Colección
Trabajos Distinguidos
Serie
Neurociencias
es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Volumen 1, Número 1, Abril 2009

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

Artículos distinguidos

A - Bases Neurobiológicas de la Depresión
Luis F. Callado, SIIC.....2

Informes seleccionados
Reseñas seleccionadas

1 - Diagnóstico y Tratamiento de la Demencia: Diagnóstico
Feldman H, Jacova C, Chertkow H y colaboradores
Canadian Medical Association Journal
178(7):825-836, Mar 2008.....6

2 - Impacto de la Depresión Bipolar: Consecuencias del Trastorno y de la Medicación sobre la Calidad de Vida
Michalak E, Murray G, Young A, Lam R
CNS Drugs 22(5):389-406, 2008.....8

3 - Las Reacciones Faciales ante los Estímulos Emocionales y su Relación con el Contagio Emocional en Pacientes Esquizofrénicos
Falkenberg I, Bartels M, Wild B
European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience
258(4):245-253, Jun 2008.....12

4 - Influencia de la Depresión Mayor, el Genotipo 5HTTLPR, el Suicidio y los Antidepresivos sobre el Volumen Talámico
Young K, Bonkale W, German D y colaboradores
British Journal of Psychiatry
192(4):285-289, Abr 2008.....14

5 - Tratamiento de la Dependencia de Alcohol en Pacientes con Trastorno Depresivo Mayor. Predictores del Resultado del Tratamiento con Memantina y Escitalopram
Muhonen L, Lahti J, Alho H y colaboradores
Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy 3(20), Oct 2008.....16

6 - Eficacia y Aceptabilidad Comparativa de 12 Antidepresivos de Nueva Generación: Metanálisis de Múltiples Tratamientos
Cipriani A, Furukawa T, Barbui C y colaboradores
Lancet Ene 2009.....17

7 - Evolución de la Depresión en la Edad Avanzada en Atención Primaria: Estudio de Cohorte Longitudinal con Tres Años de Seguimiento
Licht-Strunk E, Van Marwijk H, Beekman A y colaboradores
BMJ 338(7692), Feb 2009.....18

8 - Eficacia del Topiramato en Bulimia Nerviosa y Trastorno por Atracones: Revisión Sistemática
Arbaizar A, Gómez-Acebo I, Llorca J
General Hospital Psychiatry
30(5):471-475, Sep 2008.....19

Novedades seleccionadas

9 - Importancia de la Evaluación del Sueño en Pacientes Bipolares
Plante D, Winkelman J
American Journal of Psychiatry
165(7):830-843, Jul 2008.....22

10 - Utilidad del Zolpidem en Caso de Enfermedad de Parkinson
Chen Y, Sy H, Wu S
Journal of Clinical Neuroscience
15(8):955-956, Ago 2008.....24

11 - Relación entre los Desórdenes del Sueño y la Regulación Afectiva en Pacientes Bipolares
Harvey A
American Journal of Psychiatry
165(7):820-829, Jul 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*
Anatomía Patológica	4
Atención Primaria	1, 6, 7
Bioquímica	A, 4
Diagnóstico por Imágenes	1
Diagnóstico por Laboratorio	1, 4
Educación Médica	A, 3
Farmacología	A, 5, 6, 8, 9, 10
Genética Humana	4
Geriatría	1, 6, 7
Medicina Familiar	1, 6, 7
Medicina Farmacéutica	5, 6, 8, 9, 10
Medicina Interna	1, 6, 7
Neurología	A, 4, 6, 10, 11
Nutrición	8
Psiquiatría Clínica de Adultos	11
Salud Mental	A, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11
Salud Pública	2
Toxicología	5

Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora
Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Colección
Trabajos Distinguidos
Serie
Neurociencias

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Consejo Superior (PEMC-SIIC)
Elías 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 Jovtis †, Miguel A. Larguía, 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 Bolivar 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
Pi i 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 Nº 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.siicsalud.com

Artículo completo en
www.siic.info

Comité de Expertos
(en actualización)

