

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie Neurociencias

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

Volumen 1, Número 3, Julio 2009

Comité de Expertos, Fuentes Científicas.....1

Artículos distinguidos

A - Diagnóstico Precoz de la Enfermedad de Parkinson
Carlos Andrés Juri Clavería, SIIC.....2

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Pregabalina como Potenciador de Antidepresivos en Pacientes con Trastorno por Estrés Postraumático...
Pae C, Marks D, Patkar A y col.
International Clinical Psychopharmacology
24(1):29-33, Ene 2009.....8

2 - Características Neuropsicológicas del Trastorno Bipolar I: Consecuencias de la Psicosis
Savitz J, van der Merwe L, Ramesar R y col.
British Journal of Psychiatry
194(3):243-251, Mar 2009.....9

3 - Prevalencia y Predictores en el Monitoreo de los Niveles de Lípidos y Glucosa en Pacientes del Sistema de Medicina Prepaga...
Haupt D, Rosenblatt L, Newcomer J y col.
American Journal of Psychiatry
166(3):345-353, Mar 2009.....11

4 - Drogas Antidepresivas y Enfermedad Cardiovascular: Eficacia y Seguridad desde una Perspectiva Clínica
Taylor D
Acta Psychiatrica Scandinavica
118(6):434-442, 2008.....12

5 - La Quetiapina Disminuye el Consumo de Alcohol, el Deseo de Consumir y los Síntomas Psiquiátricos...
Martinotti G, Andreoli S, Janiri L y col.
Human Psychopharmacology
23(5):417-424, Jul 2008.....14

6 - ¿Está Relacionada la Polaridad de la Recurrencia/Recaída con los Niveles Séricos de Litio en los Pacientes con Trastorno...
Severus W, Kleindienst N, Calabrese J y col.
Journal of Affective Disorders
115(3):466-470, Jun 2009.....16

7 - ¿Predice la Respuesta/Remisión la Mejoría Temprana Desencadenada por los Antidepresivos? Análisis de Datos de un Estudio Naturalista...
Henkel V, Seemüller F, Riedel M y col.
Journal of Affective Disorders
115(3):439-449, Jun 2009.....17

8 - Fatiga: Perspectiva General
Rosenthal T, Majeroni B, Pretorius R, Malik K
American Family Physician
78(10):1173-1179, Nov 2008.....19

9 - Quetiapina para el Tratamiento de los Trastornos del Sueño Asociados con las Adicciones: Estudio Retrospectivo
Terán A, Majadas S, Galan J
Substance Use & Misuse
43(14):2169-2171, 2008.....20

Novedades seleccionadas

10 - Conciencia de Enfermedad Mental Grave, Esperanza y Calidad de Vida en Personas con Esquizofrenia y Trastornos Esquizoafectivos
Hasson-Ohayon I, Kravetz S, Meir T, Rozencwaig S
Psychiatry Research
167(3):231-238, May 2009.....22

11 - Incidencia de Fobia Social e Identificación de sus Indicadores de Riesgo: Modelo de Prevención
Acarturk C, Smit F, Cuijpers P y col.
Acta Psychiatrica Scandinavica
119(1):62-70, 2009.....23

12 - Factores de Riesgo Durante la Vida y Demencia en una Población Brasileña: Resultados del Sao Paulo Ageing & Health Study (SPAH)
Scazufta M, Menezes P, Lawlor D y col.
International Journal of Epidemiology
37(4):879-890, Ago 2008.....25

Contacto Directo.....27
Autoevaluaciones de Lectura, Respuestas Correctas.....28

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Atención Primaria.....	3, 7, 8, 12
Bioquímica.....	3
Cardiología.....	3, 4
Diagnóstico por Imágenes.....	A
Diagnóstico por Laboratorio.....	A
Epidemiología.....	12
Farmacología.....	1, 4-7, 9
Geriatría.....	A, 12
Medicina Familiar.....	A, 1, 3, 7, 8, 12
Medicina Farmacéutica.....	1, 3, 4-7, 9
Medicina Interna.....	A, 1, 3, 4, 8
Medicina Preventiva.....	11
Neurología.....	A, 8, 12
Otorrinolaringología.....	A
Salud Mental.....	A, 1-12
Salud Pública.....	3, 11, 12
Toxicología.....	5, 9





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel Aievato, Arturo Arrighi, Laura Astarloa, Michel Batlouni, Pablo Bazerque, Carlos Bertolasi †, Alfredo Buzzi, Rafael Castro del Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo, Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques, Blanca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Pedro Figueroa Casas †, Juan Gagliardi, Jorge García Badaracco, J. G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, Leon Jaimovich, Silvia Jovitis †, Miguel A. Largaña, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, Pablo Mazure, José María Méndez Ribas, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Santiago Pavlovsky, Jorge A. Pilheu, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulajman, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo Valentinuzzi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zufardi

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

SIIC Brasil: Oficina Central,
Director: Dr. Nelson Bressan
Rua Afonso Celso 170 - São Paulo - SP
Oficina Científica San Pablo, Directora: Dra. Vera Koch
Rua das Mangabeiras 91/81, CEP 01233-010

SIIC Chile: Oficinas Científicas Santiago,
Directora: Dra. Perla David Galvéz
Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Padre Mariano
N° 10 Dpto. 204, Providencia (750-0026)
Director: Marcos Gastón Duffau Toro
Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
Simón Bolívar 3127 Depto. 501, Ñuñoa (777-0236)

SIIC Cuba: Oficina Científica La Habana,
Directora: Dra. Maritza Puppo
Instituto «Pedro Kouri», Departamento de Virología,
Laboratorio de Arbovirus, Apdo Postal 601, Marianao 13

SIIC EE.UU.: Oficina Científica Washington DC,
Director: Dr. Itzhak Brook
4431 Albemarle st NW, 20016

SIIC España: Oficina Científica Barcelona,
Director: Dr. Ignacio Balaguer Vintró
Pl. Margall 19, 08024

SIIC Francia: Oficina Científica París,
Director: Dr. Juan Carlos Chachques
Département de Chirurgie Cardiovasculaire, Hôpital
Européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc, 75015

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite.
Hecho el depósito que establece la ley N° 11.723. Los textos
que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus
firmantes o de los autores que han redactado los artículos
originales. 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.siic.salud.com



Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Neurociencias

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Comité de Expertos

(en actualización)

Eliás Abdala, Manoel Albuquerque, Enrique Alvarez, Haydée Andrés, José Luis Ayuso Gutiérrez, Enrique Baca, Demetrio Barcia Salorio, Luiz de C. Bechelli, Lucio Bellomo, Alberto Bertoldi, Julio Bobes García, Ramón Cacabelos, Dorgival Caetano, Carlos Calatroni, Helena Calil, José Eduardo Carreño Rendueles, Leonardo Casais Martínez, José Catri, Salvador Cervera Enguix, Marcelo G. Cetkovich-Bakmas, Eduardo Cuenca Fernández, Antonio Duarte, Rodolfo Fahrer, Patricio Fischman, Jorge García Badaracco, José Giner, Leonardo Gojman, Isaac Guz, Teresinha Fatima Hassan, Deitos, Juan J. Lopez-Ibor Jr., Néstor Marchant, Hugo Marietán, Andrea Márquez López Mato, Miguel Márquez, Miguel Ángel Materazzi, Roger Montenegro, Amelia Musacchio de Zan, Jorge Nazar, Ramón Noguera Hosta, Alberto Ortiz Frágola, Jorge Paprocki, Jerónimo Saiz Ruiz, Mario Seguel Lizama, Hernán Silva, Jaime Smolovich, Carol Sonnenreich, Manuel Suárez Richards, Rafael Torres, Claudio Udina Abello, Marcio Versiani, Roberto Yunes, Sergio Zamora Delgado, Jorge Luis Zirulnik.

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 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
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

Artículos distinguidos

(<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>)

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 - Diagnóstico Precoz de la Enfermedad de Parkinson

Carlos Andrés Juri Clavería, Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Instructor Asociado, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

Otro trabajo de su autoría: Juri C, Viviani P, Chaná P. Features associated with the development of non-motor manifestations in Parkinson's disease., *Archivos de Neuropsiquiatría* 66(66):22-25, 2008

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat053/08d10005a.htm



Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder clinically characterised by motor symptoms, those manifestations arise after an extensive loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra. In the last decade evidence had arrived showing us that the onset of the neurodegeneration in PD probably began many years before the onset of the motor symptoms. Additionally non-motor manifestations as olfactory dysfunction, REM behavioural disorder, depression and constipation also arise earlier than the motor manifestations in the course of the disease. Neuroimages are useful for the recognition of subjects at risk to develop PD, from those with early non-motor manifestations or from genetically mutations associated with familiar PD. In this article we review the available evidence about the diagnostic of PD in the early non motor stage and how this approach could help us to improve the treatment of PD patients.

Resumen

La enfermedad de Parkinson (EP) se caracteriza por la presencia de síntomas motores que aparecen cuando ha ocurrido una extensa pérdida de neuronas dopaminérgicas a nivel de la sustancia negra. En las últimas décadas diversos hallazgos mostraron que el inicio del proceso degenerativo tiene lugar varios años antes de la aparición de los síntomas, involucrando numerosos sistemas de neurotransmisión. Diversas manifestaciones clínicas como disfunción olfatoria, trastorno conductual del sueño REM, depresión y constipación, entre otras, preceden a la aparición de los síntomas motores. Además, las neuroimágenes han permitido reconocer algunos de los sujetos en riesgo de presentar EP a partir de síntomas tempranos o en portadores de mutaciones genéticas asociadas con la EP. En este artículo revisamos la información disponible sobre el diagnóstico en la etapa temprana de la EP, antes de los síntomas motores y cómo esta estrategia puede ser de utilidad en el mejor tratamiento de esta población de pacientes.

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo que se caracteriza esencialmente por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas, principalmente en la sustancia negra, pars compacta.¹ Esta enfermedad está presente en cerca del 1% de la población mayor de 60 años y se estima que alrededor de 30 millones de personas en el mundo estarán afectados por ella en el año 2025.²

Si bien característicamente la sintomatología motora manifestada por rigidez, bradicinesia, temblor de reposo y presencia de inestabilidad postural han sido y continúan siendo los pilares del diagnóstico, hemos asistido en los últimos años a la aparición de numerosas herramientas de diagnóstico que permitirían aproximarse más tempranamente a establecer la presencia de la EP y en algunos casos adelantarse en años a sus síntomas motores.^{3,4} También en los últimos tiempos hemos presenciado una nueva forma de clasificar esta enfermedad en virtud de las alteraciones

anatomopatológicas existentes y que serviría de sustento a las estrategias de diagnóstico temprano.⁵

El objetivo de este artículo es revisar los aspectos más relevantes sobre el diagnóstico precoz en la enfermedad de Parkinson, enfatizando en las bases anatomopatológicas, las alteraciones premotoras mejor caracterizadas y la utilidad de las neuroimágenes en esta etapa de la enfermedad.

Clasificación anatomopatológica

En la primera descripción conocida sobre la EP, James Parkinson señaló, en 1817, que la médula espinal podría ser el sitio donde radicaría el daño en los sujetos portadores.⁶ Fue Edouard Brissaud, en 1894, quien describiera el compromiso de la sustancia negra (*locus niger*) en un sujeto portador de parkinsonismo secundario a un tuberculoma. En 1919, Constantin Tretiakoff describió la despigmentación de la sustancia negra en el cerebro de 9 sujetos afectados por EP.⁷ En 1956, Carlsson describe que la dopamina y la norepinefrina están reducidas en un modelo animal de parkinsonismo, y en 1960, Hornykewicz y Birkmayer demostraron que los cerebros de portadores de EP tenían una marcada reducción del contenido de dopamina en relación con sujetos normales.^{8,9}

Participó de la investigación: Reinaldo Uribe San Martín, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Desde entonces quedó establecido que el defecto esencial en los portadores de EP es la pérdida del neurotransmisor dopamina, secundaria a la muerte de las neuronas que lo producen, las que se localizan en la sustancia negra mesencefálica.

En 2003, Braak y col.⁵ publicaron un estudio basado en el análisis *post mortem* de 13 cerebros, según los hallazgos clasificaron a los sujetos con EP definitiva o EP en diferentes estadios preclínicos. Esta clasificación se fundamenta en la presencia de cuerpos de Lewy, depósitos intraneuronales de acúmulos constituidos por proteínas, entre ellas la sinucleína alfa.⁵ Por lo tanto, estos autores no incorporan la muerte neuronal como criterio de clasificación. En algunas regiones como la sustancia negra suele existir superposición entre muerte neuronal y presencia de cuerpos de Lewy; sin embargo, en otras áreas como la corteza cerebral y el bulbo olfatorio, la presencia de dichas inclusiones supera el grado de muerte neuronal, en la actualidad se desconoce cuál es el verdadero significado funcional de dichos depósitos.^{10,11} De este modo propusieron una clasificación de la EP en seis estadios anatomopatológicos. Según ellos, el primer estadio involucra sólo el compromiso de estructuras bajas del tronco encéfalo y del bulbo olfatorio y clínicamente se manifestaría sólo por hiposmia. En una siguiente etapa el compromiso se extendería a la protuberancia, condicionando manifestaciones como el trastorno conductual del sueño REM. Recién en la etapa III las manifestaciones anatomopatológicas se extenderían hasta la sustancia negra, marcando el inicio de los síntomas motores característicos de la EP. En la etapa IV el compromiso se extendería a regiones límbicas con el resultados de manifestaciones neuropsiquiátricas y en las etapas V y VI aparecerían alteraciones a nivel cortical cada vez más difuso, lo que determinaría la instauración del deterioro cognitivo en esta población.⁵

Vista así la EP se constituye en una enfermedad que compromete todo el encéfalo y el sistema autónomo periférico, en particular el sistema entérico, en sus diferentes estadios evolutivos y en forma secuencial y potencialmente predecible.¹² Más allá de las limitaciones de un estudio de este tipo, pues es imposible asegurar que los sujetos evolucionarán hacia la EP sobre la base de la anatomía patológica, el valor de esta aproximación es que da un sustento anatomopatológico a las manifestaciones premotoras y a la progresión de esta condición en los sujetos afectados.

En virtud de esta línea de pensamiento se puede proponer entonces que la EP es una condición neurodegenerativa que tendría al menos cuatro estadios evolutivos desde el punto de vista clínico y cada uno de ellos se asociaría con un correlato neuropatológico.³

Estadios evolutivos

Asintomático: En esta etapa la muerte neuronal estaría predominantemente confinada a estructuras del tronco encéfalo. Sin manifestaciones clínicas asociadas.

Sintomático premotor: correspondería a las etapas I y II de Braak. En este período existe daño neuronal en estructuras del bulbo olfatorio, bulbo raquídeo y protuberancia. Aquí las manifestaciones son esencialmente no motoras, en particular corresponderían a disfunción olfatoria, trastorno conductual del sueño REM, algunas manifestaciones autonómicas y posiblemente trastornos afectivos como depresión o cognitivos sutiles como disfunción ejecutiva de menor intensidad.

Sintomático motor: Esta es la etapa comúnmente conocida como el inicio de la EP. Correspondería a las etapas III y IV de

Braak y se caracteriza por la presencia de las manifestaciones motoras típicas de la EP en sus diversas combinaciones. Es la etapa más frecuente de consulta y diagnóstico y de comienzo del tratamiento.

Sintomático posmotor o multisistémico: Esta etapa se corresponde con los estadios V y VI de Braak. En estos pacientes se han instaurado hace varios años las manifestaciones motoras de la EP y aparecen progresivamente con mayor intensidad las manifestaciones no motoras, en las que las afecciones cognitivas, psiquiátricas y autonómicas comienzan a prevalecer por sobre los rasgos motores típicos.

Es aún imposible determinar la velocidad de progresión del daño o la duración estimada de cada etapa de la enfermedad y además existe un grado importante de variabilidad entre los distintos afectados, no solo en las distintas manifestaciones clínicas, sino también en la intensidad de los síntomas y en su velocidad de progresión.¹²

A continuación describiremos las manifestaciones mejor caracterizadas de la etapa premotora de la EP y los posibles marcadores biológicos de este estadio evolutivo y analizaremos el significado de ellos desde la perspectiva clínica y su aporte a la investigación en esta enfermedad.

Manifestaciones clínicas tempranas Trastorno conductual del sueño REM

El trastorno conductual del sueño REM (TCR) es una parasomnia caracterizada por la pérdida de la atonía fisiológica del sueño REM, que da como resultado la aparición de episodios de descontrol conductual, generalmente muy violentos, que corresponden al correlato motor de la actividad onírica propia de esta etapa del sueño ("una actuación de los sueños").¹³ Estos pacientes refieren habitualmente ensueños muy vívidos y frecuentemente se autoagreden o agreden al compañero de cama. En la Tabla 1 se señalan los criterios diagnósticos para esta enfermedad, los cuales están basados en la historia clínica y en la aparición durante la fase REM de actividad electromiográfica en la polisomnografía o en la visualización de movimientos en la videosomnografía. Es interesante destacar que el diagnóstico de TCR se podría realizar a expensas de una evaluación clínica, basado principalmente en el comportamiento durante el sueño observado por el compañero de cama. La sensibilidad con esta metodología alcanza un 100%, con una especificidad del 99%. Sin embargo, no es posible establecer el diagnóstico de esta manera en pacientes con EP, ya que la sensibilidad cae a sólo un 33%,¹⁴ por lo que en estos casos se hace necesario el uso de una polisomnografía. Además, los síntomas observados en el TCR pueden ser imitados por otros trastornos como el SAHOS.¹⁵

En la fisiopatología del TCR estarían involucrados los núcleos del troncoencéfalo. Los mecanismos supraespinales responsables de la atonía del REM se originan en la protuberancia, en el núcleo alfa *peri-locus coeruleus*. Este centro excita neuronas del núcleo *reticularis magnocelularis* bulbar, que a su vez genera impulsos inhibitorios que alcanzan las neuronas alfa espinales, produciendo una hiperpolarización y por ende atonía muscular, que resulta entonces de una inhibición activa y no como simple resultado de un cese pasivo del tono muscular. El daño de estas estructuras llevaría a la pérdida de este freno, al permitir actividad muscular durante el sueño REM y por lo tanto el correlato conductual de las ensueños.¹³ La actividad motora observada durante el TCR no presenta signos de parkinsonismo. En el estudio de De Cock y col.¹⁶ se evaluó la presencia de bradicinesia, temblor e

hipotonía durante el sueño REM mediante videopolisomnografías de 51 pacientes con TCR y EP. Sorprendentemente, los movimientos observados son rápidos, coordinados y simétricos, sin signos obvios de parkinsonismo. Todos los pacientes tenían parkinsonismo asimétrico al estar despiertos, coincidente con el lado afectado durante el sueño REM. De esta manera existiría una recuperación motora durante el TCR, ya que los movimientos generados por la corteza motora seguirían la vía piramidal sin hacer relevo en los ganglios basales.

Este trastorno puede ser idiopático (sin causa aparente) o secundario, si se asocia a enfermedades degenerativas del sistema nervioso central, uso o privación de drogas, etc.^{13,17} Sin embargo, cabe hacer notar que el TCR puede anteceder en años el inicio de la enfermedad neurodegenerativa, muchos de los casos inicialmente rotulados como idiopáticos llegarán a ser secundarios, como se señalará más adelante. Las características clínicas de los pacientes con TCR son: predominio en hombres, adultos mayores (edad promedio de inicio de los síntomas, 50-65 años), presencia de actividad motora variable durante el sueño, desde vocalizaciones a comportamientos complejos como agresiones al compañero(a) de cama, conductas violentas durante el sueño, aparición en la segunda mitad de la noche (mayor cantidad de REM); frecuente en pacientes con enfermedades neurodegenerativas como EP, atrofia multisistémica (AMS), demencia por cuerpos de Lewy (DCL), parálisis supranuclear progresiva (PSP) y degeneración corticobasal (DCB), anticipándose incluso al inicio de la enfermedad neurodegenerativa en un significativo porcentaje de los casos.

En 2006 Iranzo y col.¹⁸ publicaron un estudio retrospectivo de 44 pacientes con TCR, y encontraron que el 45% de ellos presentó un trastorno neurológico (EP, DCL, AMS, déficit cognitivo leve), en promedio 11.5 años después del comienzo de los síntomas clínicos de TCR y 5.1 años luego del diagnóstico polisomnográfico de TCR, catalogado inicialmente como idiopático. Los pacientes que evolucionaron a una enfermedad neurológica fueron aquellos que presentaban el TCR con mayor tiempo de evolución.

