus vidas. Por su parte, los trastornos de ansiedad pueden influir en la calidad del sueño en individuos con TBP. En este contexto, es importante comprender con precisión las vinculaciones entre las anomalías del sueño y el TBP, con el objetivo de optimizar el abordaje de los pacientes. La identificación de los factores de riesgo para problemas del sueño en el período entre los episodios anímicos en pacientes con TBP permitiría implementar estrategias destinadas a reducir el riesgo de recaídas y mejorar la calidad de vida. El objetivo del presente estudio fue analizar la relación entre los trastornos del sueño y los trastornos comórbidos de ansiedad en pacientes con TBP I y con TBP II, en estado de eutimia, en combinación o no con un trastorno de ansiedad en el momento del estudio. Se han referido discrepancias entre las mediciones subjetivas y objetivas del sueño, de modo que para el estudio se utilizaron las referencias de los enfermos, así como los hallazgos en la actigrafía. Específicamente, se analizó la hipótesis de que los pacientes con ansiedad comórbida tendrían más trastornos del sueño, en comparación con aquellos sin diagnóstico de trastornos de ansiedad.

Fueron analizados 101 pacientes (65 mujeres) en eutimia con antecedente de TBP, en el contexto de la cohorte del *National Centre for Mental Health* (NCMH), reclutados por medio de abordajes sistemáticos en centros de atención primaria, secundaria y terciaria. Mediante entrevistas personales se conocieron los antecedentes clínicos, demográficos y sobre estilo de vida. Los participantes completaron una serie adicional de cuestionarios.

Para el estudio del sueño, entre marzo de 2016 y noviembre de 2016, 368 adultos reclutados en la cohorte del NCMH con referencia de haber recibido el diagnóstico de TBP fueron invitados a participar en el estudio. La presencia de TBP se confirmó con los criterios del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5<sup>th</sup> Edition [DSM-5])*; un criterio adicional de inclusión consistió en el estado de eutimia, según la referencia de los enfermos. En total, 127 individuos participaron en el estudio del sueño del NCMH, y 101 se incluyeron para los análisis finales.

Los pacientes completaron la *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI) para la confirmación del TBP (TBP I, TBP II, trastorno esquizoafectivo y TBP no especificado). La MINI también se utilizó para la detección de trastorno de angustia y de TAG, según los criterios del DSM-5 de la *American Psychiatric Association* de 2013. Se prestó especial atención al trastorno de angustia y al TAG debido a que estos trastornos de ansiedad son los más comunes en

pacientes con TBP, y debido a que se han asociado con trastornos del sueño. Se tuvo en cuenta el uso de fármacos psicotrópicos, relacionados con efectos diversos sobre el sueño. Por ejemplo, algunos antipsicóticos inducen sedación y mejoran la calidad del sueño, mientras que algunos antidepresivos pueden comprometer el sueño.

La calidad del sueño se determinó con el *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI), con puntajes de entre 0 y 21; los puntajes más altos indican peor calidad del sueño. El PSQI tiene elevada sensibilidad (89.6%) y especificidad (86.5%) para identificar trastornos del sueño; la valoración objetiva del sueño se realizó con monitorización del sueño durante 6 semanas con actigrafía.

La presencia de síntomas de manía e hipomanía se valoró con la *Altman Self-rating Mania Scale* (AMS), asociada con sensibilidad del 85.5% y especificidad del 87.3%. La escala incluye 5 dominios que permiten valorar síntomas específicos de manía, según los criterios del DSM-IV; se aplicó un umbral de más de 5 puntos.

La presencia de síntomas depresivos se conoció con el *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II) o el *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9). El BDI-II se asocia con elevada sensibilidad (> 80%) y especificidad (> 70%) para la detección de episodios depresivos. Asimismo, el PHQ-9 tiene elevada sensibilidad (74%) y especificidad (91%). Se aplicaron umbrales validados para el PHQ-9 ( $\geq 10$ ) y para el BDI-II ( $\geq 11$ ).

Al final de las 6 semanas del período de monitorización del sueño, los pacientes completaron nuevamente la MINI y se analizaron los cambios en los tratamientos.

Por medio de análisis de regresión se identificaron las asociaciones entre los trastornos comórbidos de ansiedad y las alteraciones del sueño, con ajuste según múltiples variables que influyen en el sueño.

Se analizaron 81 pacientes (80.2%) con TBP I y 20 enfermos (19.8%) con TBP II. La edad promedio fue de 50 años y el 64.4% eran mujeres. En el 43.6% de los pacientes ( $n = 44$ ) se estableció el diagnóstico de trastornos comórbidos de ansiedad, según los criterios del DSM-5; el 15.8% ( $n = 16$ ) tenía trastorno de angustia, el 9.9% ( $n = 10$ ) tenía trastorno de ansiedad generalizada y el 17.8% ( $n = 18$ ) tenía ambos trastornos de ansiedad.

Durante el estudio, 98 enfermos utilizaron medicación psicotrópica, como estabilizadores del estado de ánimo, incluido litio ( $n = 65$ ; 64.4%), antipsicóticos atípicos o antipsicóticos típicos ( $n = 59$ ; 58.4%), antidepresivos ( $n = 58$ ; 57.4%) y ansiolíticos (diazepam, temazepam, clonazepam) o fármacos para dormir, como zopiclona ( $n = 41$ ; 40.6%).

Los puntajes promedio en la AMS, el PHQ y el BDI al inicio fueron de 3.23, 7.77 y 6.18, respectivamente; 60 pacientes (59.4%) tuvieron puntaje por encima del umbral del PHQ/BDI para la depresión y 18 (17.8%) tuvieron puntaje por encima del umbral en la AMS para la manía.