Elías 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 Goijman, Isaac Guz, Teresinha Fatima Hassan, Deitos, Juan J. Lopez-Ibor Jr., Néstor Marchant, Hugo Marietán, Andrea Márquez López Mato, Miguel Márquez, Miguel Angel 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 Psychiatrica Scandinavica
Actas Españolas de Psiquiatría
Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines
Agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC-SIIC)
Alcmeon
American Journal of Medicine
American Journal of Psychiatry
American Journal on Mental Retardation (AJMR)
Annals of Internal Medicine
Archives of General Psychiatry
Archives of Internal Medicine
Archives of Neurology
Australian and New Zealand Journal of Psychiatry
British Journal of Psychiatry
British Medical Journal (BMJ)
Canadian Journal of Psychiatry
Canadian Medical Association Journal (CMAJ)
Chinese Medical Journal (CMJ)
Clinical Neuropharmacology
Clinical Psychology
Clinical Psychology: Science and Practice
Current Opinion in Neurobiology
Current Opinion in Psychiatry
Depression and Anxiety
Drugs
European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience
European Neuropsychopharmacology
General Hospital Psychiatry
German Journal of Psychiatry
International Clinical Psychopharmacology
International Journal of Psychoanalysis
International Psychogeriatrics
Jornal Brasileiro de Psiquiatría
Journal of Anxiety Disorders
Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology
Journal of Clinical Investigation
Journal of Clinical Psychiatry
Journal of Clinical Psychopharmacology
Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology
Journal of Internal Medicine
Journal of Nervous and Mental Disease
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry
Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences
Journal of Pediatric Psychology
Journal of Psychiatry and Neuroscience
Journal of Psychopharmacology
Journal of Sex Research
Journal of Studies on Alcohol
Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry
Journal of the American Medical Association (JAMA)
Journal of the European College of Neuropsychopharmacology
Journal of the Formosan Medical Association
Journal of the Royal Society of Medicine (JRSM)
Kaohsiung Journal of Medical Sciences
Lancet
Medical Journal of Australia
Medicina (Buenos Aires)
Neurology
New England Journal of Medicine (NEJM)
Postgraduate Medical Journal
Postgraduate Medicine
Psiquis
Psychiatric Annals
Psychiatric Bulletin
Psychiatric Rehabilitation Journal
Psychiatry
Psychiatry Research-Neuroimaging
Psychiatry-Interpersonal and Biological Processes
Psychology and Psychotherapy-Theory Research and Practice
Psychosomatics
QJM: An International Journal of Medicine
Revista Argentina de Clínica Psicológica
Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría
Revista del Hospital Psiquiátrico de la Habana
Salud(i)Ciencia – SIIC
Schizophrenia Bulletin
Science & Medicine
Scientific American
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 - Bases Neurobiológicas de la Depresión

Luis F. Callado, Columnista Experto
Sociedad Iberoamericana de Información Científica
Función que desempeña: Doctor en Medicina, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea, Leioa, España
Otro trabajo de su autoría: González Maeso J, Ang R, Yuen T, Chan P, Weisstaub NV, López Giménez J, Zhou M, Okawa Y, Callado LF, Milligan G, Gingrich JA, Filizola M, Meana JJ, Sealfon SC. Identification of a novel serotonin/glutamate receptor complex implicated in psychosis. Nature 452:93-97, 2008.
Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat053/08o21001a.htm

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

Abstract
Mood disorders are among the most prevalent forms of mental illness. Lifetime prevalence estimates for major depressive disorders is up to approximately 16% of general population. Currently, there is no doubt that depression is mainly produced by an interaction between genetic and environmental factors. In this context, the study about this interaction represents a key point for a better understanding of the pathophysiology of depression. These advances will improve the treatment and prevention of mood disorders. During the last years, the scientific efforts to try to understand the neurobiology of depression have mainly focused on two main theories: the monoamine hypothesis and the neurotrophic hypothesis. The aim of the present article is to review the scientific evidences that support both theories.

Resumen
La depresión es uno de los trastornos mentales que presenta una mayor prevalencia, afecta aproximadamente a un 16% de la población general. Actualmente, la mayoría de los estudios coinciden en que esta patología se produce por una interacción entre algún tipo de predisponente genético y diversos factores ambientales. Es por ello que la investigación del mecanismo o mecanismos que median dicha interacción cobra vital importancia para conseguir avanzar en la comprensión de los mecanismos etiopatogénicos que originan el trastorno depresivo, y por ende para lograr herramientas más eficaces para su tratamiento y prevención. Durante las últimas décadas gran parte de los estudios sobre las bases neurobiológicas de la depresión se han llevado a cabo a partir de dos grandes hipótesis, la teoría monoaminérgica y la teoría neurotrófica. El objeto del presente artículo es hacer una revisión de los hallazgos científicos que avalan ambas teorías.