Si el TCR es una manifestación clínica temprana de las enfermedades neurodegenerativas, principalmente de alfasinucleinopatías, sería eventualmente posible identificar otros marcadores coexistentes con este trastorno. En este sentido se halló que estos pacientes presentan una disminución de la perfusión en tronco encéfalo, cuerpo estriado y corteza, similar a lo observado durante la EP,¹⁹ además muestran un marcado déficit olfatorio con respecto a controles sanos, sin correlación con la duración de este trastorno o la aparición de signos de parkinsonismo.²⁰ Sin embargo, Stiasny-Kolster y col.²¹ encontraron en 30 pacientes con TCR un umbral olfativo significativamente mayor, con puntajes de discriminación e identificación más bajos y signos de parkinsonismo en 5 pacientes, estos últimos con una larga historia de TCR idiopático. De los 5 pacientes con parkinsonismo, 4 cumplían con los criterios de EP. Además, mediante técnicas de SPECT se demostró degeneración nigroestriatal subyacente, principalmente en los pacientes con mayor duración del TCR. En estudios posteriores se observó que la disfunción olfatoria presente en el TCR estaría asociada a la presencia de narcolepsia y no al diagnóstico *per se* de TCR.²¹

También otros estudios con neuroimágenes funcionales^{22,23} demostraron la existencia de disfunción progresiva en la vía

dopaminérgica nigroestriatal de los sujetos con TCR subclínico y clínico, así como en la EP. Lo anterior contrasta con lo observado en aquellos trastornos neurodegenerativos caracterizados por el depósito anormal de proteína Tau, como ocurre en la enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, degeneración ganglionar corticobasal y parálisis supranuclear progresiva. En todas estas "taupatías", la prevalencia observada de TCR es menor del 3%, muy por debajo de lo informado en EP y otras alfasinucleinopatías.²⁴ Incluso en aquellas condiciones con daño importante de la sustancia negra *pars compacta*, la asociación con TCR sólo se observa en presencia de depósitos de alfasinucleína.²⁵

En la búsqueda de marcadores sutiles tempranos adicionales de EP, Postuma y col.²⁶ estudiaron 25 pacientes con TCR, documentado polisomnográficamente y sin hallazgos clínicos de EP. Encontraron en ellos alteraciones en la discriminación de los colores y el olfato, así como anomalías sutiles de la marcha y la motricidad, presentes en casi la mitad de los pacientes. El compromiso tiende a ser generalizado y abarca estas tres áreas, puesto que quienes tenían compromiso en una de estas funciones, también tendían a presentarlo en otras. Además estos pacientes tenían mayor grado de alteraciones autonómicas, tales como disfunción eréctil y de esfínteres, respecto de los controles.

Finalmente, una vez instaurados los síntomas propiamente motores de la EP, el TCR está asociado a la aparición de alteraciones principalmente cognitivas. Así, se ha observado que la presencia de alucinaciones y TCR implican un mayor riesgo de compromiso en la memoria a corto y largo plazo, alteraciones en las habilidades de lógica y funciones frontales de los pacientes con EP.¹⁶ Además, se encontró mayor duración de la enfermedad y por esto se trata de pacientes más añosos, con mayores complicaciones motoras y que usan mayores dosis de levodopa.^{27,28}

Disfunción olfatoria

Numerosos estudios comunicaron disfunciones olfatorias en pacientes con EP. Estos déficit olfatorios involucran funciones como dificultad en la detección, identificación y discriminación de olores que son independientes de la duración o gravedad de la EP.²⁹⁻³¹ En estos pacientes se observan alteraciones estructurales en el tracto olfatorio que pueden explicar estas disfunciones.^{32,33} Inesperadamente, análisis histológicos revelaron que el número total de neuronas inmunorreactivas en el bulbo olfatorio es dos veces más alta en los pacientes con EP, en comparación con los controles. Los autores sugieren que debido a que la dopamina es un inhibidor de la transmisión olfativa, el aumento de las neuronas dopaminérgicas sería responsable de la hiposmia en estos pacientes. y explicaría por qué ésta no mejora con el tratamiento con levodopa.³⁴

La aparición de hiposmia está relacionada selectivamente con el déficit de las vías dopaminérgicas nigroestriales,^{35,36} encontrándose incluso en pacientes sin tratamiento y de reciente diagnóstico de EP. En un estudio de casos y controles se encontró que el 68% de los pacientes con EP refirieron hiposmia al inicio de la aparición de los síntomas motores, siendo aproximadamente un año después del diagnóstico de EP. Mientras que la pérdida del olfato fue referida sólo en un 3% de los controles.²⁹

La pérdida o reducción de la capacidad olfatoria tiene lugar incluso con años de anticipación a la aparición de los síntomas motores. Recientemente, un estudio que siguió durante 4 años a pacientes con hiposmia idiopática encontró que un 7% de

estos individuos presentó manifestaciones clínicas de EP y, en total, 13% manifestaban trastornos del sistema motor.³⁷ En el *Honolulu Heart Program* se determinó el olfato en 2 263 ancianos, y se encontró una asociación entre el deterioro del olfato y la aparición futura de EP. En esta población, 164 sujetos que fallecieron sin ser diagnosticados de EP durante el seguimiento; fortuitamente, en el examen post-mortem de 17 de ellos, se hallaron cuerpos de Lewy en la sustancia negra y en el *locus coeruleus*, además tenían un puntaje de olfato significativamente menor comparado con los sujetos sin hallazgo de cuerpos de Lewy en la autopsia.³⁸

En otro estudio, se realizó DAT SPECT a 30 pacientes con pérdida olfatoria idiopática para determinar la integridad nigroestriatal dopaminérgica y ecografía transcraneal. En 11 pacientes se observó un incremento en la ecogenicidad de la sustancia negra (marcador de susceptibilidad para la EP). En cinco de ellos, además, se encontró un DAT SPECT alterado. Incluso, uno de los pacientes presentaba signos sutiles de parkinsonismo al momento del estudio.⁴

En parientes asintomáticos de personas con formas familiares o esporádicas de EP se han observado disfunciones olfatorias;³⁹ esto indica que la disfunción olfatoria idiopática está asociada con un incremento en el riesgo de EP, como se observó en un estudio prospectivo de cohorte en el que se analizó la sensibilidad olfatoria de 361 familiares asintomáticos de primer grado de pacientes con EP, en el que se encontraron 40 con hiposmia. Luego de 2 años de seguimiento, el 10% de este subgrupo con hiposmia presentó EP y otro 12% tuvo anomalías detectables en las imágenes del DAT SPECT, comparados con aquellos sin alteraciones olfatorias.⁴⁰

En otro estudio se examinó la función olfatoria en 250 familiares de pacientes con EP, se encontraron 25 con hiposmia, a los cuales se les realizaron imágenes con DAT SPECT: 4 de los 25 presentaron reducción en la unión al transportador de dopamina estriatal, 2 de estos últimos subsecuentemente presentaron parkinsonismo clínico 6 a 12 meses luego del estudio con DAT SPECT. Este evento no ocurrió en los familiares sin alteración olfativa.⁴¹ Coincidentemente, en 62 gemelos discordantes para EP, la habilidad para identificar olores estaba reducida aquellos con EP, mientras que en los gemelos no afectados por EP no fue posible detectar hiposmia. Luego de aproximadamente 7.3 años de seguimiento, 2 gemelos inicialmente no afectados por EP, presentaron la enfermedad con una gran declinación en los puntajes de la prueba de olfato. Los autores concluyen que la hiposmia no estaría presente más que 7 años antes de los síntomas motores de la EP.⁴²

La disfunción olfatoria también se ha observado en pacientes con alteraciones premotoras, principalmente con alteraciones del sueño como el trastorno conductual del REM, lo cual se comentará más adelante. Así, la prueba de olfato es un examen fácil de realizar y que serviría para la detección precoz de pacientes con riesgo de EP y tendría un papel fundamental en el desarrollo de futuras estrategias diagnósticas para las etapas premotoras de la EP.

Depresión

La presencia de depresión en sujetos con EP es significativamente mayor que la observada en la población general, con cifras variables que muestran prevalencia entre 40% y 60%.⁴³ Una serie de trabajos, principalmente de casos y controles y de cohorte, han demostrado que la presencia de depresión es un factor de riesgo de EP. Así, un metanálisis

Tabla 1. Criterios diagnósticos para el trastorno conductual del sueño REM. (Adaptado de: *American Academy of Sleep Medicine (2001), International classification of sleep disorders, revised: diagnostic and coding manual.* Rochester, Minnesota, EE.UU.).

Criterios diagnósticos para el trastorno conductual del REM	
A.	Relato de comportamiento violento durante el sueño
B.	Actividad motora como correlato del contenido onírico
C.	Al menos una de las siguientes características está presente: <ol style="list-style-type: none"> 1. Conductas violentas o potencialmente peligrosas 2. Aparente "actuación de los sueños" 3. Interrupción del sueño secundaria a los eventos
D.	La monitorización polisomnográfica muestra al menos una de las siguientes características electrofisiológicas durante el sueño REM: <ol style="list-style-type: none"> 1. Aumento de la actividad electromiográfica (EMG) 2. Contracciones EMG aumentadas del mentón o extremidades, independiente de la actividad EMG del mentón y una o más de las siguientes características clínicas durante el sueño REM <ol style="list-style-type: none"> a. Frecuentes movimientos bruscos de extremidades o tronco b. Comportamientos complejos, vigorosos o violentos c. Ausencia de actividad epiléptica asociada
E.	Los síntomas no se asocian a trastornos mentales pero pueden estar asociados con enfermedades neurológicas
F.	Pueden estar presentes otros trastornos del sueño, por ejemplo, terrores nocturnos o sonambulismo, pero éstos no son la causa del comportamiento
Nota: Los criterios mínimos son B + C	

reciente muestra que la presencia de depresión confiere un mayor riesgo relativo de padecer EP: entre 1.3 y 3.5, dependiendo del estudio analizado.⁴⁴ Las causas de esta observación no son claras, aunque probablemente se relacionen con el compromiso de estructuras de tronco encéfalo y la disminución de los niveles de neurotransmisores que tiene lugar desde las etapas premotoras de la EP.

Hallazgos similares aunque en un número escaso de estudios se han comunicado para la presencia de ansiedad.

Constipación

La constipación es frecuente en portadores de EP, especialmente más prevalente en esta población es la existencia de síntomas intensos como la necesidad de asistencia para la defecación.⁴⁵ Varios estudios epidemiológicos demostraron la presencia de constipación como síntoma precedente a la aparición de las manifestaciones motoras de la EP. Uno de los trabajos con mayor número de sujetos y de mayor seguimiento ha sido el estudio de Abott y col.⁴⁶ En él, 6 790 individuos sin EP fueron interrogados sobre sus hábitos evacuatorios y luego fueron reevaluados para analizar la evolución hacia EP; a lo largo de 24 años desde la observación inicial, se obtuvo que la incidencia de EP a una media de 12 años disminuía significativamente desde 18.9 por 100 000 en aquellos con menos de un movimiento intestinal por día, en comparación con 3.8 por 100 000 en aquellos con más de 2 movimientos diarios. Otros estudios han obtenido resultados similares.⁴⁷ No existen aún estudios de neuroimágenes funcionales en sujetos con constipación sin EP.

Neuroimágenes en el estadio premotor

Las neuroimágenes tradicionales centradas en la estructura cerebral como TAC cerebral y resonancia magnética cerebral

habitualmente se emplean para establecer el diagnóstico diferencial de los síndromes parkinsonianos, en particular para descartar enfermedades estructurales como lesiones vasculares, tumores, hidrocefalo normotensivo, entre otras. Sin embargo, no permiten establecer el diagnóstico de forma positiva por cuanto no es posible encontrar alteraciones específicas y reproducibles a nivel de la sustancia negra, del estriado o de otras estructuras en los portadores de EP.⁴⁸ Una excepción a ello ha sido el reciente desarrollo de las técnicas *segmented inversion recovery ratio imaging* (SIRRM), las que han permitido mediante la segmentación de las imágenes obtener una idea aproximada de la pérdida neuronal en la sustancia negra en esta población.⁴⁹

Resonancia magnética cerebral funcional: Esta técnica, basada en la capacidad de estimar el consumo de oxígeno cerebral regional mediante la determinación de la oxihemoglobina, se ha empleado extensamente en el estudio de los portadores de EP.⁵⁰ Diversos datos coinciden en mostrar alteraciones en la activación cerebral frente a tareas motoras, destacando un aumento de la activación de las áreas promotoras de la corteza frontal y disminución de la activación a nivel de los ganglios de la base, lo que probablemente traduce un mecanismo de compensación sobre el control motor.⁵⁰ Estas alteraciones también son evidentes en el estudio de actividades cognitivas frente a tareas específicas, en particular se demostró un aumento de la activación también a nivel prefrontal ante tareas de demanda cognitiva.^{51,52} Si bien se demostraron alteraciones del flujo mediante esta técnica desde etapas iniciales de la EP, no ha sido evaluada aún como un método de diagnóstico precoz en este grupo de pacientes.

Ecografía de sustancia negra: Esta técnica introducida por Berg hace cerca de una década se basa en el empleo de técnicas de ultrasonido para visualizar estructuras del mesencéfalo.⁵³ Así, en sujetos normales, es posible observar la sustancia negra como hiperecogénica, con un área seccional estimada menor de 20 cm² en la mayoría de los estudios. Por otra parte, sujetos afectados por EP presentan aumentos significativos del área hiperecogénica, mientras que portadores de cuadros parkinsonianos atípicos no presentan este aumento en la hiperecogenicidad.⁵⁴ Se desconoce el significado fisiopatológico de este aumento de la ecogenicidad, que se ha atribuido a un aumento del depósito de hierro en estos individuos.⁵⁵

Se ha determinado que el tamaño del área hiperecogénica no se correlaciona con el grado de avance de la enfermedad ni con características clínicas peculiares.⁵³ Se ha comunicado que la población susceptible de evolucionar a EP presenta un aumento relativo de la región hiperecogénica, lo que podría convertirse en un marcador temprano para el diagnóstico incluso en etapas premotoras de la EP.⁵⁶ También se demostró que las áreas de hiperecogenicidad de mayor tamaño constituyen un factor de riesgo de presentar cuadros parkinsonianos inducidos por fármacos, en particular por neurolepticos, en la población psiquiátrica.⁵⁷

En la actualidad no es posible establecer un diagnóstico de certeza de la EP mediante ecografía de la sustancia negra, y tampoco ha sido validada como marcador temprano de EP en esta población. Debemos esperar estudios en mayor número de sujetos y con seguimiento prolongado para determinar su utilidad en el diagnóstico precoz de la EP.

PET/SPECT: Estas técnicas de estudio por medio de radioligandos han sido ampliamente utilizadas en el diagnóstico diferencial y en el seguimiento de pacientes

portadores de EP. Se basan en el uso de moléculas biológicamente activas que están marcadas radiactivamente y que son susceptibles de ser captadas por receptores presinápticos o postsinápticos y marcan poblaciones neuronales de modo selectivo. Así es posible marcar neuronas dopaminérgicas o poblaciones serotoninérgicas, entre otras. Otra forma de empleo de estas técnicas es mediante el uso de marcadores no selectivos como glucosa u oxígeno, que están dirigidos a evaluar el metabolismo o el flujo sanguíneo cerebral, respectivamente.⁵⁸ La técnica de PET es la de mejor resolución, cerca de 10 veces mejor que la SPECT; sin embargo, requiere radioligandos de mayor costo y usualmente de menor duración, lo que hace de la PET una técnica más costosa y por ende menos disponible que la SPECT.

Ambas técnicas fueron evaluadas en el diagnóstico premotor de la EP. Las estrategias para detectar sujetos en estadios preclínicos han sido dos, ya sea mediante el estudio de portadores asintomáticos de mutaciones genéticas asociadas con EP familiar o mediante el estudio de pacientes afectados por TCR, disfunción olfatoria o una combinación de ambas. Los estudios genéticos con FDOPA PET, DHTBZ y RAC en portadores asintomáticos de la mutación dominante LRRK2 han mostrado un patrón de disminución de la captación similar al observado en EP idiopática y además han sugerido cambios compensatorios por aumento de la actividad de la dopa descarboxilasa y de la densidad de receptores dopaminérgicos postsinápticos.⁵⁹ Otros estudios en portadores de mutaciones recesivas (PARK, PINK) mostraron también reducción de la captación dopaminérgica, aunque con un patrón de pérdida algo distinto del observado en EP idiopática.⁶⁰⁻⁶²

El uso de neuroimágenes para TCR y trastorno olfatorio ya ha sido comentado y en ambos casos hemos visto que las neuroimágenes demuestran mayor pérdida de captación en los afectados que la esperable en población normal de la misma edad.

Utilidad del diagnóstico de la enfermedad de Parkinson en estadio no motor

El concepto de diagnóstico premotor de la enfermedad de Parkinson, asociado o no al concepto del complejo de la enfermedad de Parkinson, aún no ha sido totalmente esclarecido por la comunidad científica y debemos ante todo actuar con cautela y, en particular, no intentar traspasar a la práctica clínica habitual aspectos que tienen hoy lugar especialmente en el campo de la investigación.⁶³ Solo de este modo podemos avanzar uniendo posiciones a veces antagónicas sin perjudicar lo más importante, que es el bienestar actual y futuro de nuestros pacientes.^{12,63}

De lo expuesto en el presente artículo resulta claro que existe información que apoya la existencia de rasgos anatomopatológicos y manifestaciones clínicas que son comunes a un grupo importante de portadores de EP y que por lo tanto ameritan mayor estudio.^{26,40} Obviamente, el objetivo de lograr un diagnóstico precoz de la EP y establecer tempranamente tratamientos destinados a obtener neuroprotección es un anhelo de todos los relacionados con las enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, en la actualidad no estamos en condiciones de emprender con responsabilidad esa tarea sin invertir grandes esfuerzos económicos y de tiempo para lograr beneficios inciertos. Si consideramos que 10% a 15% de la población presenta cuerpos de Lewy incidentales en estudios anatomopatológicos

y que el uso de la prueba del olfato, la presencia de TCR o de constipación por sí solos no tienen sensibilidad alta en el diagnóstico, es necesario que nos aboquemos a la tarea de generar estrategias combinadas en las cuales el uso de características clínicas se asocie con el empleo de imágenes en los sujetos en riesgo. Probablemente ésta sea la estrategia más accesible para emprender estudios que permitan esclarecer la utilidad clínica de las manifestaciones premotoras y podamos obtener de ahí resultados para mejorar el diagnóstico, adelantarlos y adentrarnos en los mecanismos fisiopatológicos subyacentes.

Uno de los principales objetivos del diagnóstico en estadios premotores de la EP es instaurar medidas neuroprotectoras tempranas en los sujetos afectados. Todos los ensayos clínicos

llevados a cabo con el fin de retrasar el avance de la EP han resultado ineficaces. Si las estrategias de diagnóstico precoz nos permiten adelantar el diagnóstico a etapas en las que exista menos muerte neuronal es probable que los resultados obtenidos sean mejores.