Sin embargo, según los datos de la MINI, un menor número de enfermos ( $n = 43$ ; 42.6%) refirió presentar un episodio del estado de ánimo durante el período de monitorización del sueño.

La presencia comórbida de trastornos de ansiedad se asoció con peor calidad del sueño, a juzgar por el puntaje global del PSQI ( $R^2 [99] = 0.14$ ,  $B = 3.58$ , intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.85 a 5.32,  $p < 0.001$ ).

En los modelos con ajuste según diversos factores de confusión, como el subtipo de TBP, la edad, el sexo, la utilización de fármacos psicotrópicos y la presencia de síntomas de depresión y de síntomas de manía, los trastornos de ansiedad permanecieron fuertemente vinculados con el puntaje global del PSQI ( $R^2 [89] = 0.31$ ,  $B = 2.63$ , IC 95%: 0.92 a 4.34,  $p = 0.003$ ).

A diferencia de los datos subjetivos de calidad del sueño, la presencia de trastornos de ansiedad no se asoció de manera significativa con ninguna medición sugestiva de trastornos del sueño en el estudio de actigrafía, es decir con el tiempo total de sueño ( $R^2 [99] = -0.008$ ,  $B = 5.99$ , IC 95%: -28.99 a 40.97,  $p = 0.735$ ), la eficiencia del sueño ( $R^2 [99] = -0.0001$ ,  $B = -1.36$ , IC 95%: -4.07 a 1.35,  $p = 0.323$ ), la latencia hasta el inicio del sueño ( $R^2 [99] = 0.02$ ,  $B = 5.00$ , IC 95%: -0.91 a 10.92,  $p = 0.096$ ) y el despertar después de iniciado el sueño ( $R^2 [99] = 0.001$ ,  $B = 5.78$ , IC 95%: -5.30 a 16.86,  $p = 0.303$ ).

En pacientes con TBP son frecuentes los trastornos comórbidos de ansiedad. Sin embargo, las asociaciones entre los trastornos de ansiedad y los trastornos del sueño se conocen poco. En el presente estudio con pacientes con TBP se analizó si los trastornos de ansiedad se vinculan con las anomalías del sueño, identificadas de manera objetiva y subjetiva.

Se comprobó que los trastornos de ansiedad se vinculan con más trastornos del sueño, según el puntaje global del PSQI, pero no al considerar las mediciones del sueño en el estudio de actigrafía. No obstante, debido a que las mediciones objetivas del sueño derivaron únicamente de la actigrafía, no fue posible determinar diferencias en la neurofisiología del sueño.

En conclusión, los profesionales deben poner especial atención en la detección de trastornos de ansiedad, en pacientes con TBP, ya que estos aumentan el riesgo de presentar anomalías subjetivas del sueño. En estudios futuros se deberán analizar los mecanismos por los cuales los trastornos de ansiedad contribuyen en la aparición de trastornos del sueño en pacientes con TBP, para lo cual se requieren mediciones neurofisiológicas del sueño, por ejemplo con polisomnografía.



# Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Psiquiatría 4 (2022) 18

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	¿Cuáles son las variables asociadas con el efecto placebo?	A) El diseño de la investigación (tratamiento prospectivo abierto antes de la fase a doble ciego con asignación a placebo). B) El año de publicación del estudio (más reciente). C) La financiación por la industria farmacéutica. D) Todos ellos. E) El efecto placebo es sumamente variable, pero no se relaciona con ninguna de estas variables.
2	La quetiapina en el insomnio crónico:	A) Mejora la calidad del sueño. B) Evita la apnea obstructiva del sueño. C) Produce somnolencia diurna. D) Tiene los mismos efectos que las benzodiazepinas. E) Ninguna es correcta.
3	En el <i>Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study (GBD) 2019</i> se encontró que:	A) Los trastornos mentales permanecieron entre las diez principales causas de carga en todo el mundo. B) Los años de vida perdidos (AVP) estimados para los trastornos mentales fue extremadamente bajo. C) Los años de vida ajustados por discapacidad (DALY) para los trastornos depresivos y de ansiedad fueron altos en países con altas tasas de abuso sexual infantil. D) Todas son correctas. E) Ninguna es correcta.
4	¿Cuál de los siguientes no es un efecto adverso de los estimulantes?	A) Aumento de la temperatura central. B) Cambios hormonales. C) Dolor abdominal. D) Vértigo. E) Alteraciones del sueño.

## Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Todos ellos.	En una revisión sistemática de 50 estudios, todas estas variables se asociaron con efecto placebo de mayor magnitud.	D
2	Mejora la calidad del sueño.	La olanzapina y la quetiapina tienen eficacia a largo plazo en el tratamiento del insomnio crónico, y la quetiapina produce más mejoras en la calidad objetiva del sueño.	A
3	Todas son correctas.	El GBD 2019 mostró que los trastornos mentales permanecieron entre las diez principales causas de carga en todo el mundo, sin evidencia de una reducción global de la carga desde 1990. El AVP estimado para los trastornos mentales fue extremadamente bajo y no refleja la mortalidad prematura en personas con trastornos mentales.	D
4	Vértigo.	Los efectos adversos a los agentes utilizados para el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad incluyen disminución del apetito, alteraciones del sueño, pérdida de peso, taquicardia, hipertensión, aumento de la temperatura central, cambios hormonales, dolor abdominal y cefalea.	D