Teoría monoaminérgica de la depresión

La historia moderna de la terapia antidepresiva comenzó a mediados del siglo XX con la observación empírica de que la reserpina, un fármaco antihipertensivo, producía estados depresivos asociados a la depleción de las vesículas que contienen catecolaminas en los terminales nerviosos. Por otro lado, la iproniazida, un fármaco con estructura tricíclica inicialmente desarrollado para el tratamiento de la tuberculosis, mejoraba el estado de ánimo de pacientes tratados con este fármaco y que también sufrían depresión.[1] Poco más tarde se descubrió que este efecto era debido a la inhibición del enzima monoaminooxidasa (MAO), encargada de la degradación de las monoaminas. Años después, la búsqueda, mediante analogía estructural, de nuevos medicamentos antipsicóticos similares a la clorpromazina dio lugar al descubrimiento de un fármaco –la imipramina– que mostró eficacia como antidepresivo y cuyo mecanismo de acción consistía en su capacidad para inhibir la recaptación de monoaminas.

De estas observaciones surgió la teoría monoaminérgica de la depresión,[2,3] que plantea que la etiopatogenia de la depresión endógena estaría relacionada con una reducción de la actividad monoaminérgica (noradrenérgica, serotoninérgica o de ambos tipos) en el sistema nervioso central (SNC). A partir de ahí se postuló que la acción antidepresiva de diversos fármacos se podría deber a una potenciación de la neurotransmisión como consecuencia del incremento de la concentración de monoaminas a nivel del espacio sináptico.

Los fármacos antidepresivos utilizados hoy en día se basan en ese mismo mecanismo. Por un lado, los inhibidores de la MAO (IMAO) aumentan la disponibilidad de monoaminas dispuestas a ser liberadas al espacio sináptico, y por otro, los inhibidores de la recaptación actúan a través del transportador inhibiendo la recaptación de las monoaminas. Entre los antidepresivos tricíclicos (ATC), algunos de ellos como la imipramina o la amitriptilina bloquean la recaptación tanto de noradrenalina como de serotonina. Otros, sin embargo, son más eficaces bloqueando la recaptación, bien de serotonina (clomipramina) o de noradrenalina (desipramina). La mayor

Participaron en la investigación: Jorge E. Ortega, Igor Horrillo, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco, Leioa, España.
Patrocinio: Durante la realización de este trabajo, los autores han sido financiados, en parte, por la Bizkaiko Foru Aldundia, el Gobierno Vasco (Programas ETORTEK y SAIOTEK), y el Ministerio de Sanidad y Consumo (Proyectos PI030498, PND2006/45 y CIBER de Salud Mental).

parte de los ATC provocan diversos efectos adversos que en ocasiones pueden llegar a ser graves debido a su acción sobre receptores alfa$_1$, H$_1$, y receptores muscarínicos. Este fue el motivo que llevó a desarrollar nuevos antidepresivos que presentan, en general, similar eficacia clínica pero mejor perfil de efectos adversos. Dentro de este grupo se encuentran los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o de noradrenalina (ISRN). Con el objeto de mejorar la eficacia antidepresiva, en los últimos años se han desarrollado fármacos antidepresivos denominados mixtos, que inhiben tanto la recaptación de noradrenalina como la de serotonina (venlafaxina, duloxetina) pero sin mostrar los efectos adversos que presentan los ATC. Sin embargo, no se ha demostrado claramente que posean mayor eficacia que los ISRS o ISRN por sí solos.[4]

Por otra parte, se han realizado numerosos estudios con el objeto de aclarar el papel de la serotonina y de las diversas catecolaminas en el estado de ánimo del individuo. Con el fin de originar una disminución generalizada de los niveles de serotonina en el cerebro se puede eliminar de la dieta el aminoácido esencial precursor de la serotonina, el triptófano, con lo que su síntesis se ve disminuida.[5] Por otro lado, la alfa-metil-p-tirosina origina una inhibición de la síntesis de catecolaminas por inhibición del enzima tirosina hidroxilasa.[5] Bajo estas premisas se ha tratado de estudiar el papel de estos neurotransmisores en la etiopatogenia de la depresión.