Conclusiones

En las últimas décadas se ha ampliado el conocimiento respecto del inicio de la EP, lo que ha despertado el interés por encontrar herramientas clínicas que permitan aproximarse precozmente al diagnóstico y desarrollar estrategias neuroprotectoras más eficaces para esta enfermedad. Los estudios en curso con sujetos en riesgo de EP nos ayudarán a comprender mejor los períodos iniciales de la EP y a encontrar estrategias terapéuticas dirigidas a ellos.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

Recepción: 23/04/2008 - Aprobación: 14/12/2008

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009

Bibliografía

1. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 5(1):75-86, 2006.
2. World Health Organization. Neurological disorders: public health challenges. Geneva: World Health Organization; 2006.
3. Wolters EC, Braak H. Parkinson's disease: premotor clinico-pathological correlations. *J Neural Transm Suppl* 70(70):309-319, 2006.
4. Sommer U, Hummel T, Cormann K, Mueller A, Frasnelli J, Kropp J, et al. Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT. *Mov Disord* 19(10):1196-1202, 2004.
5. Braak H, Del Tredici K, Rub U, De Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24(2):197-211, 2003.
6. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14(2):223-36; discussion 222, 2002.
7. Louis ED. The shaking palsy, the first forty-five years: a journey through the British literature. *Mov Disord* 12(6):1068-1072, 1997.
8. Hornykiewicz O. The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain. *J Neural Transm Suppl* 70(70):9-15, 2006.
9. Juri CC, Chana CP. Levodopa for Parkinson's disease: What have we learned? *Rev Med Chil* 134(7):893-901, 2006.
10. Shults CW. Lewy bodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 103(6):1661-1668, 2006.
11. Ross CA, Poirier MA. Opinion: What is the role of protein aggregation in neurodegeneration? *Nat Rev Mol Cell Biol* 6(11):891-898, 2005.
12. Langston JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol* 59(4):591-596, 2006.
13. Gagnon JF, Postuma RB, Mazza S, Doyon J, Montplaisir J. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol* 5(5):424-432, 2006.
14. Eiseensehr I, v Lindeiner H, Jager M, Noachtar S. REM sleep behavior disorder in sleep-disordered patients with versus without Parkinson's disease: is there a need for polysomnography? *J Neurol Sci* 186(1-2):7-11, 2001.
15. Iranzo A, Santamaria J. Severe obstructive sleep apnea/hypopnea mimicking REM sleep behavior disorder. *Sleep* 28(2):203-206, 2005.
16. De Cock VC, Vidailhet M, Leu S, Teixeira A, Apartis E, Elbaz A, et al. Restoration of normal motor control in Parkinson's disease during REM sleep. *Brain* 130(Pt 2):450-456, 2007.
17. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 17(3):146-157, 2004.
18. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, Serradell M, Marti MJ, Valldeoriola F, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 5(7):572-577, 2006.
19. Mazza S, Soucy JP, Gravel P, Michaud M, Postuma R, Massicotte-Marquez J, et al. Assessing whole brain perfusion changes in patients with REM sleep behavior disorder. *Neurology* 67(9):1618-1622, 2006.
20. Fantini ML, Postuma RB, Montplaisir J, Ferini-Strambi L. Olfactory deficit in idiopathic rapid eye movements sleep behavior disorder. *Brain Res Bull* 70(4-6):386-390, 2006.
21. Stiasny-Kolster K, Clever SC, Moller JC, Oertel WH, Mayer G. Olfactory dysfunction in patients with narcolepsy with and without REM sleep behaviour disorder. *Brain* 130(Pt 2):442-449, 2007.
22. Eiseensehr I, Linke R, Noachtar S, Schwarz J, Gildehaus FJ, Tatsch K. Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Comparison with Parkinson's disease and controls. *Brain* 123(Pt 6):1155-1160, 2000.
23. Eiseensehr I, Linke R, Tatsch K, Kharraz B, Gildehaus FJ, Wetter CT, et al. Increased muscle activity during rapid eye movement sleep correlates with decrease of striatal presynaptic dopamine transporters. IPT and IBZM SPECT imaging in subclinical and clinically manifest idiopathic REM sleep behavior disorder, Parkinson's disease, and controls. *Sleep* 26(5):507-512, 2003.
24. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA, Parisi JE. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord* 16(4):622-630, 2001.
25. Boeve BF, Lin SC, Strongosky A, Dickson DW, Wszolek ZK. Absence of rapid eye movement sleep behavior disorder in 11 members of the pallidopontonigral degeneration kindred. *Arch Neurol* 63(2):268-272, 2006.
26. Postuma RB, Lang AE, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 66(6):845-851, 2006.
27. Pacchetti C, Manni R, Zangaglia R, Mancini F, Marchioni E, Tassorelli C, et al. Relationship between hallucinations, delusions, and rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord* 20(11):1439-1448, 2005.
28. Ozekmekci S, Apaydin H, Kilic E. Clinical features of 35 patients with Parkinson's disease displaying REM behavior disorder. *Clin Neurol Neurosurg* 107(4):306-309, 2005.
29. Henderson JM, Lu Y, Wang S, Cartwright H, Halliday GM. Olfactory deficits and sleep disturbances in Parkinson's disease: a case-control survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74(7):956-958, 2003.
30. Quinn NP, Rossor MN, Marsden CD. Olfactory threshold in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50(1):88-89, 1987.
31. Ward CD, Hess WA, Calne DB. Olfactory impairment in Parkinson's disease. *Neurology* 33(7):943-946, 1983.
32. Scherfler C, Schocke MF, Seppi K, Esterhammer R, Brenneis C, Jaschke W, et al. Voxel-wise analysis of diffusion weighted imaging reveals disruption of the olfactory tract in Parkinson's disease. *Brain* 129(Pt 2):538-542, 2006.
33. Mueller A, Abolmaali ND, Hakimi AR, Gloeckler T, Herting B, Reichmann H, et al. Olfactory bulb volumes in patients with idiopathic Parkinson's disease a pilot study. *J Neural Transm* 112(10):1363-1370, 2005.
34. Huisman E, Uylings HB, Hoogland PV. A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 19(6):687-692, 2004.
35. Bohnen NI, Gedela S, Kuwabara H, Constantine GM, Mathis CA, Studenski SA, et al. Selective hyposmia and nigrostriatal dopaminergic denervation in Parkinson's disease. *J Neurol* 254(1):84-90, 2007.
36. Siderowf A, Newberg A, Chou KL, Lloyd M, Colcher A, Hurtig HI, et al. 99mTcTRODAT-1 SPECT imaging correlates with odor identification in early Parkinson disease. *Neurology* 64(10):1716-1720, 2005.

Informes seleccionados

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.

Reseñas seleccionadas

1 - Pregabalina como Potenciador de Antidepresivos en Pacientes con Trastorno por Estrés Postraumático Relacionado con Accidentes: Estudio Abierto Piloto

Pae C, Marks D, Patkar A y colaboradores

The Catholic University of Korea College of Medicine, Seúl, Corea del Sur; Duke University Medical Center, Durham, EE.UU.

[Pregabalin Augmentation of Antidepressants in Patients with Accident-Related Posttraumatic Stress Disorder: An Open Label Pilot Study]

International Clinical Psychopharmacology 24(1):29-33, Ene 2009

La pregabalina podría ser de utilidad como complemento terapéutico en pacientes con trastorno por estrés postraumático que no responden de manera adecuada al tratamiento con antidepresivos.

De acuerdo con lo informado en un estudio efectuado en los EE.UU., la prevalencia de trastorno por estrés postraumático (TEPT) a lo largo de la vida es del 8%. En general, el TEPT es una patología crónica y se acompaña de comorbilidades psiquiátricas como la depresión mayor. La sertralina y la paroxetina son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) para tratar esta enfermedad. No obstante, la frecuencia de respuesta al tratamiento con estas drogas dista de ser satisfactoria. Por este motivo, la terapia con antidepresivos es potenciada con otros agentes como los antipsicóticos y los anticonvulsivos. Según los resultados de algunos estudios, esta combinación puede resultar eficaz.

La pregabalina puede ser un agente útil para potenciar el tratamiento de los pacientes con TEPT. En la actualidad se encuentra aprobada por la FDA para tratar el dolor neuropático, la fibromialgia y las crisis parciales complejas. Más recientemente se demostró su utilidad en caso de trastorno de ansiedad generalizada (TAG) y trastorno de ansiedad social (TAS).

El mecanismo de acción de la pregabalina se relaciona con su unión a los canales de calcio dependientes del voltaje que genera hiperpolarización de la membrana neuronal y disminución de la liberación de neurotransmisores excitatorios. En coincidencia, se sugiere que la excitación neuronal estaría involucrada en la aparición de TEPT. Por lo tanto, la pregabalina podría ser un agente terapéutico útil para los pacientes con este trastorno. El presente estudio se llevó a cabo para evaluar la utilidad del tratamiento complementario con pregabalina en caso de respuesta parcial a la terapia con antidepresivos.

Pacientes y métodos

Fueron incluidos 9 pacientes que cumplieran los criterios para el diagnóstico de TEPT considerados en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). Todos habían presentado respuesta parcial al tratamiento con antidepresivos durante un período mayor o

igual a 12 semanas. Para excluir a los pacientes que presentaban otras enfermedades psiquiátricas, diferentes de la depresión mayor se empleó la *Mini International Neuropsychiatric Interview*. La eficacia del tratamiento se valoró mediante la *Short PTSD Rating Interview* (SPRINT), la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS), la escala *Patient Global Impression-Severity* (PGI-S), la *Visual Analog Scale-Pain* (VAS-pain) y la *Sheehan Disability Scale* (SDS). Para evaluar la aparición de eventos adversos se empleó la *Systematic Assessment for Treatment Emergent Events*. La dosis diaria de pregabalina se ajustó al cuadro clínico y a la tolerabilidad en cada paciente hasta un máximo de 450 mg. Sólo se permitió el tratamiento concomitante con antidepresivos.

Resultados

Se incluyeron 4 hombres y 5 mujeres con una media de edad de 37.8 años que, en general, habían tenido accidentes de tránsito. De acuerdo con el resultado de las escalas SPRINT, PGI-S, VAS-pain, MADRS y SDS, el puntaje disminuyó de manera estadísticamente significativa desde el inicio hasta las semanas 4 y 6 de tratamiento. Además, el 55.6% y 66.7% de los pacientes presentaron una disminución mayor o igual al 50% del puntaje de las escalas PGI-S y VAS-pain luego de 6 semanas de tratamiento, respectivamente. Los eventos adversos observados durante el estudio fueron, en orden decreciente de frecuencia, los mareos, la somnolencia, la visión borrosa y la xerostomía. En general, estos cuadros se resolvieron durante las 2 primeras semanas de tratamiento y fueron leves. No se registraron eventos adversos graves ni hallazgos de laboratorio de importancia clínica.

Discusión

De acuerdo con los resultados del presente estudio, la administración de pregabalina fue útil para complementar el tratamiento con antidepresivos en caso de TEPT. Como ya se mencionó, la droga tiene eficacia en casos de ansiedad y depresión. Además, su administración es de utilidad en pacientes con dolor. La información sobre el empleo de pregabalina en sujetos con TEPT es muy limitada; no obstante, la utilidad de la droga resulta coherente si se considera su mecanismo de acción en el contexto de la fisiopatología del TEPT. En estudios anteriores se evaluó la utilidad de la monoterapia o la terapia complementaria con anticonvulsivos en caso de TEPT. De acuerdo con los resultados, la administración de topiramato, valproato y gabapentina no es de utilidad. En cuanto a los antipsicóticos atípicos, se informó su beneficio como terapia complementaria en pacientes con TEPT. Sin embargo, existen problemas de tolerabilidad que limitan su empleo a largo plazo.

Según los autores, los resultados obtenidos en el presente estudio indican que la administración de pregabalina es de utilidad para complementar el tratamiento con antidepresivos de los sujetos con TEPT. Más allá de mejorar la sintomatología característica del TEPT, la droga provocó una mejoría de los síntomas depresivos, del deterioro funcional y del dolor. Estos cuadros son frecuentes en caso de TEPT y aumentan la morbilidad de los pacientes. Los resultados obtenidos permiten

sugerir que la pregabalina sería especialmente útil en sujetos con TEPT que presentan dolor. En coincidencia, la pregabalina se encuentra aprobada por la FDA para el tratamiento de los pacientes con fibromialgia, enfermedad cuyos síntomas se asemejan, en cierta medida, a los síntomas que presentan los sujetos con TEPT.

La mejoría del puntaje de las escalas SPRINT, MADRS y SDS fue baja en comparación con la del puntaje de las escalas PGI-S y VAS-pain. Por lo tanto, es posible que la pregabalina resulte de mayor utilidad al aplicar parámetros subjetivos de evaluación. También es posible que las escalas utilizadas no hayan sido adecuadas para detectar el efecto terapéutico de la droga. Son necesarios estudios adicionales para aclarar estos interrogantes. La dosis media de pregabalina empleada en el presente estudio fue inferior en comparación con la dosis recomendada para el tratamiento de los pacientes con fibromialgia, neuropatía diabética, TAG y TAS. Esto se debe al uso de la droga como agente adyuvante y no como monoterapia. Es necesario evaluar la relación entre la dosis de pregabalina y su utilidad como terapia adyuvante. Por último, los eventos adversos asociados con la administración de pregabalina detectados en esta investigación coincidieron con los informados en otros trabajos.

Entre las limitaciones del presente ensayo se menciona su diseño abierto y la inclusión de una cantidad limitada de participantes. Son necesarios estudios adicionales para obtener conclusiones definitivas sobre la utilidad de los agentes adyuvantes para potenciar la respuesta al tratamiento con antidepresivos en pacientes con TEPT. Asimismo, es necesario determinar la utilidad a largo plazo de la administración de agentes adyuvantes como la pregabalina.

 Información adicional en www.siicsalud.com/data/resic.php/103962

2 - Características Neuropsicológicas del Trastorno Bipolar I: Consecuencias de la Psicosis

Savitz J, van der Merwe L, Ramesar R y colaboradores

University of Cape Town, Ciudad del Cabo, Sudáfrica

[*Neuropsychological Status of Bipolar I Disorder: Impact of Psychosis*]

British Journal of Psychiatry 194(3):243-251, Mar 2009

Los pacientes con trastorno bipolar y síntomas psicóticos no difieren significativamente de aquellos sin esta sintomatología en términos de desempeño neuropsicológico.

Los pacientes con trastorno bipolar (TB) pueden presentar diferentes déficit cognitivos, especialmente en la memoria verbal y en las funciones ejecutivas. No obstante, los resultados de los estudios al respecto son heterogéneos y su interpretación se encuentra limitada por cuestiones metodológicas. Se sugirió que la predisposición a presentar síntomas psicóticos influye sobre la aparición de disfunción cognitiva en pacientes bipolares. A propósito, se estima que la mitad de los sujetos bipolares presentan síntomas psicóticos en algún momento de la evolución de la enfermedad. Podrían definirse dos subtipos de TB caracterizados por perfiles neurocognitivos diferentes en presencia o ausencia de síntomas psicóticos. En el presente estudio se evaluó el desempeño cognitivo de pacientes bipolares con antecedentes de síntomas psicóticos o sin ellos. Asimismo, se estudió la

relación entre el desempeño neuropsicológico y la predisposición a presentar síntomas psicóticos.

Pacientes y métodos

Participaron 350 individuos con antecedentes de TB en dos o más familiares de primer grado que integraban una cohorte evaluada en un proyecto de investigación genética. Los participantes y sus familiares fueron evaluados mediante la *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders* (SCID-I). Durante la entrevista diagnóstica se evaluó la presencia o ausencia de síntomas psicóticos. Un total de 225 integrantes de la cohorte original fueron valorados en un estudio de seguimiento posterior durante el cual se aplicó una batería de evaluaciones neuropsicológicas. Entre estos participantes se detectaron 49 casos de TB I de los cuales 25 presentaban antecedentes de síntomas psicóticos.

La evaluación psicométrica se llevó a cabo mediante pruebas neuropsicológicas que permitieron valorar el desempeño ejecutivo y la memoria verbal y visual. Para evaluar el estado de ánimo se aplicó el *Beck Depression Inventory* (BDI) y la *Altman Self-Rating Mania Scale* (ASRMS). La evaluación neuropsicológica incluyó la aplicación de la *South African Wechsler Adult Intelligence Scale* (SA-WAIS), el *Controlled Oral Word Association Test* (COWAT) y el *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT). Para evaluar la atención y la memoria de trabajo se aplicó el *Digit Span*. También se aplicaron el *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) y el *Stroop Colour-Word Test*. El antecedente de abuso infantil se valoró mediante el *Childhood Trauma Questionnaire* (CTQ). Para evaluar la presencia de características esquizotípicas de la personalidad se aplicó el *Schizotypal Traits Questionnaire* (STA). En general, los participantes fueron evaluados en sus propias casas y presentaban un cuadro clínico estable.

Resultados

Los pacientes bipolares presentaron un nivel significativamente superior de depresión en comparación con sus familiares no afectados por la enfermedad. Dicha depresión fue más acentuada entre los sujetos con antecedentes de síntomas psicóticos. Los pacientes bipolares con antecedentes de síntomas psicóticos refirieron una frecuencia más elevada de trauma infantil en comparación con los sujetos bipolares sin síntomas psicóticos. Asimismo, este grupo de pacientes presentó un puntaje más elevado correspondiente a la esquizotipia y una frecuencia superior de antecedentes de uso indebido o dependencia de alcohol.

No se observaron diferencias significativas según la presencia o ausencia de síntomas psicóticos en términos de edad, sexo, edad de inicio de la enfermedad, nivel educativo y puntaje correspondiente a la hipomanía. No obstante, los pacientes con antecedentes de síntomas psicóticos recibían antipsicóticos con mayor frecuencia que el grupo restante.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos al aplicar el *Digit Span forward*. Tampoco se detectaron diferencias significativas al evaluar la memoria visual y la fluidez verbal. No obstante, los pacientes con síntomas psicóticos presentaron un desempeño significativamente peor en comparación con sus familiares no afectados por la enfermedad en términos de aprendizaje, memoria y reconocimiento. Lo mismo se verificó al evaluar la subescala de errores perseverativos del WCST y al aplicar el *Digit Span reverse*. La única diferencia significativa entre los pacientes bipolares sin síntomas psicóticos y sus familiares sanos se verificó al evaluar el aprendizaje. Ningún parámetro neuropsicológico difirió significativamente entre los pacientes bipolares con síntomas psicóticos y aquellos sin síntomas psicóticos. Se observó una asociación negativa significativa entre el puntaje del STA, el resultado del *Digit Span reverse* y la capacidad de aprendizaje. Asimismo, se observó una

asociación significativa positiva entre el puntaje del STA y la memoria visual.

Discusión

Los pacientes con antecedentes de síntomas psicóticos presentaron un TB de inicio más temprano. Esto coincide con lo informado en estudios anteriores, al igual que la asociación entre el antecedente de trauma infantil y la edad más temprana de inicio de la enfermedad. En coincidencia, los pacientes bipolares con síntomas psicóticos refirieron una frecuencia más elevada de antecedente de trauma infantil. Este hallazgo permite sugerir que el abuso infantil se asocia con un aumento de la vulnerabilidad para presentar psicosis. Es necesario efectuar estudios adicionales sobre el papel del trauma infantil respecto de la aparición de TB con síntomas psicóticos.

La asociación entre el antecedente de maltrato infantil y las características esquizotípicas de la personalidad fue informada en trabajos previos. En el presente estudio, los pacientes bipolares con síntomas psicóticos refirieron abuso infantil y presentaron características esquizotípicas con mayor frecuencia en comparación con los sujetos sin síntomas psicóticos. En coincidencia, se informó que los pacientes bipolares que cursan episodios de manía y los individuos esquizofrénicos presentan niveles más elevados de esquizotipia en comparación con los sujetos sanos. En otro estudio no se observaron diferencias entre los pacientes bipolares con síntomas psicóticos o sin ellos al aplicar el *King's Schizotypy Questionnaire*. Otros autores evaluaron las características esquizotípicas en familiares de primer grado de pacientes esquizofrénicos y bipolares con síntomas psicóticos y sin ellos. De acuerdo con los resultados, los familiares de los individuos esquizofrénicos y bipolares con síntomas psicóticos no obtuvieron resultados diferentes al aplicarse el *Schizotypal Personality Questionnaire* (SPQ). Sin embargo, los familiares de los pacientes bipolares con síntomas psicóticos presentaron un puntaje significativamente más elevado en la subescala de desorganización del SPQ en comparación con los parientes de los pacientes bipolares no psicóticos. En estudios similares se informó que la frecuencia de rasgos esquizotípicos en familiares de pacientes bipolares con síntomas psicóticos es similar a la observada en familiares de sujetos esquizofrénicos pero diferente en comparación con lo observado en los parientes de pacientes bipolares no psicóticos.

Según lo informado en diferentes estudios, los pacientes bipolares en remisión presentan un déficit de la memoria de trabajo. En coincidencia, se informó que los familiares de primer grado de los pacientes bipolares también presentan un déficit al aplicar la *Cambridge Automated Test Battery* (CANTAB). En el presente trabajo, los sujetos bipolares con síntomas psicóticos presentaron un desempeño significativamente desfavorable al evaluar la memoria de trabajo verbal. Según lo informado, el déficit de la memoria de trabajo también se verifica en los familiares de primer grado de los pacientes esquizofrénicos y constituye una característica cognitiva importante de los individuos con trastornos del espectro esquizofrénico. Los resultados de esta investigación y de estudios anteriores permiten sugerir que la afectación de la memoria de trabajo es una característica notoria en caso de TB con síntomas psicóticos.

Todos los pacientes bipolares presentaron un desempeño significativamente desfavorable al evaluar el aprendizaje mediante el RAVLT. Dicho desempeño fue aun peor en presencia de síntomas psicóticos. Estos hallazgos coinciden con lo informado en estudios anteriores. Por ejemplo, se observó que los pacientes bipolares en remisión que presentan antecedente de síntomas psicóticos tienen un desempeño desfavorable en comparación con los sujetos sanos al aplicar el *California Verbal Learning Test* (CVLT). No obstante, debe

considerarse el efecto del tratamiento con antipsicóticos sobre el desempeño de los pacientes. En otro estudio de seguimiento también se enfatizó en la relación entre el antecedente de síntomas psicóticos y la afectación de la memoria verbal.

Según lo informado, los pacientes bipolares en remisión presentan un déficit de control cognitivo según la *Stroop Task*. Dicho déficit también se verificó en familiares sanos de pacientes bipolares y en sujetos con depresión mayor y familiares con trastornos del espectro bipolar. De acuerdo con los resultados del presente estudio, los pacientes bipolares con síntomas psicóticos mostraron menos errores que sus familiares sanos. Es posible que dicho hallazgo se corresponda con una estrategia compensatoria aplicada por los pacientes durante la realización de la *Stroop Task* como la lectura más lenta de las palabras. En coincidencia con lo informado con anterioridad, los pacientes bipolares con síntomas psicóticos cometieron más errores perseverativos al aplicar el WCST en comparación con los sujetos sanos. Dichos errores se corresponderían con una vulnerabilidad a padecer esquizofrenia y también se observaron en pacientes con trastorno esquizotípico de la personalidad y en hijos adolescentes de sujetos esquizofrénicos.

Los rasgos esquizotípicos pueden reflejar un aumento de la vulnerabilidad a padecer psicosis y esquizofrenia. Asimismo, se informó que dichos rasgos se presentan en familiares sanos de pacientes esquizofrénicos. Según lo hallado en otros estudios, la personalidad esquizotípica se asocia con una afectación de la memoria de trabajo. En coincidencia, en esta investigación los pacientes bipolares con síntomas psicóticos presentaron una afectación significativa de la memoria de trabajo en comparación con sus familiares sanos. Esto no se verificó entre los pacientes bipolares sin síntomas psicóticos. La afectación de la memoria visual no es considerada característica de los sujetos con personalidad esquizotípica. No obstante, en el presente estudio se observó una asociación positiva entre el puntaje del STA y el desempeño relacionado con la memoria visual. Dicho resultado podría corresponder a un falso positivo. Por último, se halló una relación negativa entre el puntaje del STA y el ritmo de aprendizaje evaluado mediante el RAVLT. Este hallazgo coincide con lo informado en estudios anteriores. Los autores concluyen que los pacientes bipolares con síntomas psicóticos o sin ellos no difieren cualitativamente en términos de desempeño cognitivo. Sin embargo, presentarían diferencias cuantitativas relacionadas con la memoria de trabajo y la memoria declarativa.

Entre las limitaciones del presente estudio se destaca la ausencia de un grupo de comparación integrado por pacientes esquizofrénicos y por individuos sanos sin lazos familiares con los participantes. En segundo lugar no se efectuó una evaluación exhaustiva de la memoria de trabajo. La personalidad esquizotípica sólo se evaluó mediante el STA. No obstante, dicho cuestionario no permite apreciar características más específicas de los pacientes con dicho trastorno. Por último, la inclusión de una cantidad mayor de participantes podría haber favorecido la obtención de conclusiones definitivas. Son necesarios estudios adicionales al respecto.

Conclusión

Los autores concluyen que los pacientes bipolares con síntomas psicóticos o sin ellos no difieren cualitativamente en términos de desempeño cognitivo. Sin embargo, presentarían diferencias cuantitativas relacionadas con la memoria de trabajo y la memoria declarativa. La afectación de la memoria verbal podría ser de utilidad para caracterizar a los pacientes bipolares que presentan síntomas psicóticos.

3 - Prevalencia y Predictores en el Monitoreo de los Niveles de Lípidos y Glucosa en Pacientes del Sistema de Medicina Prepaga Tratados con Antipsicóticos de Segunda Generación

Haupt D, Rosenblatt L, Newcomer J y colaboradores

Washington University School of Medicine, St. Louis, EE.UU.

[Prevalence and Predictors of Lipid and Glucose Monitoring in Commercially Insured Patients Treated with Second-Generation Antipsychotic Agents]

American Journal of Psychiatry 166(3):345-353, Mar 2009

La población psiquiátrica tiene una prevalencia elevada de factores de riesgo cardiometabólicos y una menor expectativa de vida debido a la aparición de enfermedad cardiovascular.

La enfermedad coronaria es la principal causa de muerte debida a enfermedad médica en la población psiquiátrica. Esto podría deberse al monitoreo y tratamiento insuficientes de factores de riesgo en comparación con la población general. Más aun, la frecuencia de atención médica y chequeos de rutina en los pacientes con enfermedades psiquiátricas graves es insuficiente. Según la *American Diabetes Association* (ADA) *Cardiometabolic Risk Initiative* para disminuir la probabilidad de enfermedad cardiovascular y diabetes es necesario trabajar sobre los factores de riesgo modificables. Dichos factores incluyen el tabaquismo, la hipertensión, la hiperlipidemia y la hiperglucemia.

Los procedimientos de detección sistemática que deben aplicarse tanto a la población general como a los pacientes psiquiátricos incluyen la evaluación del nivel plasmático de lípidos y glucosa. Entre los factores que pueden afectar el riesgo cardiometabólico en la población psiquiátrica se destaca el tratamiento con antipsicóticos. Estos fármacos pueden afectar el peso corporal y los metabolismos lipídico y glucídico. Existe consenso sobre la necesidad de evaluar el nivel plasmático de lípidos y glucosa al inicio y durante el tratamiento con antipsicóticos sin importar el diagnóstico de los pacientes que reciben dichas drogas. Esto coincide con las recomendaciones efectuadas por las compañías farmacéuticas responsables de la fabricación de los antipsicóticos atípicos (AA) y por la *Food and Drug Administration* (FDA).

De acuerdo con lo antedicho, el monitoreo y el tratamiento adecuado de los efectos adversos metabólicos asociados con la administración de AA es fundamental para minimizar el riesgo cardiometabólico. Esto resulta aun más importante si se considera que la frecuencia de prescripción de AA se halla en aumento y la edad de los pacientes que los reciben es cada vez menor. Sin embargo, la pesquisa de alteraciones del metabolismo lipídico y glucídico en pacientes que reciben AA dista de ser adecuada. Se desconoce si el monitoreo inadecuado se limita a los enfermos que reciben asistencia sanitaria estatal o se extiende a la atención médica con planes privados de salud. Este estudio se llevó a cabo para evaluar el monitoreo del nivel plasmático de lípidos y glucosa en pacientes tratados con AA en la población que recibe atención médica dirigida y su relación temporal con la publicación de las recomendaciones de la ADA.

Pacientes y métodos

Para efectuar el presente estudio retrospectivo se emplearon los datos incluidos en la *PharMetrics Database*. Dicha base de datos contiene información sobre la atención ambulatoria, las hospitalizaciones y la utilización de medicamentos de la población que recibe atención médica dirigida proporcionada por más de 70 organizaciones. La cohorte estudiada estuvo integrada por los pacientes que recibieron prescripciones para ser tratados con AA (aripiprazol, olanzapina, quetiapina,

risperidona o ziprasidona). Además, todos habían contado con un plan de salud del sistema de medicina prepaga durante 6 meses antes y 4 meses después de la primera prescripción. Se incluyeron pacientes menores de 65 años sin antecedente de tratamiento con AA durante el semestre anterior a la primera prescripción. Todos habían recibido tratamiento con dichas drogas durante un mínimo de 4 meses luego de la primera prescripción. Se compararon dos cohortes de pacientes: los que habían recibido la primera prescripción de AA antes de la publicación de las recomendaciones de la ADA y aquellos que habían recibido dicha prescripción con posterioridad.

Se identificaron los análisis de perfil lipídico y glucídico que habían recibido los participantes según los códigos incluidos en la *Current Procedural Terminology, 4th Revision* (CPT). Según recomienda la ADA, la evaluación de los perfiles lipídico y glucídico debe efectuarse al inicio del tratamiento con AA y una vez transcurridas 12 semanas de terapia. Para calcular la frecuencia de monitoreo de los niveles plasmáticos de lípidos y glucosa al inicio del tratamiento se estimó la proporción de solicitudes para realizar dichos análisis durante los 40 días anteriores o posteriores a la primera prescripción. Del mismo modo, la estimación del monitoreo de seguimiento se correspondió con la cantidad de solicitudes para efectuar dichos análisis durante el período de 80 ± 40 días luego de la primera prescripción.

Resultados

Se analizó una cohorte de 23 619 pacientes que recibieron una prescripción para cumplir tratamiento con antipsicóticos de segunda generación. El porcentaje de sujetos que fueron evaluados mediante análisis de laboratorio para estimar sus perfiles lipídico y glucídico al inicio del tratamiento o luego de 12 semanas fue bajo. La cohorte de pacientes que habían recibido la prescripción antes de la publicación de las recomendaciones de la ADA presentó un índice de evaluación mediante análisis de laboratorio inferior en comparación con la cohorte restante. La diferencia entre ambas en términos de frecuencia de evaluación de los perfiles lipídico y glucídico fue estadísticamente significativa tanto al inicio como a las 12 semanas de tratamiento. No obstante, dicha diferencia no se consideró elevada. La evaluación del perfil glucídico fue más frecuente que la del perfil lipídico. Asimismo, la frecuencia de monitoreo fue más alta al inicio del tratamiento que luego de 12 semanas. No se halló un aumento significativo de la proporción de pacientes monitoreados después de la publicación de las pautas de la ADA. Los sujetos de mayor edad fueron monitoreados más frecuentemente en comparación con los pacientes más jóvenes. Los resultados obtenidos indicaron que la publicación de las recomendaciones de la ADA no tuvo un efecto significativo.

La edad influyó significativamente sobre la frecuencia de monitoreo de los perfiles lipídico y glucídico. Esto se verificó al considerar las mediciones iniciales y de seguimiento y los períodos anterior y posterior a la publicación de las recomendaciones. Los hombres presentaron una probabilidad significativamente inferior de ser evaluados mediante análisis de laboratorio en comparación con las mujeres. Otros factores que aumentaron la frecuencia de monitoreo fueron la mayor cantidad de consultas con el médico generalista y la presencia de trastornos metabólicos preexistentes como la diabetes y la dislipidemia. No se halló una asociación sistemática entre el tipo de AA administrado y la probabilidad de monitoreo. No obstante, luego de la publicación de las recomendaciones de la ADA, el monitoreo de los pacientes tratados con olanzapina fue significativamente más frecuente al considerar la evaluación de los perfiles lipídico y glucídico al inicio y luego de 12 semanas de tratamiento, respectivamente. Esto se verificó en comparación con la administración de quetiapina y risperidona, entre otros agentes. Antes de la publicación de las

recomendaciones de la ADA, la probabilidad de evaluación del perfil glucídico luego de 12 semanas de tratamiento fue significativamente más alta en los pacientes tratados con olanzapina que en los que recibieron risperidona. En cambio, dicha probabilidad fue significativamente inferior en comparación con lo observado en los sujetos tratados con aripiprazol. Por último, el diagnóstico psiquiátrico y el ente proveedor de servicios de salud no influyeron sobre la probabilidad de monitoreo.

Discusión

De acuerdo con los resultados del presente estudio, el monitoreo de los perfiles glucídico y lipídico de los pacientes tratados con AA fue infrecuente, tanto antes como después de la fecha de publicación de las recomendaciones de la ADA. Los resultados obtenidos coinciden con lo informado en estudios anteriores. Se observó una tendencia al aumento de la frecuencia de monitoreo, y un incremento estadísticamente significativo luego de la publicación de las pautas de la ADA. No obstante, dicho aumento no se consideró suficiente. Concretamente, en 2006 sólo el 10% y 20% de los pacientes fueron evaluados en términos de perfil lipídico y glucídico, respectivamente. Esta frecuencia insuficiente de monitoreo implica una pérdida de oportunidades para efectuar intervenciones destinadas a prevenir la mortalidad asociada con la enfermedad coronaria.

Los resultados obtenidos permiten sugerir que los pacientes que efectúan más consultas al médico generalista tienen más probabilidades de ser monitoreados correctamente. Esto destaca la importancia de contar con un médico de cabecera que se ocupe de la salud general del paciente. No obstante, se desconoce si la consulta más frecuente al psiquiatra hubiese tenido el mismo efecto positivo sobre la probabilidad de monitoreo. Los pacientes de mayor edad tuvieron más probabilidades de ser monitoreados. Esto reflejaría una probabilidad más alta de los pacientes mayores de acudir a médicos que reconocen la importancia de monitorear el estado de salud en general. El nivel elevado de monitoreo de los pacientes mayores podría relacionarse con una recomendación anterior efectuada por la ADA. De acuerdo con ella, los pacientes con riesgo bajo de diabetes deben ser controlados cada 3 años a partir de los 45 años. En cambio, el monitoreo de los sujetos con riesgo más elevado de padecer diabetes debe ser más riguroso. Según lo hallado en el presente estudio, los pacientes más jóvenes tienen menos probabilidades de ser monitoreados en términos de perfil metabólico. Este hallazgo resulta preocupante ya que los niños y adolescentes serían más susceptibles a los efectos adversos metabólicos asociados con la administración de AA.

El monitoreo de los pacientes luego de 12 semanas de tratamiento fue menos frecuente en comparación con el efectuado al inicio de éste. Este esquema de control resulta inadecuado ya que la mayor proporción de casos nuevos de diabetes tiene lugar a los 6 meses de iniciado el tratamiento antipsicótico. Además, se informó que el riesgo de diabetes entre los pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos de segunda generación es superior en los grupos de menor edad. No se hallaron diferencias en términos de patrón de monitoreo del perfil metabólico de los pacientes según el AA administrado. Si bien la FDA y la ADA no recomiendan monitoreos diferentes según la droga administrada, es poco probable que dicho resultado se haya relacionado con el cumplimiento de las recomendaciones mencionadas.

Entre las limitaciones de esta investigación se menciona su naturaleza retrospectiva. Además, no se evaluaron diferentes parámetros clínicos que pueden afectar el monitoreo como el peso, la dieta y los antecedentes familiares de los pacientes. Asimismo, no es posible asegurar que la cohorte de sujetos evaluados haya sido la misma durante los diferentes períodos

considerados. Tampoco se valoró el efecto de los resultados del control de los pacientes sobre las decisiones terapéuticas de los psiquiatras. Por último, el análisis se limitó a los individuos incluidos en planes privados de salud. Esto limita la generalización de los resultados a los pacientes atendidos por el sector público.

Conclusión

La frecuencia de monitoreo de los perfiles lipídico y glucídico de los pacientes tratados con AA es baja. Esto se observa a pesar de las recomendaciones ampliamente difundidas elaboradas por la ADA y la FDA. La población psiquiátrica tiene una prevalencia elevada de factores de riesgo cardiometabólicos y una expectativa de vida disminuida debido a la aparición de enfermedad cardiovascular. Es sabido que la detección sistemática de factores de riesgo y la prevención son estrategias efectivas para disminuir la mortalidad de origen cardiovascular en la población psiquiátrica. Dado que dichas prácticas son menos frecuentes de lo necesario, es fundamental estimularlas mediante estrategias alternativas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104959

4 - Drogas Antidepresivas y Enfermedad Cardiovascular: Eficacia y Seguridad desde una Perspectiva Clínica

Taylor D

Maudsley Hospital, Londres, Reino Unido

[*Antidepressant Drugs and Cardiovascular Pathology: A Clinical Overview of Effectiveness and Safety*]

Acta Psychiatrica Scandinavica 118(6):434-442, 2008

La depresión favorece la aparición de enfermedad coronaria y aumenta la morbilidad debida a infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular. Esto debe tenerse en cuenta a la hora de elegir el antidepresivo.

La comorbilidad entre la depresión y la enfermedad cardiovascular es frecuente. Asimismo, la presencia de depresión favorece la aparición de enfermedad coronaria (EC) y aumenta la morbilidad debida a infarto agudo de miocardio (IAM) y accidente cerebrovascular (ACV). Esto debe tenerse en cuenta a la hora de elegir el antidepresivo a administrar ya que el perfil de efectos cardiovasculares difiere según la droga considerada. El objetivo del presente estudio fue evaluar la interacción entre la depresión, el empleo de antidepresivos y la mortalidad cardiovascular. Además se elaboraron recomendaciones para lograr una utilización segura y efectiva de los antidepresivos en pacientes con enfermedad cardiovascular.

Métodos

Se efectuó una búsqueda de estudios en bases de datos como Pubmed, Medline y Embase. Las palabras empleadas para efectuar la búsqueda fueron depresión, enfermedad cardiovascular, IAM, ACV, antidepresivos, mortalidad y EC. En la medida de lo posible se prefirió la inclusión de metanálisis para disminuir la complejidad de la revisión.

Resultados

Depresión y enfermedad cardiovascular

La asociación entre la depresión, la enfermedad cardiovascular y la mortalidad de origen cardiovascular es conocida. No obstante, es necesario definir la naturaleza de dicha asociación. En este sentido, los resultados de los estudios

disponibles se vieron limitados por no considerarse variables como el tabaquismo, el sedentarismo y los factores de riesgo metabólicos. Además, los criterios diagnósticos de depresión empleados fueron variados.

Según lo informado en un metanálisis, el riesgo relativo de EC en pacientes con antecedentes de depresión es 1.64. En otro metanálisis se informó que los síntomas depresivos dan cuenta de una proporción significativa del riesgo de muerte en sujetos con EC. Dicho riesgo fue significativo aun al considerar otros factores de riesgo. Los hallazgos mencionados coinciden con lo informado en otro metanálisis de mayor magnitud donde se halló que los riesgos relativos de EC y de muerte de causa cardiovascular en presencia de depresión son 1.81 y 1.80, respectivamente. No obstante, al considerar la afectación de la función ventricular izquierda, el riesgo relativo disminuyó un 48%.

En una revisión se halló que la depresión es un predictor adecuado de EC y que la relación entre ambos factores es de tipo dosis-respuesta. Si bien dicha relación es biológicamente posible, no existen datos que permitan apreciar el efecto del tratamiento antidepresivo sobre el riesgo de EC. De acuerdo con lo antedicho, la relación entre la depresión y la EC es significativa pero no es posible establecer causalidad. Se propusieron diferentes mecanismos para explicar dicha asociación. Uno de los más aceptados es la reactividad plaquetaria elevada que presentan los pacientes con depresión.

Depresión e IAM

La aparición de depresión posterior a un IAM es frecuente. Según lo informado en un estudio de seguimiento, la presencia de depresión luego de un IAM se asocia con un aumento del riesgo de muerte que se acentúa al transcurrir el tiempo. Asimismo, en un metanálisis se informó que la depresión se asocia significativamente con la mortalidad de origen cardíaco y relacionada con otras causas. Además, se informó que la depresión se asocia con una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes con antecedentes de IAM. Dicha reducción de la variabilidad es un factor de riesgo de mortalidad posterior al IAM. Finalmente, la depresión puede aumentar el riesgo de mortalidad en pacientes con angina inestable.

Empleo de antidepresivos luego de un IAM

Según lo informado, la administración de sertralina a pacientes con depresión y antecedentes de IAM o angina inestable resulta bien tolerada y segura. Además, disminuye la activación plaquetaria. No obstante, su efectividad para resolver la sintomatología depresiva no fue significativamente superior en comparación con el placebo. Esto reflejaría la naturaleza autolimitada de la depresión en una proporción significativa de pacientes que sufrieron un IAM. De acuerdo con los resultados del estudio *Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease* (ENRICH), la terapia cognitivo conductual combinada con la administración de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), sertralina en primer lugar, es más efectiva en comparación con la terapia habitual. No se observaron ventajas en términos de supervivencia libre de eventos cardiovasculares. Sin embargo, la administración de antidepresivos disminuyó significativamente el riesgo de muerte. Dicha disminución podría haberse relacionado con la administración de ISRS. En el estudio *Myocardial Infarction and Depression Intervention Trial* (MIND-IT) se compara la administración de mirtazapina, placebo, otros antidepresivos o la ausencia de tratamiento farmacológico. El tratamiento antidepresivo no se asoció con una mejoría en términos de depresión o aparición de eventos cardíacos. No obstante, un análisis de seguimiento permitió apreciar una asociación entre la respuesta al tratamiento antidepresivo y la disminución significativa del índice de mortalidad. En consecuencia, la

respuesta al tratamiento antidepresivo tendría un efecto protector ante la aparición de eventos cardíacos.

Empleo de antidepresivos en caso de EC

El estudio *Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy* (CREATE) se llevó a cabo en pacientes con EC que recibieron 20-40 mg/d de citalopram, placebo, psicoterapia interpersonal o tratamiento habitual. La administración de citalopram resultó más efectiva que el placebo para resolver la sintomatología depresiva. En cambio, no se hallaron diferencias entre la psicoterapia interpersonal y el tratamiento habitual. La administración de citalopram no difirió frente al placebo al estudiar los efectos sobre los parámetros de evaluación de la función cardíaca. En otro estudio efectuado en pacientes con EC la administración de paroxetina en dosis de 20-30 mg/d o nortriptilina (niveles plasmáticos de 50-150 ng/ml) no difirió en términos de efectividad antidepresiva. No obstante, mientras que la nortriptilina disminuyó la variabilidad de la frecuencia cardíaca y no afectó la activación plaquetaria, la paroxetina provocó una disminución de esta última.

Antidepresivos y ACV

Se estima que el 40% de los sujetos que sufren un ACV presentan depresión. Esto afecta el desempeño y aumenta la mortalidad de los pacientes. De acuerdo con los resultados de un metanálisis, el tratamiento con antidepresivos (sertralina, fluoxetina, escitalopram y nortriptilina) es superior frente a la administración de placebo en sujetos que sufren depresión luego de un ACV. Dicho tratamiento no afectaría la recuperación de los pacientes en términos de desempeño cognitivo o social pero disminuiría el riesgo de muerte. De todos modos, la información sobre el efecto de los antidepresivos en términos de mortalidad posterior a un ACV es limitada. Se propuso que el efecto de antiagregación plaquetaria de los ISRS disminuya el riesgo de ACV tromboembólico pero aumenta el de ACV hemorrágico. Si bien se desconoce el efecto exacto del tratamiento antidepresivo sobre la mortalidad de los pacientes, hasta el momento no se informó un aumento del riesgo de muerte.

Antidepresivos e insuficiencia cardíaca

Algunos antidepresivos como los agentes tricíclicos provocan hipotensión ortostática. Esto los convierte en agentes mal tolerados por los pacientes con insuficiencia cardíaca. En cambio, los ISRS y el bupropión no ocasionan hipotensión significativa ni afectan los parámetros electrocardiográficos y el funcionamiento ventricular en caso de insuficiencia cardíaca.

Cardiotoxicidad de los antidepresivos

Los agentes tricíclicos presentan un índice de toxicidad fatal (ITF) que oscila entre 12 y 43. Esto significa que la administración de agentes tricíclicos es causa de 12 a 43 muertes por millón de prescripciones. Para los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), dicho índice oscila entre 13 y 27. En cambio, los ISRS presentan un ITF de 2 a 4.3. Dicho ITF coincide con el asociado a la administración de mirtazapina, reboxetina y mianserina, aunque la información al respecto es limitada. La administración de trazodona y venlafaxina se asocia con una toxicidad moderada.