Así, sujetos con depresión mayor sometidos a tratamiento con ISRS y con buena respuesta a estos medicamentos, sufrieron recaídas cuando sus niveles de triptófano fueron deplecionados en un porcentaje mayor que cuando fueron deplecionados los de catecolaminas.[6-8] De la misma manera, los sujetos con depresión mayor bajo tratamiento con ISRN y que habían respondido a esta medicación sufrieron recaídas cuando sus niveles de catecolaminas fueron deplecionados en un mayor porcentaje que los de triptófano.[8,9] Estos resultados indican que el mecanismo de acción de los antidepresivos está relacionado preferentemente con los cambios en la concentración de la monoamina que modifican en el SNC, pero no aclara si otros cambios adicionales son necesarios. Además, la imposibilidad de producir cambios de humor o en el estado de ánimo de individuos sanos con depleción de triptófano[6,10-13] o de catecolaminas[8] deja entrever que los antidepresivos podrían inducir otros cambios adaptativos en el cerebro de sujetos deprimidos más allá del propio incremento del neurotransmisor a nivel sináptico.

Por tanto, estos datos apuntan más hacia la implicación de estas monoaminas en el mecanismo de acción antidepresivo de este conjunto de fármacos que en el origen de la depresión. Además, los antecedentes familiares parecen desempeñar un papel relevante. Así, se ha descrito que la depleción de triptófano puede dar lugar a síntomas depresivos en sujetos sin historia psiquiátrica de depresión pero con antecedentes familiares de esta patología, mientras que no ocurre lo mismo en sujetos sin historia psiquiátrica y que carecen de antecedentes familiares.[14] Por lo tanto, parece claro que existe un componente genético en la etiopatogenia de la depresión y que éste podría estar relacionado con el sistema monoaminérgico.

De cualquier modo, la hipótesis monoaminérgica no es capaz de explicar completamente la etiología de la depresión. Si esta hipótesis fuera cierta, las acciones farmacológicas de los fármacos antidepresivos deberían acompañar temporalmente las acciones terapéuticas. Sin embargo, existe una disociación de 2-4 semanas entre la aparición de los efectos neuroquímicos de los antidepresivos (incrementos de los niveles de neurotransmisor) y la aparición de mejoría clínica. Por tanto, este incremento de neurotransmisores a nivel sináptico podría ser sólo el primer paso de una compleja cascada de eventos que resulta en la actividad antidepresiva. Este retraso temporal aún no ha sido explicado por completo, si bien existen algunas teorías al respecto.[15,16] La necesidad de un período de instauración de efectos representa desde el punto de vista biológico una indicación de que ciertos procesos de síntesis, regulación o desaparición de proteínas deben estar involucrados en la actividad antidepresiva. En concreto, los receptores para esos neurotransmisores, los transportadores hacia el interior de los terminales y los enzimas de síntesis y degradación, son las estructuras proteicas más estudiadas tanto desde el punto de vista neuroquímico como genético.[17,18]

Hipótesis neurotrófica de la depresión

Numerosas pruebas tanto directas como indirectas parecen apuntar hacia una posible implicación de alteraciones de la plasticidad neuronal en el origen de la depresión. En este sentido, es de especial interés el hecho de que diferentes agentes estresantes parecen capaces también de inducir alteraciones en la plasticidad neuronal que darían como resultado cambios en la morfología celular. En los últimos años ha cobrado gran importancia el estudio del efecto de los factores neurotróficos sobre el estado anímico, sobre todo el factor neurotrófico derivado del cerebro o *brain derived neurotrophic factor* (BDNF) y su receptor tirosina quinasa (TrkB).

Estos estudios han dado lugar a la hipótesis neurotrófica de la depresión, la cual postula que en la depresión se dan alteraciones morfofuncionales en diferentes áreas cerebrales provocadas por una disminución de factores neurotróficos. Estos cambios a su vez podrían estar relacionados con alteraciones en la regulación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS) que podrían ser revertidos tras la administración crónica de antidepresivos.

Este sistema funciona de una manera compleja. Ante un estímulo estresante los órganos sensoriales transmiten la información a las regiones del cerebro encargadas de procesarlas y ponen en marcha la respuesta de *lucha-huída* para la supervivencia del individuo. La respuesta al estrés se da en dos fases para la puesta en marcha de los mecanismos fisiológicos y estrategias conductuales destinadas a reestablecer la homeostasis. En primer lugar se da la rápida activación del sistema nervioso simpático, con la consecuente liberación de adrenalina por las neuronas y las células cromafines de la médula suprarrenal, provocando un estado de alerta. En segundo lugar se da la activación del eje HHS, lo que dará lugar a un aumento de los niveles de cortisol en sangre, provocando una redistribución energética sostenida.