Es probable que las arritmias cardíacas sean la causa más frecuente de muerte asociada con la sobredosis de los antidepresivos tricíclicos. No obstante, debe considerarse la contribución de las convulsiones. Además, los agentes tricíclicos tienen un efecto similar a la quinidina que favorece la aparición de arritmias ventriculares en caso de sobredosis. Del mismo modo, afectan el funcionamiento cardiovascular debido a su efecto anticolinérgico y alfa adrenérgico. Esto se verifica al administrar dosis terapéuticas y en caso de sobredosis.

La información disponible sobre los ISRS, la mirtazapina, la reboxetina y la mianserina permite sugerir que la cardiotoxicidad relacionada con su administración es mínima. La moclobemida no tendría efecto alguno sobre la conducción cardíaca, en tanto que la sobredosis de trazodona se asociaría con una cardiotoxicidad moderada. La información sobre la cardiotoxicidad de la venlafaxina es de difícil interpretación. Se sugiere que la droga presenta una toxicidad moderada y que la sobredosis se asocia con la aparición de arritmias con una frecuencia similar a la observada para los ISRS.

Otros efectos cardiovasculares

Tanto la mirtazapina como la mayoría de los antidepresivos tricíclicos pueden provocar hipotensión ortostática. En cambio, la venlafaxina, la reboxetina y la duloxetina pueden aumentar la tensión arterial. En cuanto a los ISRS, su administración se asoció con un incremento del riesgo de hemorragias.

Antidepresivos y riesgo de IAM

De acuerdo con lo informado en un estudio, los antidepresivos tricíclicos pueden aumentar el riesgo de IAM. Esto no se verificó para los ISRS. En cambio, en otro trabajo se informó que tanto los agentes tricíclicos como los ISRS pueden incrementar el riesgo de IAM. A pesar de lo antedicho, en otras investigaciones se informó que la administración de ISRS disminuye el riesgo de IAM y que su afinidad por el transportador de serotonina se correlaciona de manera negativa y significativa con dicho riesgo. Por último, en un estudio efectuado en 3319 pacientes que sufrieron un primer IAM y 13 139 individuos sanos no se halló asociación alguna entre el uso de antidepresivos y el riesgo de IAM.

Discusión

De acuerdo con la información disponible, la depresión sería un factor de riesgo independiente para la aparición de EC. Lo mismo se observó respecto de la muerte de origen cardiovascular posterior a un IAM o a un ACV. Es posible que dichos hallazgos guarden relación con el aumento de la reactividad plaquetaria. Además, la información obtenida permite sugerir que la administración de determinados antidepresivos como los agentes tricíclicos se asocia con un aumento del riesgo de IAM, en cambio, el tratamiento con ISRS podría disminuir dicho riesgo. En estudios sobre la administración de ISRS y mirtazapina se observó que la respuesta al tratamiento podría ser necesaria para obtener un beneficio en términos de disminución de la mortalidad en pacientes con antecedentes de IAM. Además, el empleo de algunos antidepresivos como los ISRS sería seguro en sujetos con EC y podría asociarse con una disminución de la mortalidad en individuos que sufrieron un ACV.

Los antidepresivos pueden tener efectos adversos cardiovasculares. En presencia de un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular se recomienda evitar el uso de agentes tricíclicos y administrar ISRS. En cambio, no deberá administrarse venlafaxina, duloxetina o reboxetina si el paciente presenta hipertensión arterial. Ante el antecedente de IAM, la droga de elección debería ser la sertralina, aunque los beneficios del tratamiento con otros ISRS o con mirtazapina pueden ser similares. Asimismo, los ISRS son agentes de primera elección en pacientes con insuficiencia cardíaca, antecedente de ACV o riesgo de arritmias. En este último caso se recomienda evitar la administración de agentes tricíclicos, venlafaxina o trazodona. Son necesarios estudios adicionales para obtener conclusiones definitivas sobre el efecto de los diferentes antidepresivos en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular, IAM o ACV.

5 - La Quetiapina Disminuye el Consumo de Alcohol, el Deseo de Consumir y los Síntomas Psiquiátricos en Alcohólicos con Diagnóstico Dual

Martinotti G, Andreoli S, Janiri L y colaboradores

Catholic University Medical School, Roma, Italia

[*Quetiapine Decreases Alcohol Consumption, Craving, and Psychiatric Symptoms in Dually Diagnosed Alcoholics*]

Human Psychopharmacology 23(5):417-424, Jul 2008

La quetiapina disminuye el nivel y el deseo de consumo de alcohol y la intensidad de la sintomatología psiquiátrica en pacientes con patología dual.

La comorbilidad entre los trastornos psiquiátricos y el abuso de sustancias es frecuente. Sin embargo, los sujetos con dicha comorbilidad son excluidos de la mayoría de los estudios clínicos. Por este motivo, las estrategias terapéuticas destinadas a esta población de pacientes de alto riesgo son escasas. De acuerdo con lo informado en algunos estudios, los antipsicóticos son de utilidad para disminuir el consumo de alcohol. En cambio, en otros trabajos se señaló que la administración de antipsicóticos típicos puede aumentar el consumo de sustancias. Se propone que la eficacia de los antipsicóticos difiere según su potencia de acción. Así, los agentes de baja potencia serían de mayor utilidad en comparación con los agentes de alta potencia en pacientes con patología dual. Esto se relacionaría con el nivel de antagonismo dopaminérgico en áreas mesocorticolímbicas relacionadas con los circuitos de recompensa.

Los antipsicóticos atípicos provocan un nivel menor de antagonismo dopaminérgico en comparación con los agentes típicos. Además actúan sobre las vías serotoninérgicas, dopaminérgicas y noradrenérgicas. De acuerdo con lo hallado en estudios sobre la clozapina y la olanzapina, el nivel bajo de antagonismo dopaminérgico se asociaría con su utilidad para el tratamiento de los pacientes alcohólicos. Asimismo, en trabajos efectuados más recientemente se informó que la administración de quetiapina disminuye el deseo de consumo y los síntomas psicopatológicos en sujetos con trastornos por consumo de alcohol. Concretamente, se halló que la administración de quetiapina es efectiva para el tratamiento de los pacientes con dependencia de alcohol de comienzo reciente y para la prevención de recaídas en aquellos que además sufren trastornos del sueño, depresión o ansiedad. Dichos resultados coinciden con la hipótesis de la utilidad de los antipsicóticos atípicos para mejorar los trastornos del sueño y mantener la abstinencia en los sujetos con dependencia de alcohol. Además, la quetiapina resulta efectiva en pacientes bipolares o con trastornos de la personalidad que consumen alcohol.

La eficacia del tratamiento farmacológico podría aumentarse mediante la clasificación de los pacientes alcohólicos en subtipos según su respuesta preferencial a determinada droga. Dicha clasificación incluye a la subpoblación de sujetos alcohólicos con niveles elevados de inestabilidad conductual y anímica. En el presente estudio los autores emplearon un abordaje dimensional que incluyó a los pacientes con trastornos del eje I y II caracterizados por inestabilidad conductual como los trastornos límite de la personalidad, bipolar o esquizoafectivo. La inestabilidad conductual y anímica también es característica de los pacientes con trastornos por consumo de sustancias y se asocia con una evolución desfavorable. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia y seguridad a corto plazo del tratamiento con quetiapina en caso de dependencia de alcohol en

comorbilidad con trastornos del eje I y II caracterizados por un nivel elevado de inestabilidad anímica y conductual. Los parámetros principales de evaluación fueron los niveles de recaídas, la disminución del deseo de consumo de alcohol y la mejoría de los síntomas psiquiátricos.

Pacientes y métodos

El estudio fue abierto e incluyó monoterapia con dosis flexibles de quetiapina. Participaron pacientes de 18 a 65 años que reunían los criterios para el diagnóstico de dependencia de alcohol en comorbilidad con trastorno bipolar, trastorno esquizoafectivo o trastorno límite de la personalidad. Los diagnósticos fueron corroborados mediante la *Structured Clinical Interview for DSM-IV* (SCID). Sólo se incluyeron los sujetos que habían consumido el equivalente a más de 80 ml de alcohol puro durante el último mes y tenían antecedentes de dependencia de alcohol de más de 3 años de evolución. Dichos parámetros fueron evaluados mediante el *European Addiction Severity Index* (EuopASI).

Todos los pacientes fueron tratados con 300 a 800 mg/día de quetiapina durante 16 semanas. La droga se administró por vía oral en dos tomas diarias y la dosis final se alcanzó de manera paulatina. Las evaluaciones clínicas se llevaron a cabo al inicio y a las 2, 6, 12 y 16 semanas de estudio. El parámetro principal de eficacia fue la frecuencia de recaídas. La abstinencia de alcohol se valoró de acuerdo con lo referido por los pacientes y sus familiares. Además, se midió la concentración sanguínea de alcohol, se determinaron los biomarcadores de abuso de alcohol aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y gamma-glutamiltanspeptidasa (GGT) y se determinó el volumen corpuscular medio (VCM). El deseo de consumo se valoró mediante la aplicación de la *Obsessive Compulsive Drinking Scale* (OCDS) y la *Visual Analogue Scale* (VAS). Para evaluar la sintomatología de abstinencia se empleó la escala *Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol* (CIWA-Ar).

El efecto del tratamiento sobre los síntomas psicopatológicos se valoró mediante la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS), la *17-item Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) y la *Young Mania Rating Scale* (YMRS). La escala *Clinical Global Impression* (CGI) se utilizó para corroborar los datos obtenidos. La seguridad y tolerabilidad del tratamiento con quetiapina se valoraron según la incidencia y la gravedad de los efectos adversos y la frecuencia de interrupción de la terapia debido a la aparición de dichos efectos. Por último, se evaluaron los signos vitales, el peso corporal y la glucemia en ayunas y se llevaron a cabo análisis de laboratorio y electrocardiográficos.

Resultados

Participaron 28 pacientes que reunían los criterios para el diagnóstico de dependencia de alcohol en comorbilidad con trastorno bipolar tipo I o II, trastorno esquizoafectivo o trastorno límite de la personalidad. Un total de 8 y 4 sujetos presentaron uno o múltiples episodios adicionales de abuso de sustancias como cocaína, heroína o marihuana. El 42.8% de los pacientes permaneció en abstinencia de alcohol durante el estudio. En cambio, el 32.1% presentó recaídas. El 25% de los sujetos abandonó el estudio. No obstante, sólo uno lo hizo debido a la aparición de efectos adversos.

Se verificó una disminución significativa de los puntajes de las escalas OCDS, VAS, BPRS, HDRS y de la cantidad de días de consumo de alcohol por semana. Dicha reducción fue significativamente superior entre los pacientes que permanecieron en abstinencia durante el estudio en comparación con los que sufrieron recaídas. Debe destacarse que el insomnio medio y tardío y el puntaje correspondiente a la abstinencia y al deseo de consumo disminuyeron

significativamente durante el primer período de tratamiento. El nivel de abstinencia y de deseo de consumo de alcohol se correlacionó con el nivel de síntomas psiquiátricos evaluado mediante la BPRS y la HDRS. Esta correlación fue especialmente elevada entre los ítems correspondientes al insomnio de la HDRS y el puntaje total de la OCDS. La administración de quetiapina provocó una mejoría estadísticamente significativa del puntaje de la escala CGI desde la primera semana hasta el final del estudio.

El 10.7% de los pacientes presentó eventos adversos. Como ya se mencionó, sólo un sujeto interrumpió el tratamiento debido a la aparición de sedación. No se hallaron resultados clínicamente significativos al considerar los parámetros de laboratorio, las evaluaciones electrocardiográficas y los signos vitales. El tratamiento con quetiapina se asoció con un aumento ponderal medio de 0.6 kg durante todo el estudio. La variación media del nivel de glucemia en ayunas observada durante el estudio fue de 6mg/dl. Al final del estudio se verificó una disminución significativa de los niveles de GGT, AST, ALT y del VCM. La interrupción del tratamiento no se asoció en ningún caso con el deseo de consumo de quetiapina, síntomas de abstinencia o efectos adversos.

Discusión

Los resultados del presente estudio coinciden con lo informado en otros trabajos sobre la utilidad de la quetiapina para disminuir el consumo de alcohol. De acuerdo con los hallazgos, la quetiapina fue bien tolerada y resultó útil para mejorar los síntomas psiquiátricos y disminuir el nivel y el deseo de consumo de alcohol. Debe destacarse que los pacientes incluidos consumían cantidades elevadas de alcohol. Además, las características psicopatológicas de los participantes coincidieron con las observadas en la mayoría de los pacientes que demandan atención profesional debido al uso indebido de alcohol. Otra característica positiva del presente estudio fue la administración de monoterapia con quetiapina y la exclusión de interacciones farmacológicas. No obstante, resultaría interesante evaluar la utilidad de la administración de quetiapina en combinación con la terapia conductual.

La utilidad de la quetiapina verificada en este estudio podría deberse a diferentes factores. En primer lugar, la estabilización del cuadro psiquiátrico asociada a la administración de quetiapina favorecería de manera indirecta la disminución del consumo de alcohol. Dicha hipótesis coincide con la correlación observada entre el deseo de consumo de alcohol y la sintomatología psiquiátrica. El efecto positivo de la quetiapina también puede explicarse mediante la hipótesis de automedicación de Khatzian que plantea que el abuso de sustancias es un intento por sobrellevar la ansiedad. A propósito, la quetiapina actúa sobre los receptores histaminérgicos H₁ y provoca sedación con la consiguiente disminución de la ansiedad y mejoría del sueño. Asimismo, la quetiapina sería útil para disminuir los pensamientos obsesivos respecto del consumo de drogas.

Es sabido que la adicción al alcohol se relaciona con su efecto sobre las vías de recompensa del sistema límbico donde actúa la dopamina. El bloqueo dopaminérgico inhibiría este circuito y el consumo de alcohol tendría el efecto de contrarrestar dicho bloqueo. Esta hipótesis permite explicar el aumento del consumo de sustancias observado al administrar antipsicóticos típicos. En cambio, la administración de agentes atípicos como la quetiapina provoca un nivel significativamente menor de bloqueo dopaminérgico que resultaría en la ausencia de aumento de consumo de alcohol. Más aun, el efecto de la quetiapina sobre los receptores dopaminérgicos del sistema límbico es transitorio. También debe tenerse en cuenta el efecto de la droga sobre el sistema serotoninérgico.

Si bien la administración de quetiapina resultó segura y adecuadamente tolerada, su empleo a largo plazo puede provocar trastornos del movimiento como las disquinesias tardías, especialmente en pacientes con abuso de alcohol. Como era de esperarse, la disminución del consumo de alcohol provocada por la quetiapina se asoció con una mejoría significativa de la función hepática. Los resultados de los análisis de sangre y de la evaluación electrocardiográfica también indicaron que la quetiapina es una droga segura en caso de alcoholismo.

Entre las limitaciones de esta investigación se menciona la inclusión de una población heterogénea y reducida de participantes y el diseño abierto. No obstante, el índice de abandono del estudio fue bajo, probablemente debido al perfil adecuado de efectos adversos de la quetiapina y a su efecto ansiolítico inmediato. Otro beneficio de la droga radica en la posibilidad de administrarla en una sola toma nocturna. Esto sería importante a la hora de tratar pacientes alcohólicos que generalmente presentan un cumplimiento terapéutico inadecuado. Son necesarios estudios adicionales al respecto. Además, sería de interés determinar la utilidad de la quetiapina en sujetos alcohólicos con comorbilidades psiquiátricas.

Conclusión

La quetiapina disminuye el nivel y el deseo de consumo de alcohol y la intensidad de la sintomatología psiquiátrica en pacientes con patología dual. Además, su administración resulta segura y adecuadamente tolerada.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103723

6 - ¿Está Relacionada la Polaridad de la Recurrencia/Recaída con los Niveles Séricos de Litio en los Pacientes con Trastorno Bipolar I? Resultados de un Estudio Empírico

Severus W, Kleindienst N, Calabrese J y colaboradores

University of Munich, Munich; Central Institute of Mental Health, Mannheim, Alemania; University Hospitals of Cleveland, Cleveland, EE.UU.

[Is the Polarity of Relapse/Recurrence in Bipolar-I Disorder Patients Related to Serum Lithium Levels? Results from an Empirical Study]

Journal of Affective Disorders 115(3):466-470, Jun 2009

La aparición de episodios depresivos en el trastorno bipolar estaría precedida por litemias más elevadas en comparación con lo observado ante la presencia de episodios mixtos o maníacos.

El litio es una droga de primera línea para el tratamiento de los pacientes con trastorno bipolar. En general se recomienda alcanzar una litemia de 0.6 a 0.8 mmol/l durante la etapa de mantenimiento. Se sugiere que mantener litemias más elevadas puede prevenir la aparición de episodios de la enfermedad aunque aumenta el riesgo de efectos adversos de la droga. Además, las litemias más elevadas sólo servirían para prevenir las recurrencias maníacas. De todos modos, la interpretación de los resultados mencionados se encuentra limitada por cuestiones metodológicas.

El presente análisis se realizó para evaluar la litemia previa a la aparición de episodios hipomaniacos, maníacos, depresivos o mixtos. Se utilizaron datos obtenidos en dos estudios controlados y aleatorizados sobre el empleo de litio o lamotrigina para la terapia de mantenimiento de los pacientes con trastorno bipolar tipo I. Los autores evaluaron la

asociación entre el cambio del nivel de litemia y el riesgo relativo de recaídas. En segundo lugar se evaluó la relación entre la litemia y la aparición de un determinado tipo de episodio. En este caso los investigadores propusieron que la disminución de la litemia se asociaría con un riesgo menor de recaídas en comparación con el aumento por encima de la media. Por último, se valoró la asociación entre los niveles absolutos de litio y el tipo de episodio que presentaron los enfermos. Los autores plantearon que los niveles absolutos de litio observados antes de un episodio depresivo serían más elevados en comparación con aquellos que preceden la aparición de un episodio maníaco o mixto.

Pacientes y métodos

Se analizó la información obtenida en dos estudios controlados y aleatorizados de comparación entre el empleo de litio o lamotrigina para la terapia de mantenimiento de los pacientes con trastorno bipolar tipo I. Los estudios incluyeron una primera fase abierta donde participaron 1 315 adultos con dicho trastorno. Un total de 638 pacientes lograron la estabilización y fueron distribuidos aleatoriamente para recibir tratamiento a doble ciego con litio, lamotrigina o placebo durante 18 meses. Para realizar el presente trabajo sólo se consideraron 64 sujetos que recibieron monoterapia con litio y presentaron un episodio bipolar durante el estudio. El parámetro principal de evaluación fue el requerimiento de cualquier intervención terapéutica debido a la aparición de un episodio maníaco, mixto o depresivo. Para evaluar la relación entre el tipo de recaída o recurrencia y los niveles de litio se efectuaron análisis intraindividuales, se aplicaron modelos de regresión de Cox y se efectuaron comparaciones tradicionales entre los grupos.

Resultados

La litemia en los participantes osciló entre 0.3 y 1.2 mmol/l, con una media de 0.66 mmol/l. El 75% de los pacientes presentaron una recaída o recurrencia depresiva, en tanto que el resto de los cuadros fueron maníacos o mixtos. De acuerdo con los análisis efectuados, las recurrencias o recaídas depresivas fueron precedidas por un aumento significativo de la litemia. No se halló una asociación significativa entre la litemia y la aparición de episodios maníacos, hipomaniacos o mixtos. El aumento significativo de la litemia observado antes de la aparición de un episodio depresivo no se debió a la presencia de litemias bajas al inicio del estudio.

La duración de la estabilidad clínica y el tipo de episodio índice se relacionaron con el tiempo transcurrido hasta la aparición de una recaída o recurrencia. No obstante, la asociación entre las litemias elevadas y la aparición de un episodio depresivo no fue estadísticamente significativa. Asimismo, el tipo de episodio índice que presentaron los pacientes no fue un factor predictor significativo. La comparación tradicional entre los grupos arrojó litemias más elevadas antes de la aparición de un episodio depresivo en comparación con lo observado previo a un episodio maníaco o mixto. No obstante, las diferencias no resultaron estadísticamente significativas.

La proporción de recaídas o recurrencias depresivas fue superior entre los pacientes con litemias mayores de la media. De hecho, el 84% de los sujetos con litemias elevadas presentaron recaídas de tipo depresivo. Dicho porcentaje fue 57% entre los pacientes con litemias bajas. Las recaídas maníacas o mixtas se observaron en el 16% y 43% de los sujetos con litemias elevadas o bajas, respectivamente. Las relaciones mencionadas resultaron estadísticamente significativas. Por último, entre los pacientes que recibieron modificaciones de la dosis de litio antes de presentar una recaída o recurrencia se observó una asociación estadísticamente significativa entre el aumento de dicha dosis y la aparición de un episodio depresivo.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, la aparición de recaídas o recurrencias depresivas estuvo precedida por un aumento de la litemia por encima de la media en comparación con lo observado ante la presencia de una recaída maníaca o mixta. Este hallazgo coincide con lo informado en estudios anteriores efectuados en pacientes bipolares y en animales de experimentación.

Entre las limitaciones del presente trabajo se menciona que los estudios originales no habían sido diseñados para evaluar el efecto de la litemia sobre la polaridad de las recaídas o recurrencias. Si bien se consideró la polaridad del episodio bipolar índice no se evaluaron otros potenciales factores de confusión como la cantidad de episodios previos o la gravedad del episodio índice. Tampoco se valoró la aparición de síntomas subsindrómicos en el momento de la evaluación de la litemia. Dichos síntomas podrían haber afectado el cumplimiento terapéutico, entre otros aspectos del tratamiento.

Los autores concluyen que los episodios depresivos estarían precedidos por litemias más elevadas (0.6-1.0 mmol/l) en comparación con lo observado ante la aparición de episodios mixtos, hipomaníacos o maníacos. Este hallazgo coincide con lo informado en otros estudios y permite sugerir que los pacientes bipolares con predisposición a padecer episodios depresivos deberían recibir niveles más bajos de litio en comparación con aquellos con tendencia a presentar episodios maníacos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/105827

7 - ¿Predice la Respuesta/Remisión la Mejoría Temprana Desencadenada por los Antidepresivos? Análisis de Datos de un Estudio Naturalista en una gran Muestra de Pacientes Hospitalizados con Depresión Mayor

Henkel V, Seemüller F, Riedel M y colaboradores

Ludwig-Maximilians-University Munich, Munich, Alemania

[Does Early Improvement Triggered by Antidepressants Predict Response/Remission? Analysis of Data From a Naturalistic Study on a Large Sample of Inpatients with Major Depression]

Journal of Affective Disorders 115(3):439-449, Jun 2009

La mejoría observada durante las primeras semanas de terapia con antidepresivos puede predecir la respuesta al tratamiento y la remisión del cuadro con una sensibilidad elevada.

La respuesta al tratamiento antidepresivo se encuentra determinada por numerosos factores. De acuerdo con lo informado en diferentes estudios, el inicio de la respuesta puede tener lugar luego de 3 o 4 semanas de tratamiento. Asimismo, algunos autores propusieron que la respuesta antidepresiva puede observarse luego de 2 semanas de tratamiento y que la respuesta temprana predice la evolución de los pacientes. No obstante, la interpretación de la información mencionada se ve afectada por limitaciones metodológicas inherentes a la realización de estudios clínicos controlados y aleatorizados o abiertos. Para superar dichas limitaciones, los autores del presente estudio investigaron una cohorte de pacientes depresivos hospitalizados durante su tratamiento antidepresivo. Se definieron 5 subgrupos. El

primero recibió un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) en monoterapia (citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina). El segundo subgrupo recibió monoterapia con un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (venlafaxina y duloxetina). El tercer subgrupo recibió tratamiento combinado de un antidepresivo con una benzodiazepina (lorazepam, diazepam, oxacepam, alprazolam). El cuarto subgrupo recibió tratamiento combinado de un antidepresivo con un antipsicótico (aripiprazol, amisulprida, clozapina, flupentixol, fluspirileno, haloperidol, olanzapina, quetiapina, sulpirida). El quinto subgrupo recibió tratamiento combinado de un antidepresivo con un estabilizador del estado del ánimo (litio, valproato, lamotrigina, carbamazepina).

El objetivo del estudio fue evaluar si la mejoría temprana es un predictor de respuesta o remisión posterior. En primer lugar se efectuó una evaluación sistemática de diferentes definiciones de mejoría temprana según la disminución del 20%, 25% o 30% del puntaje de la *21-item Hamilton Depression Rating Scale* (HAMD-21) luego de 14 o 28 días de tratamiento. En segundo lugar se evaluó la sensibilidad y especificidad de la mejoría temprana como predictor de respuesta y remisión. En tercer lugar se determinó cuál era el mejor predictor de la evolución de los pacientes. Finalmente, se valoró la compatibilidad de los resultados según las características de los pacientes. Por último, se llevó a cabo un análisis de regresión logística para evaluar el efecto de diferentes variables demográficas y clínicas.

Pacientes y métodos

Se utilizó la información obtenida en un estudio multicéntrico, prospectivo y naturalista efectuado en 795 pacientes de 18 a 65 años que presentaban depresión mayor o depresión no especificada. El diagnóstico fue confirmado mediante la *Structured Clinical Interview for DSM-IV* (SCID). Para valorar los síntomas psicopatológicos se aplicaron la HAMD-21, la *Montgomery-Asberg Rating Scale* (MADRS) y el *Beck Depression Inventory* (BDI). Además se evaluaron las características clínicas y demográficas de los participantes y la aparición de efectos adversos. Los pacientes recibieron tratamiento antidepresivo acorde con el criterio del psiquiatra correspondiente y las recomendaciones de la *American Psychiatric Association*. También se evaluó la medicación utilizada y la duración del tratamiento.

Resultados

Se incluyó la información correspondiente a 795 pacientes de una media de edad de 45.13 ± 11.9 años que estuvieron hospitalizados durante un promedio de 59.9 ± 45.14 días. Al inicio del estudio, la media del puntaje de la HAMD-21 fue 25.06 ± 6.7 . Dicho puntaje se corresponde con un cuadro de depresión moderada a grave. La mayoría de los participantes era de sexo femenino. En total, el 79.6% y 48.8% de los pacientes reunieron los criterios de respuesta y remisión, respectivamente. Al considerar una definición más estricta de estos términos, dichos porcentajes fueron 57.11% y 28.3%, respectivamente. El 97%, 58%, 43% y 44% de los pacientes recibían antidepresivos, sedantes, hipnóticos o antipsicóticos, respectivamente. Los antidepresivos utilizados fueron, en orden decreciente de frecuencia, venlafaxina (37%), mirtazapina (23%), sertralina (18%), citalopram (16%), trimipramina (13%), amitriptilina (15%), reboxetina (9%), doxepina (7%), paroxetina (5%) y tranilcipromina (5%). La benzodiazepina más utilizada fue el lorazepam (54%).

La mayoría de los pacientes presentaron una mejoría temprana del cuadro clínico. Al considerar la disminución del 20% del puntaje inicial de la HAMD-21, la prevalencia de mejoría temprana fue elevada tanto a los 14 como a los 28 días de tratamiento (68% y 76%, respectivamente). Cuanto

más estricto fue el criterio de mejoría aplicado, menos frecuente fue dicha mejoría. Al evaluar la mejoría temprana como predictor de respuesta al tratamiento se observó que la mayor sensibilidad se correspondió con la definición de mejoría como la disminución del 20% del puntaje inicial de la HAMD-21 luego de 28 días de estudio. En este caso, los valores predictivos positivo y negativo fueron 87% y 43%, respectivamente. La consideración de la mejoría temprana como una disminución del 25% o del 30% del puntaje inicial de la HAMD-21 presentó una sensibilidad inferior y una especificidad superior en comparación con el criterio de la reducción del 20% del puntaje. La diferencia de sensibilidad entre los días 14 y 28 fue menor del 10%.

El 88% de los pacientes que presentaron una mejoría temprana el día 14 respondieron al tratamiento con posterioridad. No se hallaron diferencias significativas entre las diferentes definiciones de mejoría temprana (20%, 25%, 30%) al analizar el área bajo la curva correspondiente a la respuesta al tratamiento. La mejoría temprana fue la única covariable que predijo la respuesta.

La remisión se definió como la obtención de un puntaje total menor o igual a 7 al aplicar la HAMD-21. La definición de mejoría temprana como la disminución del 20% del puntaje inicial de la HAMD-21 tuvo una sensibilidad óptima para predecir la remisión. Dicha sensibilidad fue superior en comparación con la correspondiente a la predicción de la respuesta al tratamiento. Sólo el 31% de los pacientes que no presentaron una mejoría del cuadro depresivo el día 14 alcanzaron la remisión. La tolerabilidad del tratamiento también predijo la remisión del cuadro.

La diferenciación entre los pacientes con y sin respuesta fue adecuada al considerar la mejoría temprana como la disminución del 20% del puntaje inicial de la HAMD-21. En coincidencia, el tiempo transcurrido hasta la respuesta al tratamiento fue significativamente más prolongado entre los sujetos que no presentaron una mejoría temprana ($p < 0.001$).

La mejoría temprana definida como la disminución del 20% del puntaje inicial de la HAMD-21 tuvo una sensibilidad y una especificidad para predecir la respuesta a la monoterapia con ISRS del 96% y 27%, respectivamente. En cuanto a la predicción de la remisión, la sensibilidad y especificidad fueron 100% y 24%, respectivamente. Entre los pacientes que recibieron monoterapia con inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS) la sensibilidad y especificidad del criterio de mejoría temprana mencionado para predecir la respuesta y la remisión fueron 88% y 43% y 92% y 33%, respectivamente. Los porcentajes correspondientes a los pacientes tratados con antidepresivos y tranquilizantes fueron 86% y 35% y 84% y 21%, respectivamente. Para los sujetos tratados con antidepresivos y antipsicóticos, los valores de sensibilidad y especificidad correspondientes a la respuesta y a la remisión fueron 70% y 36% y 76% y 39%, respectivamente. Por último, los porcentajes correspondientes a los pacientes tratados con antidepresivos y estabilizadores del estado de ánimo fueron 90% y 57% y 100% y 71%, respectivamente.

Discusión

La respuesta al tratamiento antidepresivo se encuentra determinada por factores farmacológicos, genéticos y psicológicos, entre otros. En el presente estudio se consideró la relación entre la mejoría temprana y la respuesta y remisión del cuadro depresivo. De acuerdo con los resultados obtenidos, la definición de mejoría temprana como la disminución del 20% del puntaje de la HAMD-21 tiene una sensibilidad adecuada para predecir la evolución de los pacientes. Asimismo, la mejoría temprana puede considerarse un prerrequisito de respuesta terapéutica. La aplicación de criterios de mejoría más

estrictos se asoció con una disminución de la sensibilidad y un aumento de la especificidad. No se observaron diferencias significativas al evaluar el área bajo la curva correspondiente a las diferentes definiciones de mejoría temprana. No obstante, el área bajo la curva de remisión fue más favorable el día 14 que el día 28. En general, los resultados obtenidos coincidieron con lo informado en un estudio anterior.

Se analizó la utilidad clínica de la predicción de la evolución en los grupos de pacientes que recibieron diferentes tratamientos. De acuerdo con los resultados, la sensibilidad para predecir la respuesta y la remisión osciló entre el 70% y el 100% en todos los grupos. Según consideraron los autores, esta sensibilidad elevada indicó que la posibilidad de que un paciente que no presenta una mejoría temprana alcance la respuesta o la remisión del cuadro depresivo es baja. No obstante, en estudios anteriores se informó que la mejoría rápida y abrupta asociada con el comienzo del tratamiento antidepresivo puede deberse a un efecto placebo. La distinción entre el efecto antidepresivo y el efecto placebo aún es motivo de discusión. Es posible que la mejoría temprana del cuadro depresivo se relacione con efectos inespecíficos como la atención. Más aun, se propuso que una gran proporción de las recaídas que tienen lugar durante las primeras semanas del tratamiento no se deben a la pérdida del efecto de la droga administrada sino a la pérdida del efecto placebo.

La especificidad de la mejoría temprana para predecir la respuesta y remisión del cuadro depresivo en los diferentes grupos de pacientes osciló entre 21% y 71%. La variabilidad obtenida podría relacionarse con la inclusión de una cantidad insuficiente de sujetos en cada subgrupo. Resulta interesante destacar que la respuesta temprana al tratamiento fue una característica del subgrupo de pacientes tratados con antidepresivos y estabilizadores del estado de ánimo. Este hallazgo coincide con lo informado en investigaciones anteriores.

Una cuestión clave al realizar estudios como el presente es la elección de criterios de respuesta y remisión adecuados ya que los criterios aplicados determinarán los resultados obtenidos. En este sentido, los autores escogieron criterios convencionales para facilitar la comparación con otros estudios. La respuesta al tratamiento se definió como la disminución del 50% del puntaje de la HAMD-21. La aplicación de dicha definición resultó en la obtención de hallazgos comparables a los informados en otros estudios. Los resultados obtenidos permiten afirmar que la mejoría temprana es un factor predictivo de respuesta y remisión del cuadro depresivo. La tolerabilidad del tratamiento influyó sobre la remisión pero no sobre la respuesta.

De acuerdo con lo hallado en el presente estudio, el cambio de antidepresivo antes de los 14 días de tratamiento debido a la ausencia de respuesta podría ser adecuado para maximizar la eficacia. En coincidencia, se informó que en ausencia de mejoría a las 4 a 6 semanas de tratamiento con fluoxetina existe un 88% de probabilidad de ausencia de respuesta en la semana 8. En otro estudio se evaluó la importancia de la mejoría temprana en pacientes con depresión mayor. Los autores concluyeron que esa mejoría puede corresponderse con el comienzo de un mecanismo de resiliencia similar al observado al administrar antidepresivos o placebo. No obstante, dicho mecanismo sería más frecuente en pacientes tratados con antidepresivos.

Entre las limitaciones del presente estudio se menciona que su diseño naturalista no permitió la obtención de conclusiones específicas relacionadas con cada droga. Además, es posible que los pacientes evaluados hayan sido más graves que los atendidos de manera ambulatoria. Son necesarios estudios adicionales para evaluar el valor predictivo de los

endofenotipos ya que la depresión es una entidad heterogénea y los hallazgos de este trabajo sólo serían aplicables a ciertos tipos de pacientes depresivos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/106167

8 - Fatiga: Perspectiva General

Rosenthal T, Majeroni B, Pretorius R, Malik K

University at Buffalo, Nueva York, EE.UU.

[Fatigue: An Overview]

American Family Physician 78(10):1173-1179, Nov 2008

La fatiga se asocia con un desequilibrio del sueño, el estrés o las estrategias de afrontamiento. La intervención destinada a corregir dichos factores resulta más efectiva que el tratamiento farmacológico.

La fatiga es un cuadro frecuente en el ámbito de la medicina familiar. En general, los hombres describen el cuadro como cansancio mientras que las mujeres asocian la fatiga con ansiedad o depresión. Entre las causas más frecuentes se incluye el esfuerzo excesivo, las infecciones virales y del tracto respiratorio superior, el cáncer y la depresión. No obstante, en un tercio de los casos la etiología no puede ser identificada. A diferencia de la somnolencia, la fatiga se acentúa con la actividad. Además, mientras que las personas somnolientas se sienten mejor luego de tomar una siesta, aquellas con fatiga refieren falta de energía, agotamiento mental, dificultades para recuperarse luego de un esfuerzo físico y sueño no reparador.

La fatiga secundaria es aquella ocasionada por una enfermedad médica y, generalmente, dura menos de seis meses. En cambio, la fatiga fisiológica resulta de un desequilibrio entre el ejercicio, la dieta, el sueño y otras actividades desvinculadas con enfermedades médicas. Por último, la fatiga crónica tiene una duración mayor de seis meses y no mejora con el descanso. En el presente estudio se evaluó la información disponible sobre la fatiga y su tratamiento.

Evaluación

La evaluación de un paciente que presenta fatiga debe comenzar por descartar las causas más frecuentes. Es necesario prestar especial atención a los medicamentos consumidos, especialmente hipnosedantes, antidepresivos, miorelajantes, opioides, antihipertensivos, antihistamínicos y antibióticos. Asimismo, debe considerarse que la fatiga puede presentarse durante un período de hasta 12 semanas durante la recuperación de cirugías menores. Otro aspecto importante a evaluar es la calidad y cantidad del sueño y la presencia de depresión. Mientras que los sujetos con fatiga señalan dificultades para completar determinadas actividades, los pacientes con depresión refieren una incapacidad más global. Al efectuar el examen físico deben buscarse indicios de causas subyacentes de fatiga. Entre dichos indicios se incluyen las linfadenopatías, los soplos cardíacos, el bocio, el edema, la hipotonía muscular y las afecciones neurológicas. Además, es recomendable efectuar exámenes de laboratorio de rutina y descartar un embarazo.

Tratamiento de la fatiga secundaria

En la medida de lo posible se recomienda interrumpir el consumo de medicamentos que puedan ocasionar fatiga. En caso de enfermedades anemizantes como el cáncer es de

utilidad mantener el nivel de hemoglobina en 10 g/dl. Con dicho objetivo puede ser necesario administrar eritropoyetina. En mujeres en edad fértil que no presentan anemia pero tienen niveles normales bajos de ferritina se observó un aumento moderado de la energía luego de administrar hierro. Otros factores que mejoran el cuadro de fatiga son la realización de ejercicio diario, el mantenimiento de relaciones interpersonales y la actividad laboral. En cuanto al ejercicio aeróbico, su práctica regular resulta más efectiva que el descanso para disminuir la fatiga.

Ante la sospecha de depresión puede resultar útil administrar inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). En cuanto a los psicoestimulantes (por ejemplo, metilfenidato, modafinilo) su administración mejora la fatiga a corto plazo en pacientes con cáncer y esclerosis múltiple, entre otras entidades. No obstante, pueden provocar efectos adversos como insomnio, cefaleas y agitación. Se aconseja utilizar los psicoestimulantes para mejorar el desempeño en situaciones que requieren un buen estado de alerta.

Fatiga fisiológica

La fatiga fisiológica se observa en ausencia de enfermedades médicas subyacentes. Es producto del descanso inadecuado, el esfuerzo físico, el estrés psíquico, la falta de motivación y el aburrimiento. Es más frecuente en la población adolescente y anciana. También puede observarse fatiga fisiológica en atletas que cursan alguna enfermedad o un episodio de depresión o ante la suspensión del entrenamiento. En este caso, la realización de ejercicio moderado puede ser útil para resolver el cuadro.

El tratamiento de los sujetos con fatiga fisiológica incluye alcanzar un sueño adecuado. De ser necesario, los pacientes deberán reestructurar sus actividades cotidianas para contar con el tiempo necesario para dormir. Además, deben indicarse pautas de higiene del sueño como levantarse siempre a la misma hora, aumentar el nivel de actividad durante la tarde y evitar el consumo de cafeína, nicotina y alcohol, entre otras. Las siestas deben limitarse a menos de una hora durante las primeras horas de la tarde.

Los estimulantes como el modafinilo o la cafeína pueden ser útiles para mejorar el desempeño a corto plazo y no tienen los efectos adversos cardiovasculares ni el potencial de abuso de las anfetaminas. No obstante, no son de utilidad para reemplazar el descanso adecuado. Además, el consumo de modafinilo a largo plazo puede provocar depresión. El ejercicio físico también aumenta el nivel de energía cualquiera sea la causa de la fatiga.

Fatiga crónica

La fatiga crónica dura más de seis meses y puede ser idiopática o asociarse con la presencia de entidades cardiopulmonares, infecciosas, inflamatorias o psicológicas, entre otras. El cuadro se presenta en sujetos de todas las edades y es más prevalente en mujeres, minorías e individuos con un nivel socioeconómico bajo. Los criterios empleados para el diagnóstico de fatiga crónica no siempre resultan útiles en términos clínicos. Se estima que dos tercios de los pacientes con fatiga crónica no reúnen los criterios diagnósticos. Desafortunadamente, la resolución completa del cuadro sólo se observa en el 2% de los sujetos con fatiga crónica y el 64% de los pacientes únicamente logra una mejoría limitada. En caso de empeoramiento del cuadro durante más de 24 horas luego de la realización de ejercicio físico el pronóstico es desfavorable.

A la hora de evaluar a un paciente con fatiga crónica debe recabarse información detallada sobre los antecedentes psiquiátricos y las características del sueño. Esto permitirá identificar factores psicosociales que contribuyen al cuadro. Los análisis de laboratorio pueden arrojar resultados anormales y generar un diagnóstico alternativo en el 12% y 8% de los

pacientes, respectivamente. Ante la obtención de parámetros de laboratorio normales puede ser de utilidad derivar al sujeto para realizar terapia ocupacional o un tratamiento psiquiátrico.

La identificación de factores etiológicos modificables mejora el pronóstico. La generación de un vínculo adecuado con los pacientes es un componente importante del tratamiento. De acuerdo con los resultados de diferentes estudios, la realización de ejercicio regular y estructurado es efectiva ya que mejora el nivel de energía y disminuye la fatiga. De hecho, la realización de ejercicio aeróbico se asocia con resultados más favorables en comparación con el resto de los tratamientos evaluados. Otra estrategia efectiva es la terapia cognitivo conductual.

El tratamiento farmacológico sólo es de utilidad a corto plazo, excepto que el paciente sufra un cuadro depresivo. En este caso se recomienda administrar un ISRS. Si el paciente presenta trastornos del sueño la trazodona, la doxepina o la imipramina pueden ser antidepresivos útiles. En caso de dolor debe considerarse el empleo de venlafaxina, desipramina, duloxetina, nortriptilina o antiinflamatorios no esteroides.

Muchos pacientes perciben que sus médicos se muestran más interesados en su problema cuando describen síntomas físicos. Sea cual fuere el factor causal de la fatiga, el cuadro se asociará con un desequilibrio del sueño, el estrés o las estrategias de afrontamiento. La intervención destinada a corregir dichos factores resultará más efectiva que el tratamiento farmacológico. El monitoreo regular de los pacientes permitirá evaluar el cuadro de fatiga en profundidad y evitar las consultas inapropiadas de emergencia.

 + Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/106170

9 - Quetiapina para el Tratamiento de los Trastornos del Sueño Asociados con las Adicciones: Estudio Retrospectivo

Terán A, Majadas S, Galán J

Center for Drug Dependence Treatment San Juan de Dios, Palencia, España

[*Quetiapine in the Treatment of Sleep Disturbances Associated with Addictive Conditions: A Retrospective Study*]

Substance Use & Misuse 43(14):2169-2171, 2008

La quetiapina puede emplearse en dosis bajas para el tratamiento de los pacientes con trastorno por abuso de sustancias que presentan insomnio durante la desintoxicación.

El tratamiento de desintoxicación de los pacientes con muchas adicciones requiere la consideración de los síntomas de abstinencia relacionados con la interrupción del consumo de diferentes drogas. El programa de desintoxicación puede realizarse de manera ambulatoria o aplicarse durante una internación. Esto dependerá de las características de cada sujeto y su entorno. Su duración aproximada será de 2 a 3 semanas. Luego, el paciente deberá continuar la terapia en un servicio de rehabilitación. Es importante que el paciente conozca las características del tratamiento, los efectos adversos y las opciones terapéuticas disponibles.

La quetiapina puede emplearse en dosis bajas para el tratamiento de los pacientes con trastorno por abuso de sustancias que presentan insomnio durante la desintoxicación. Esto se fundamenta en los resultados de diferentes estudios

que indican que la droga es de utilidad en pacientes adictos, tiene un efecto sedante leve y propiedades ansiolíticas y su administración no se asocia con riesgo de abuso. El cumplimiento del tratamiento y la disminución del riesgo de recaídas relacionadas con la aparición de trastornos del sueño se ven favorecidos por su perfil favorable de tolerabilidad, la ausencia de propiedades adictivas y la disminución del deseo de consumo que produce. El objetivo del presente artículo fue informar los resultados de un estudio retrospectivo de revisión efectuado para evaluar el efecto de la administración de quetiapina a pacientes adictos que presentan trastornos del sueño durante el proceso de desintoxicación.

Pacientes y métodos

En la revisión se incluyeron historias clínicas de pacientes hospitalizados o ambulatorios que iniciaron un tratamiento de desintoxicación entre junio de 2004 y diciembre de 2005. Sólo se incluyeron los sujetos que presentaban insomnio como síntoma principal de abstinencia e iniciaron terapia con quetiapina. El período de seguimiento fue de 60 días como mínimo. La eficacia del tratamiento con quetiapina se evaluó mediante la aplicación del *Spiegel Sleep Questionnaire* (SSQ). Además, se consideró la aparición de efectos adversos, la frecuencia de abandono del tratamiento y el consumo simultáneo de drogas que pudiesen afectar el sueño.

Resultados

Se seleccionaron 52 historias clínicas pertenecientes en su gran mayoría a sujetos con varias adicciones. El 58.5% de los pacientes había iniciado el programa de desintoxicación en el hospital. El resto recibió tratamiento ambulatorio. Todos fueron tratados con quetiapina debido a que padecían insomnio. La droga consumida con mayor frecuencia fue la heroína, seguida por la cocaína y el alcohol. El 50.94% de los pacientes recibió tratamiento con metadona y consumía heroína como droga principal.

De acuerdo con lo observado durante el período de seguimiento, la administración de una toma diaria nocturna de 25 a 225 mg/día (promedio 62.35 mg/d) de quetiapina resultó en una mejoría significativa del sueño. Dicha mejoría se evaluó con el SSQ, tuvo lugar principalmente durante la primera semana de tratamiento y permaneció constante hasta el final del estudio. Se verificó una mejoría significativa del puntaje de todos los ítems del SSQ. No obstante, la mejoría más significativa se asoció con la calidad general del sueño y el tiempo necesario para conciliarlo.

El 83% de los pacientes consumía benzodiazepinas al inicio del estudio. Dicho porcentaje disminuyó hasta el 22.6% al finalizar el seguimiento. La tolerabilidad general de la quetiapina fue adecuada. Más aun, no se observaron interrupciones del tratamiento relacionadas con la aparición de efectos adversos. Entre las limitaciones del presente trabajo se menciona la inclusión de una cantidad limitada de pacientes y su diseño retrospectivo, abierto, no aleatorizado y no controlado. Son necesarios estudios adicionales aleatorizados, a doble ciego, controlados y a largo plazo para obtener conclusiones definitivas sobre la utilidad de la quetiapina en caso de insomnio durante la desintoxicación de pacientes con muchas adicciones.

Conclusión

La administración de dosis bajas de quetiapina (dosis media 50 mg/d) puede ser de utilidad en pacientes con muchas adicciones que presentan trastornos del sueño durante la desintoxicación. De acuerdo con lo observado, la droga mejora la calidad del sueño, tiene un inicio de acción rápido y su efecto se mantiene durante 60 días como mínimo.

 + Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/106188

Novedades seleccionadas

10 - Conciencia de Enfermedad Mental Grave, Esperanza y Calidad de Vida en Personas con Esquizofrenia y Trastornos Esquizoafectivos

Hasson-Ohayon I, Kravetz S, Meir T, Rozencwaig S

Psychiatry Research 167(3):231-238, May 2009

En pacientes con trastornos del espectro esquizofrénico, la falta de conciencia de enfermedad (CE) y discernimiento se asocia con un rechazo del diagnóstico. Existen controversias respecto del efecto de las consecuencias cognitivas, emocionales y conductuales de la falta de CE en caso de esquizofrenia. En muchos casos se considera que la CE es necesaria para lograr el cumplimiento terapéutico, la recuperación y la rehabilitación. No obstante, también se sugirió que puede generar una disminución de la autoestima y un aumento de la desesperanza. Esta cuestión aún no pudo esclarecerse.

En la actualidad existen dos tipos de abordajes para resolver las controversias en torno de la CE que pueden resultar complementarios. Uno de ellos enuncia que la CE se relaciona de manera positiva con el cumplimiento terapéutico y la estigmatización. En consecuencia, el cumplimiento terapéutico mejoraría la sintomatología y el desempeño del paciente pero, por otra parte, disminuiría la autoestima y aumentaría la desesperanza y el riesgo de depresión debido a la presencia de estigmatización. Desde otra perspectiva se creó el concepto de CE utilizable. Esta se correspondería con la CE que distingue los síntomas de la enfermedad respecto de la realidad, por un lado, y por el otro puede separar el trastorno mental en relación con la identidad mientras que preserva la esperanza. Es decir, la CE puede ser de utilidad si aumenta el cumplimiento terapéutico y disminuye el impacto negativo de la estigmatización al separar la enfermedad de su propia identidad.

De acuerdo con lo anterior, algunas formas de CE pueden asociarse con desesperanza y generar respuestas negativas. En coincidencia, se informó que los pacientes esquizofrénicos expresan un nivel significativamente inferior de esperanza en comparación con la población general. Debe considerarse que la esperanza es un factor importante en términos de recuperación clínica. Según lo informado en un estudio, la CE se relaciona de manera positiva con la desesperanza. Asimismo, la falta de esperanza se relacionaría con el riesgo de suicidio.

En un estudio efectuado durante los últimos años se informó que un mayor nivel de CE y la esperanza se asocian con la adopción de estrategias de afrontamiento activas. En cambio, los pacientes que expresan niveles elevados de CE con niveles bajos de esperanza presentarían un estilo de afrontamiento evitativo. En otra investigación se informó que los pacientes con un nivel elevado de CE pero con bajos niveles de estigmatización refieren un nivel máximo de esperanza. Por el contrario, aquellos con niveles elevados de CE y de estigmatización presentan los niveles más bajos de esperanza.

La información mencionada permite indicar que la esperanza es un factor mediador entre la CE y la calidad de vida (CV) de los pacientes esquizofrénicos. En el presente estudio se efectuaron evaluaciones multidimensionales de la CE y de la CV. El objetivo fue determinar si la CE se relaciona de manera negativa con la CV debido a su efecto negativo sobre la esperanza. En primer lugar se propuso que la CE se correlaciona en forma negativa con los diferentes aspectos de la CV. En segundo lugar se planteó la existencia de una

correlación positiva entre la esperanza y la CV y de una correlación negativa entre la CE y la esperanza. Por último, los autores propusieron que al controlar estadísticamente por la reducción de la esperanza disminuiría la relación negativa entre la CE y la CV.

El presente estudio se llevó a cabo en servicios de rehabilitación psiquiátrica donde trabajaban equipos interdisciplinarios de profesionales. Participaron 47 pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. La CV se evaluó mediante el *Wisconsin Client Quality of life Questionnaire-Mental Health*. Para evaluar la CE y autocrítica se aplicó la *Schedule for Assessment of Insight Expanded version (SAI-E)*. La esperanza se valoró mediante la *Hope Scale*, un instrumento de 12 ítems que incluye los componentes de determinación autodirigida y planificación para lograr objetivos. En primer lugar, los investigadores se reunieron con los trabajadores de los 6 centros de rehabilitación incluidos en el presente estudio y el personal de cada centro seleccionó los pacientes que podrían participar. Luego se aplicaron los instrumentos autoadministrados de evaluación durante una entrevista psicológica con el paciente.

La mayoría de los participantes presentaba esquizofrenia y había completado el nivel secundario de educación. En cuanto a la correlación entre la esperanza y la CE, los pacientes que refirieron una CE más elevada presentaron un nivel inferior de esperanza. Además, el cumplimiento terapéutico fue una dimensión relativamente independiente de la CE. Según lo planteado por los autores, esta última se correlacionaría de manera negativa con la CV. En cambio, las correlaciones entre la esperanza y la CV y la CE deberían ser positiva y negativa, respectivamente. De acuerdo con los resultados, la CE se correlacionó de manera negativa y significativa con la esperanza.

La conciencia general de enfermedad mental se relacionó de manera negativa y en forma significativa con la CV, en tanto que la esperanza guardó una relación significativa y positiva con dicho factor. También se observó una correlación estadísticamente significativa entre la CE y el nivel de sintomatología referida por los pacientes. Es decir, a mayor CE, mayor cantidad de síntomas psiquiátricos. Por último, la consideración del nivel de esperanza se asoció con una disminución de la importancia de la contribución de la conciencia general de enfermedad sobre la CV.

De acuerdo con el modelo postulado y los resultados del presente estudio, la pérdida de la esperanza tiene un papel importante respecto de la relación entre la CE y la CV de los pacientes esquizofrénicos. Concretamente, la CE afectaría de manera negativa la CV de los sujetos con esquizofrenia al disminuir su nivel de esperanza. Podría afirmarse que el nivel de CE se correlaciona de manera negativa con numerosos aspectos de la CV. En cambio, el nivel de esperanza se correlacionaría en forma positiva con la CV de los pacientes.

Los resultados obtenidos coinciden con el concepto de "nivel de discernimiento" empleado para definir la CE que permite al individuo distinguir entre su enfermedad mental y su identidad y mantener la esperanza. Asimismo, los hallazgos coinciden con lo informado en otros estudios acerca de la relación entre la esperanza y la CE mental. Según lo comunicado, los pacientes con un nivel elevado de esperanza y CE adoptan estilos de afrontamiento más adaptativos y viceversa. En otra investigación se informó una relación positiva entre la esperanza y la CE únicamente en presencia de un nivel bajo de autoestigmatización. De acuerdo con lo antedicho, la esperanza tiene un papel fundamental respecto de la recuperación de los pacientes con enfermedades

mentales. Más aun, la esperanza puede facilitar el empleo de la CE como recurso para afrontar las consecuencias negativas de la esquizofrenia. Los resultados del presente estudio permiten sugerir la existencia de una relación positiva entre la esperanza y la CV de los pacientes.

Los hallazgos mencionados indican que la autoestigmatización influye sobre la forma de experimentación de la CE que tienen los pacientes. En este sentido, los resultados obtenidos son relevantes especialmente para aquellos sujetos que sufren la estigmatización asociada con la esquizofrenia. En estos casos, la CE y la autocrítica pueden disminuir la esperanza y la CV. En cambio, en pacientes que disocian la CE de la estigmatización, la esperanza puede aumentar la utilidad de la primera como recurso terapéutico. La aceptación de la enfermedad mental es importante respecto de la CE. Ambos factores pueden contribuir a la aparición de autoestigmatización. Según refieren algunos autores, ciertos tipos de CE son más útiles ya que predisponen a la autoestigmatización en menor medida. Los resultados obtenidos permiten confirmar que la esperanza es un factor mediador de la relación entre la CE y la CV. Esto coincide con la importancia otorgada a la esperanza durante el proceso de recuperación de los pacientes esquizofrénicos. Es decir, la esperanza puede mejorar la CV y aumentar la utilidad de la CE.

A la hora de interpretar los hallazgos deben considerarse algunas limitaciones. En primer lugar el estudio fue transversal y no permitió evaluar otras explicaciones para los resultados obtenidos. En segundo término la evaluación del nivel de CE se llevó a cabo mediante un cuestionario. Dicha evaluación podría haber estado influenciada por la estigmatización. Además, no se aplicó una escala de evaluación sintomática. Esto es importante ya que los síntomas pueden afectar la relación entre la CE, la esperanza y la CV. Por último, la cantidad de participantes fue limitada. Son necesarios estudios adicionales que permitan generalizar los resultados obtenidos.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/105828

11 - Incidencia de Fobia Social e Identificación de sus Indicadores de Riesgo: Modelo de Prevención

Acarturk C, Smit F, Cuijpers P y colaboradores

Acta Psychiatrica Scandinavica 119(1):62-70, 2009

La fobia social es una entidad frecuente cuya prevalencia oscila entre el 4% y el 13%. Los factores asociados con su aparición son la juventud, el sexo femenino, el nivel educativo bajo, los ingresos insuficientes y la soltería. La fobia social afecta el desempeño académico, social y laboral y aumenta la frecuencia de consultas médicas. No obstante, dichas consultas no están motivadas por los síntomas propios de la fobia social. Resulta importante comprender mejor los indicadores de riesgo asociados con su incidencia y con la posibilidad de efectuar intervenciones antes de la aparición del deterioro propio de la enfermedad.

Los estudios de incidencia son más útiles que los de prevalencia para detectar grupos de individuos con un riesgo elevado de padecer una determinada enfermedad mental. Esto permite aplicar intervenciones terapéuticas y preventivas costoefectivas en estadios tempranos de la enfermedad. Con dicho fin, Smit y col. crearon una metodología para obtener indicadores de costoefectividad de las intervenciones

preventivas destinadas al tratamiento de un determinado grupo de riesgo. La metodología incluye la selección de factores de riesgo asociados con la incidencia del trastorno. Esto permite identificar a los individuos con un riesgo elevado de fobia social que obtendrán beneficios significativos a un costo bajo. No obstante, hasta el momento no se efectuaron estudios sobre la prevención de la entidad en la población general.

En algunos estudios poblacionales se halló que la incidencia acumulativa de fobia social durante las primeras tres décadas de vida es del 11%. Asimismo, el sexo femenino, el nivel educativo bajo, la soltería, el nerviosismo, las crisis de angustia y el consumo de alcohol fueron algunos de los factores predictores de fobia social. En otro trabajo se informó que únicamente los síntomas depresivos y el trastorno de angustia eran predictores significativos de esta entidad. No obstante, la interpretación de dichos hallazgos se ve limitada por cuestiones metodológicas.

En estudios anteriores se informó una asociación entre la presencia de fobia social y los antecedentes de psicopatología en los padres. Otros factores que se asociaron con el trastorno fueron el antecedente de traumas infantiles, las características de la personalidad y los factores estresantes. El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la incidencia de fobia social en adultos. En segundo lugar se valoraron los factores predictores relacionados con la incidencia del trastorno. Dichos factores incluyeron las características sociodemográficas, los traumas infantiles, los antecedentes psiquiátricos familiares y personales, las características de la personalidad y la presencia de estresores.

El estudio se realizó mediante un procedimiento de muestreo aleatorio estratificado. En un comienzo se consideraron los individuos residentes en 90 municipios holandeses ubicados en las 12 provincias de los Países Bajos. En segundo lugar se eligieron domicilios particulares ubicados en cada distrito municipal. Por último, se seleccionó a un individuo de 18 a 64 años por domicilio para ser entrevistado por vía telefónica o personalmente. La primera etapa de recolección de datos se llevó a cabo durante 1996 e incluyó la entrevista a 7 076 sujetos que reflejaron de manera adecuada las características de la población general. Luego de un lapso medio de 379 días se efectuó una entrevista de seguimiento. En este caso se pudieron contactar 5 618 participantes.

Los trastornos mentales se diagnosticaron según los criterios incluidos en la tercera edición revisada del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-III-R). Dichos diagnósticos se efectuaron mediante la versión computarizada de la *Composite International Diagnostic Interview* (CIDI). La fobia social se definió de acuerdo con los criterios del DSM-III-R como el miedo persistente al escrutinio o a hacer algo que resulte humillante y que provoca la evitación de situaciones que generan ansiedad. La fobia social puede ser generalizada, cuando la ansiedad aparece ante la mayoría de las situaciones sociales, o específica, cuando se limita a una determinada situación como hablar en público. Ante la detección de síntomas psicóticos, los participantes fueron entrevistados nuevamente mediante la *Structured Clinical Interview for DSM-III-R* para detectar la presencia de esquizofrenia.

Durante la evaluación inicial se aplicó una versión de la CIDI que permitió valorar la presencia de fobia social durante toda la vida del individuo. En cambio, la evaluación del seguimiento se realizó mediante la aplicación de una versión de la CIDI destinada a valorar la aparición de trastornos de ansiedad, del estado de ánimo y relacionados con el consumo de sustancias durante el período transcurrido desde la primera entrevista. La incidencia de fobia social se correspondió con los cuadros que aparecieron entre ambas oportunidades de evaluación en ausencia de antecedentes del trastorno. Los indicadores de

riesgo considerados se correspondieron con el modelo de vulnerabilidad al estrés. Dichos indicadores se relacionaron con características sociodemográficas, trastornos somáticos, antecedentes psiquiátricos familiares, traumas infantiles, características de personalidad, estresores, dificultades actuales y antecedentes psiquiátricos personales. Durante la evaluación inicial se valoró la presencia de fobia social subclínica. Este cuadro se corresponde con temores relacionados con situaciones sociales como hablar o comer en público que no generan ansiedad o evitación. Asimismo, se estimó la presencia de otros diagnósticos psiquiátricos.

El 1% de los individuos que no presentaban antecedentes de fobia social durante la evaluación inicial presentaron el trastorno en la segunda evaluación. Se estimó que la incidencia anual general de fobia social fue de 9/1 000. En cambio, la incidencia anual correspondiente a los hombres y las mujeres por separado fue de 8/1 000 y 11/1 000 individuos, respectivamente. El 59.6% de los casos nuevos de fobia social se detectaron en mujeres. El 57.7% de estos pacientes tenía un nivel educativo bajo, el 75% vivía en regiones urbanas, el 63.5% estaba desempleado, el 28.8% vivía solo y el 59.6% presentaba una o más comorbilidades médicas. La media de edad de los pacientes que presentaron fobia social por primera vez entre ambas evaluaciones fue de 23 años.

De acuerdo con los resultados obtenidos, la incidencia de fobia social fue significativamente superior entre los individuos que habían sido víctimas de maltrato emocional o abuso infantil de diferentes tipos o cuyos padres eran alcohólicos. El riesgo del trastorno aumentó significativamente en presencia de niveles bajos de educación, autoestima y autocontrol. Asimismo, la aparición de fobia social se asoció con el antecedente de eventos vitales negativos o dificultades durante el período transcurrido entre ambas evaluaciones. La presencia de trastornos psiquiátricos durante dicho lapso también predijo significativamente la aparición de fobia social con excepción del abuso o la dependencia de alcohol. Entre dichos trastornos psiquiátricos se consideró la fobia social subclínica, la depresión mayor, la distimia, el trastorno bipolar, la crisis de angustia, la agorafobia, la fobia simple y el trastorno de ansiedad generalizada.

Al excluir los indicadores relacionados con los antecedentes psiquiátricos se observó una asociación significativa entre la aparición de fobia social y el maltrato emocional, las dificultades actuales, la autoestima baja y el nivel educativo bajo. Luego se obtuvo un modelo multivariado parsimonioso que incluyó la mínima cantidad de indicadores de riesgo significativos. El nivel bajo de autocontrol se asoció con el nivel más elevado de fracción atribuible relacionada con la aparición de fobia social. Es decir, en ausencia de un nivel bajo de autocontrol, la incidencia de fobia social hubiese sido significativamente inferior. Esta disminución sería aun mayor al considerar el nivel bajo de autoestima, el maltrato emocional durante la infancia y el nivel educativo bajo. Asimismo, la eliminación de las dificultades actuales también habría resultado en la reducción de la incidencia del trastorno.

Al considerar los indicadores de riesgo relacionados con los antecedentes psiquiátricos se observó que el riesgo de fobia social aumentó significativamente en presencia de depresión mayor, fobia social subclínica o fobia simple durante la evaluación inicial. Los eventos vitales negativos, el maltrato emocional y los niveles bajos de autocontrol y de educación también se asociaron con la incidencia de fobia social. A

diferencia de lo observado mediante el modelo multivariado completo, los resultados del modelo parsimonioso indicaron que la fobia simple no fue un predictor significativo de fobia social. Es decir, el modelo parsimonioso multivariado incluyó seis indicadores de riesgo de fobia social: el nivel bajo de autocontrol, la fobia social subclínica, la depresión mayor, el maltrato emocional, los eventos vitales negativos y el nivel educativo bajo.

El nivel bajo de autocontrol se asoció con el nivel más elevado de fracción atribuible para presentar fobia social. Entre las variables relacionadas con el antecedente psiquiátrico, la fobia social subclínica estuvo relacionada con el nivel más elevado de fracción atribuible. En cambio, la depresión mayor se asoció con el nivel de fracción atribuible más bajo. La fracción atribuible total correspondiente al modelo completo fue del 97.3%. En coincidencia, la exclusión de los factores de riesgo incluidos en el modelo multivariado parsimonioso resultó en una disminución casi similar de la incidencia de fobia social. Por último, se compararon los dos modelos parsimoniosos según la presencia o ausencia de antecedentes psiquiátricos. De acuerdo con los resultados, la consideración de los antecedentes psiquiátricos durante los últimos 12 meses no mejoró significativamente la fracción atribuible correspondiente al resto de los indicadores de riesgo.

En el presente estudio se compararon dos grupos de factores de riesgo según la consideración o no de los antecedentes psiquiátricos. De acuerdo con los resultados obtenidos, tener en cuenta los antecedentes psiquiátricos no mejoró la predicción de aparición de fobia social. Más aun, la consideración de una cantidad limitada de factores de riesgo fue suficiente para predecir la aparición de fobia social. Esto se debería a que la mayoría de los indicadores considerados guarda relación con la aparición de enfermedades mentales. En cuanto a la incidencia de fobia social hallada en el presente estudio, los resultados coincidieron con lo informado en trabajos anteriores. Del mismo modo, las variables sociodemográficas asociadas en menor medida con la incidencia de fobia social detectadas en este estudio también coincidieron con lo informado en investigaciones previas. Dicho resultado excluye el nivel educativo bajo.

El nivel bajo de autocontrol se asoció con el riesgo relativo más elevado de fobia social. La autoestima baja también fue un factor relacionado con la aparición del trastorno. Dichos factores son indicadores de vulnerabilidad a la aparición de trastornos mentales y pueden ser considerados a la hora de planificar estrategias preventivas ya que, a diferencia de otros factores como el maltrato emocional durante la infancia, pueden ser modificados. Tales estrategias pueden disminuir ampliamente la incidencia de fobia social.

En estudios anteriores se informó una asociación entre los eventos traumáticos infantiles y la fobia social. El maltrato emocional durante la infancia se relacionó de manera significativa con la aparición de fobia social. Si bien dicho factor no resulta adecuado para planificar estrategias de prevención, su identificación puede ser de utilidad para valorar el riesgo. Otro factor de utilidad en este sentido es el nivel de estresores que presenta el paciente en el momento de evaluación. Según lo informado en un estudio reciente, los eventos vitales se relacionan de manera significativa con la aparición de fobia social. Dicho hallazgo coincide con lo observado en el presente trabajo. Por lo tanto, el entrenamiento en habilidades de afrontamiento de dichos eventos puede ser útil para prevenir la aparición de fobia social. Al considerar los antecedentes psiquiátricos de los participantes se halló que la depresión mayor y la fobia social subclínica son indicadores de riesgo de fobia social. En consecuencia, el tratamiento de dichos trastornos puede ser útil para prevenir su aparición.



Entre las limitaciones de este estudio se menciona la incidencia limitada de fobia social. En segundo lugar debe considerarse que no existe claridad respecto de la dirección de la relación entre los eventos vitales actuales y la incidencia del trastorno. Por último, no se evaluaron variables temperamentales y biológicas relacionadas con la aparición de fobia social. A pesar de las limitaciones mencionadas, el presente estudio permitió demostrar que existen unos pocos indicadores de riesgo que pueden ser útiles para detectar una proporción considerable de los casos de fobia social. Estos resultados son importantes ya que permiten crear estrategias terapéuticas y de prevención más adecuadas.

La incidencia de fobia social guarda relación con las características de la personalidad, el antecedente de trauma infantil, los estresores actuales y el nivel educativo de los pacientes. La consideración de los antecedentes psiquiátricos no mejora la estimación del riesgo de fobia social. Tener en cuenta los factores antes mencionados permitirá crear estrategias terapéuticas y de prevención más adecuadas.

 Información adicional en www.siiicsalud.com/dato/resiic.php/104961

12 - Factores de Riesgo Durante la Vida y Demencia en una Población Brasileña: Resultados del São Paulo Ageing & Health Study (SPAH)

Sczufca M, Menezes P, Lawlor D y colaboradores

International Journal of Epidemiology 37(4):879-890, Ago 2008

Los eventos que se suceden durante la vida podrían constituir factores de riesgo de deterioro cognitivo y demencia. Entre dichos factores se incluyen las dificultades socioeconómicas y el nivel educativo bajo. Si bien se propusieron diferentes mecanismos para explicar la asociación entre los problemas socioeconómicos y la demencia, los estudios al respecto son escasos.

En la actualidad, la mayoría de los individuos mayores de 60 años que nacieron en áreas rurales viven en regiones urbanas. Muchos de ellos sobrevivieron a períodos de mortalidad infantil elevada, adversidad socioeconómica significativa y niveles educativos bajos. A diferencia de los adultos mayores de mejor posición económica, estos individuos presentan un estado de salud y un acceso a los servicios de salud más desfavorables. Por lo tanto, constituyen un grupo pasible de ser evaluado para detectar las consecuencias de la privación socioeconómica durante etapas tempranas de la vida en términos de riesgo de demencia.

En el presente estudio se investigó la asociación entre las desventajas socioeconómicas y la demencia en adultos mayores residentes en San Pablo, Brasil. Entre los mecanismos propuestos para explicar la relación entre ambas se incluye la hipótesis de la reserva cognitiva. De acuerdo con dicha hipótesis, la realización de actividades mentales y ocupacionales complejas mejora la capacidad cerebral para afrontar el estrés y el daño, y disminuye el riesgo de demencia. Además, la educación puede favorecer la adopción de un estilo de vida saludable que disminuye el riesgo cardiovascular y el daño cerebral. También se propuso la existencia de factores que actúan durante las primeras etapas de la vida, afectan la reserva cerebral y aumentan la vulnerabilidad a padecer demencia con posterioridad. En general, la neurogénesis tiene lugar durante la vida intrauterina y el

período neonatal temprano. De hecho, en algunos estudios se informó una asociación entre el peso al nacer y el desempeño cognitivo posterior. No obstante, también se sugirió que dicha relación se ve afectada por factores intrauterinos. Las hipótesis mencionadas pueden coexistir y no son excluyentes.

En esta investigación se consideró el lugar de nacimiento como indicador de nivel socioeconómico durante el embarazo y la infancia. De acuerdo con lo informado en estudios previos, el haber nacido en zonas rurales aumenta el riesgo de padecer demencia. En la población estudiada en el presente trabajo, el nacimiento en áreas rurales se asoció con un nivel socioeconómico desfavorable, una frecuencia superior de desnutrición y un acceso limitado a la educación en comparación con lo observado en la población nacida en regiones urbanas. Otro indicador de nivel socioeconómico considerado en este trabajo fue el analfabetismo. De acuerdo con lo informado, el nivel educativo bajo se asocia con un aumento sistemático del riesgo de demencia. Un indicador de crecimiento intrauterino y neurodesarrollo es la circunferencia cefálica. A propósito, en algunos estudios se informó una asociación entre la disminución de la circunferencia cefálica y la presencia de demencia. La longitud de los miembros inferiores puede utilizarse como indicador de entorno ambiental y crecimiento prepuberal y también se asoció con el riesgo de demencia. Por último, se plantea una relación entre la demencia y los factores de riesgo cardiovascular. Estos últimos también fueron considerados en el presente estudio.

En esta investigación se utilizó la información obtenida en el *São Paulo Ageing & Health Study (SPAH)*. Los 2 072 participantes tenían 65 años o más y residían en regiones comunitarias de San Pablo con un índice de desarrollo humano bajo. Los sujetos fueron evaluados en sus hogares. En cada caso se identificó un informante que convivía con el participante y conocía su historia de vida. En general, la entrevista a los informantes se llevó a cabo el mismo día que a los participantes. Entre los parámetros evaluados se incluyeron el desempeño cognitivo y cotidiano, el nivel socioeconómico y el antecedente de tabaquismo. Asimismo, se efectuó una evaluación antropométrica y se midió la tensión arterial. El diagnóstico de demencia se llevó a cabo de acuerdo con los criterios incluidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV).

Para evaluar el desempeño cognitivo se aplicó el *Community Screening Instrument for Dementia (CSI-D)* y una versión adaptada de la prueba de aprendizaje de 10 palabras del *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)*. Asimismo, se utilizó la entrevista estructurada *Geriatric Mental State (GMS)* y se aplicó el *History and Aetiology Schedule Dementia Diagnosis and Subtype (HAS-DDS)*. De acuerdo con los resultados de las evaluaciones se clasificó a los pacientes según la presencia o ausencia de demencia.

En cada caso se evaluó el lugar de nacimiento y sus características, la presencia de analfabetismo, el nivel educativo, los antecedentes laborales, el nivel de ingresos y el tabaquismo. La circunferencia cefálica y la longitud de los miembros inferiores se valoraron según la edad y el sexo de los participantes. Por último, se evaluó la presencia de diabetes mellitus e hipertensión.

Participaron 2 005 individuos con una edad promedio de 72.2 años. La mayoría eran del sexo femenino y habían nacido en zonas rurales. Se observó un aumento de la proporción de participantes residentes en regiones rurales a medida que aumentó la edad. El analfabetismo fue más frecuente entre las mujeres y entre los participantes residentes en zonas rurales y aumentó con la edad. De hecho, la frecuencia de analfabetismo fue doble entre los individuos de 80 años o más en comparación con los que tenían entre 65 y 69 años y sólo

el 9% de los participantes había recibido 4 años o más de educación formal. El 47.5% de los participantes tenían empleos no calificados. Esta característica fue más frecuente entre las mujeres, cuyos ingresos fueron más bajos en comparación con lo observado entre los hombres. Las medias de la circunferencia cefálica y de la longitud de los miembros inferiores fueron 54.4 cm y 88.5 cm, respectivamente. El 22.6%, 79% y 55.5% de los participantes presentaron diabetes, hipertensión o tabaquismo, respectivamente.

La prevalencia de demencia fue similar en ambos sexos, aumentó a medida que avanzó la edad de los participantes y alcanzó el 5.7%. Se observó una asociación entre la residencia en áreas rurales y el analfabetismo y una circunferencia cefálica más pequeña, un empleo no calificado y un ingreso más bajo. Asimismo, el analfabetismo se asoció con el tabaquismo y la menor longitud de los miembros inferiores. No se verificó asociación alguna entre el analfabetismo o el lugar de nacimiento y la presencia de diabetes o hipertensión.

La prevalencia de demencia fue mayor entre los participantes que nacieron en áreas rurales, analfabetos, con una circunferencia cefálica y una longitud de los miembros inferiores más reducidas, empleos no calificados e ingresos limitados. No se observó una asociación entre la hipertensión y la prevalencia de demencia. La consideración simultánea del lugar de nacimiento y el analfabetismo se relacionó con una disminución del nivel de asociación de cada factor con la presencia de demencia. Además, la asociación entre el analfabetismo y la demencia disminuyó al incluir los parámetros antropométricos en el análisis. Al considerar el nivel socioeconómico también se atenuó la asociación del lugar de nacimiento y el analfabetismo con la prevalencia de demencia. La diabetes, la hipertensión y el tabaquismo no fueron mediadores de ninguna de las asociaciones observadas. Finalmente, el nivel de ingresos económicos fue el factor más fuertemente asociado con la prevalencia de demencia.

Las condiciones desfavorables de vida se asociaron significativamente con el sexo femenino y la edad avanzada. Además, sólo el 10.1% de los participantes no presentaba antecedentes en tal sentido. Los sujetos con 5 o 6 indicadores de condiciones de vida desventajosas presentaron una probabilidad siete veces superior de padecer demencia en comparación con aquellos sin indicadores adversos.

Los factores de riesgo de demencia evaluados en el presente estudio estarían interrelacionados. Es posible que el nivel socioeconómico durante la infancia haya influido sobre diferentes mecanismos que predisponen a la aparición de demencia en etapas posteriores de la vida. De acuerdo con los resultados obtenidos, los indicadores del nivel socioeconómico durante la infancia se asociaron de manera sistemática con los indicadores de dicho nivel durante la edad adulta, el crecimiento y el tabaquismo. No se verificó la misma asociación al considerar la diabetes o la hipertensión. Asimismo, todos los indicadores de nivel socioeconómico y de crecimiento guardaron relación con la prevalencia de demencia excepto el tabaquismo, la diabetes y la hipertensión. La asociación entre los parámetros antropométricos y la prevalencia de demencia fue independiente de los indicadores de nivel socioeconómico. En cambio, la asociación entre los indicadores de nivel socioeconómico durante la infancia y la prevalencia de demencia se vio atenuada por los indicadores de nivel socioeconómico durante la adultez. Los resultados obtenidos permiten sugerir que los parámetros de adversidad evaluados tuvieron un efecto acumulativo sobre el riesgo de demencia.

Los autores proponen que las adversidades durante los primeros años de vida ejercen su efecto a través de mecanismos biológicos y mediante la limitación de las oportunidades de los individuos. De hecho, la asociación entre

las adversidades socioeconómicas durante la infancia y la demencia estuvo mediada por las adversidades socioeconómicas durante la edad adulta. Es posible que el efecto de las desventajas socioeconómicas sobre el riesgo de demencia se relacione con la reserva cognitiva activa. Concretamente, el analfabetismo se encuentra relacionado con el bajo nivel socioeconómico y el nacimiento en áreas rurales. Esto limita las posibilidades laborales, los ingresos y el acceso a actividades recreativas. Todos los factores mencionados se encuentran relacionados con la disminución de la reserva cognitiva. Los resultados obtenidos no permiten afirmar la participación del crecimiento cerebral, el ambiente de privaciones durante la infancia, los factores de riesgo cardiovascular y el estilo de vida respecto de la asociación entre el nivel socioeconómico bajo durante la infancia y la demencia. Sin embargo, los parámetros antropométricos evaluados se relacionaron de manera independiente con la prevalencia de demencia. A su vez, dichos parámetros se relacionan con el neurodesarrollo y la reserva cognitiva.

Las condiciones desfavorables evaluadas tuvieron un efecto acumulativo sobre el riesgo de demencia. Este hallazgo permite afirmar que el riesgo de demencia resulta de factores que actúan mediante vías no excluyentes y guardan relación con el nivel socioeconómico bajo. Los resultados obtenidos coinciden con lo informado en otros estudios. No obstante, también existen trabajos cuyos hallazgos no coinciden con los del presente estudio. Por ejemplo, en estudios efectuados en Nigeria e India se halló una prevalencia baja de demencia a pesar del nivel socioeconómico bajo de la población. Es posible que existan factores y mecanismos protectores que compensan el efecto negativo del nivel socioeconómico bajo. No obstante, existen cuestiones metodológicas que limitan la interpretación de los resultados de dichos estudios. Es necesario efectuar investigaciones adicionales para obtener conclusiones definitivas.

Entre las limitaciones del presente estudio los autores destacan que la ausencia de asociación entre algunos de los factores evaluados podría deberse a la falta de potencia estadística. Además, los parámetros socioeconómicos y el tabaquismo se evaluaron según lo referido por los participantes o por informantes. Debe considerarse que la relación entre el nivel socioeconómico y la demencia pudo haber obedecido a una causalidad inversa ya que la demencia limita la obtención de ingresos económicos elevados. Por último, es posible que la clasificación de los pacientes con demencia no haya sido lo suficientemente adecuada.

Debido a que no existe un tratamiento efectivo para la demencia, su prevención es fundamental. Debería comenzar en el nacimiento y extenderse a lo largo de la vida. Existiría una asociación entre la situación socioeconómica desfavorable durante la infancia y la prevalencia de demencia. Es decir, la existencia de inequidades sociales favorece la aparición de demencia. Por lo tanto, las políticas sociales son elementos de prevención clave. Son necesarios estudios adicionales para esclarecer los mecanismos subyacentes a la aparición de demencia y definir la utilidad de las intervenciones preventivas específicas.

Autoevaluaciones de Lectura

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°	Enunciados	Seleccione sus opciones
1	Señale la opción correcta sobre el empleo de pregabalina en pacientes con trastorno por estrés postraumático:	A) Nunca es útil. B) Sólo es útil como monoterapia. C) Su combinación con los antidepresivos puede ser de utilidad. D) No debe combinarse con antidepresivos ya que empeora el cuadro clínico.
2	¿Cuál de los siguientes parámetros puede ser de utilidad para caracterizar a los pacientes bipolares con síntomas psicóticos?	A) Memoria de trabajo. B) Inteligencia. C) Velocidad de aprendizaje. D) Todas son correctas.
3	El monitoreo cardiometabólico de los pacientes que reciben antipsicóticos atípicos:	A) Es insuficiente e innecesario. B) Es muy frecuente pero no es necesario. C) Es infrecuente y muy necesario. D) Es muy frecuente y necesario.
4	¿Cuál de los siguientes antidepresivos no administraría a un paciente con antecedente de infarto de miocardio?	A) Amitriptilina. B) Sertralina. C) Fluoxetina. D) Citalopram.
5	Señale la opción correcta sobre la administración de quetiapina:	A) Aumenta el deseo de consumo de alcohol. B) Disminuye el nivel de consumo de alcohol. C) No es útil en pacientes con patología dual. D) Es una droga poco segura.
6	Señale la opción correcta sobre el tratamiento de los pacientes bipolares:	A) Los pacientes con predisposición a padecer episodios depresivos (PED) deberían recibir niveles máximos de litio. B) Aquellos con tendencia a presentar episodios maníacos (TEM) deberían recibir dosis bajas de litio. C) Los pacientes con PED deberían recibir niveles más bajos de litio que aquellos con TEM. D) Los pacientes con TEM deberían recibir niveles más bajos de litio que aquellos con PED.
7	Indique la opción correcta sobre la mejoría temprana del cuadro depresivo en pacientes tratados con antidepresivos:	A) Puede predecir la respuesta al tratamiento pero no la remisión del cuadro. B) No se relaciona con la respuesta al tratamiento. C) Puede predecir la respuesta al tratamiento y la remisión del cuadro. D) No se relaciona con la remisión del cuadro.
8	Señale la opción incorrecta sobre la fatiga:	A) Se asocia con un desequilibrio del sueño. B) Se relaciona con el estrés. C) Se relaciona con las estrategias de afrontamiento. D) El tratamiento farmacológico es el más efectivo.
9	¿Qué efecto tiene la quetiapina en pacientes adictos a muchas drogas que presentan insomnio durante la desintoxicación:	A) Tiene un inicio de acción lento. B) Tiene un inicio de acción rápido. C) Su efecto se mantiene durante 60 días como mínimo. D) B y C son correctas.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	Su combinación con los antidepresivos puede ser de utilidad.	La administración de pregabalina podría ser de utilidad como complemento terapéutico en pacientes con trastorno por estrés postraumático que no responden de manera adecuada al tratamiento con antidepresivos.	C
2	Memoria de trabajo.	Los pacientes bipolares con síntomas psicóticos o sin ellos no difieren cualitativamente en términos de desempeño cognitivo. Sin embargo, presentarían diferencias cuantitativas relacionadas con la memoria de trabajo y la memoria declarativa.	A
3	Es infrecuente y muy necesario.	La detección sistemática de factores de riesgo y la prevención son estrategias efectivas para disminuir la mortalidad de origen cardiovascular en la población psiquiátrica. No obstante, dichas prácticas son infrecuentes entre los pacientes que reciben antipsicóticos atípicos.	C
4	Amitriptilina.	La administración de determinados antidepresivos como los agentes tríclicos se asocia con un aumento del riesgo de infarto agudo de miocardio. En cambio, el tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina podría disminuir dicho riesgo.	A
5	Disminuye el nivel de consumo de alcohol.	La quetiapina disminuye el nivel y el deseo de consumo de alcohol y la intensidad de la sintomatología psiquiátrica en pacientes con patología dual. Además, su administración resulta segura y adecuadamente tolerada.	B
6	Los pacientes con PED deberían recibir niveles más bajos de litio que aquellos con TEM. Puede predecir la respuesta al tratamiento y la remisión del cuadro.	Los pacientes bipolares con predisposición a padecer episodios depresivos deberían recibir niveles más bajos de litio (0.4-0.8 mmol/l) en comparación con aquellos con tendencia a presentar episodios maníacos.	C
7	El tratamiento farmacológico es el más efectivo. B y C son correctas.	La mejoría observada durante las primeras semanas de terapia con antidepresivos puede predecir la respuesta al tratamiento y la remisión del cuadro con una sensibilidad elevada.	C
8	La fatiga se asocia con un desequilibrio del sueño, el estrés o las estrategias de afrontamiento. La intervención destinada a corregir dichos factores resulta más efectiva que el tratamiento farmacológico.		D
9	En pacientes crónicos con muchas adicciones que presentan trastornos del sueño durante la desintoxicación, la quetiapina mejora la calidad del sueño, tiene un inicio de acción rápido y su efecto se mantiene durante 60 días como mínimo.		D