La activación del eje HHS comienza con la síntesis del factor liberador de corticotropina (CRF) por parte de las neuronas parvocelulares del núcleo paraventricular del hipotálamo en respuesta al estímulo estresante. Este núcleo está controlado por aferencias límbicas pero también por vías troncoencefálicas. El CRF es secretado junto con la vasopresina al sistema portal hipofisario, a través del cual llegarán a la adenohipófisis. Aquí actuarán sobre sus respectivos receptores de membrana situados en las células corticotropas estimulando la síntesis y la secreción de la hormona corticotropina (ACTH). La vasopresina actúa potenciando el

efecto ejercido por el CRF sobre la secreción de ACTH. Esta ACTH es liberada al torrente sanguíneo a través del cual alcanza sus células diana situadas en la zona fasciculada de la corteza suprarrenal. Estas células liberan glucocorticoides (GC) en respuesta a la estimulación por ACTH al torrente sanguíneo. Cuando se alcanzan concentraciones determinadas en sangre, los GC inhiben la liberación de ACTH y CRF por retroalimentación negativa; de forma directa, actuando sobre el hipotálamo y la hipófisis, y de forma indirecta a través de las vías noradrenérgicas, corteza prefrontal, amígdala e hipocampo. Los glucocorticoides cruzan la membrana celular por difusión pasiva y se unen a sus receptores citosólicos para ejercer su acción. Una vez unidos entran al núcleo para inducir o suprimir la expresión génica uniéndose a elementos de respuesta del ADN específicos o a otros factores de transcripción. En el cerebro, los GC regulan genes que afectan diferentes aspectos funcionales de las neuronas, tales como el metabolismo, conexiones neuronales o la transmisión sináptica.

Existen dos tipos de receptores para glucocorticoides; receptores tipo I o receptor para mineralocorticoides (MR) y tipo II o receptor para glucocorticoides (GR). Ambos tipos están ampliamente distribuidos tanto en tejido periférico como en el SNC. Los MR están ocupados en situación basal y son los encargados del control del ciclo circadiano del HHS. Los GR tienen diez veces menos afinidad por los glucocorticoides que los MR y son activados cuando existen niveles elevados de GC. Su función principal es la del control de la retroalimentación negativa del HHS a través del bloqueo de la expresión génica de CRF y vasopresina, pero también actúan a través de los receptores situados en áreas límbicas.

El glucocorticoide más importante en respuesta al estrés en el humano es el cortisol (corticosterona en roedores) y ejerce múltiples funciones en sus órganos diana; metabólicas, inmunológicas y sobre el SNC. En los últimos años el efecto inducido por los glucocorticoides sobre el SNC ha sido el centro de muchos estudios, puesto que existe creciente información clínica y experimental de que cambios en la expresión de factores neurotróficos como respuesta al estrés podrían estar implicados en etiopatogenia de la depresión.

Los factores neurotróficos son los principales reguladores de la formación y plasticidad de la red neuronal. El BDNF es un factor trófico perteneciente a la clase de las neurotrofinas, presente tanto en el SNC como en el sistema nervioso periférico. Es sintetizado y liberado por neuronas y actúa sobre las diferentes líneas de células nerviosas. Puede ser liberado tanto en las sinapsis como fuera de ellas, e interactúa con receptores de la familia de las tirosina quinasas a nivel presináptico y postsináptico. Además de su papel en la neurogénesis y en la supervivencia celular, el BDNF es un importante mediador de eficacia sináptica, conectividad neuronal y plasticidad neuronal.[19]

El BDNF está implicado en la fisiopatología de trastornos del estado de ánimo[20] tales como la depresión mayor o el trastorno bipolar. En este sentido se ha demostrado que el estrés crónico disminuye la expresión de diferentes factores neurotróficos, lo que puede contribuir a la aparición de las alteraciones morfofuncionales halladas *post mortem* en cerebros de sujetos diagnosticados previamente de depresión. El tratamiento antidepresivo, por el contrario, aumenta los niveles de expresión de factores neurotróficos y la neurogénesis en el hipocampo. En este sentido se ha propuesto que éstos podrían bloquear o revertir la atrofia del hipocampo provocada por el estrés crónico.[20] Numerosos estudios demuestran que existen niveles bajos de BDNF en personas diagnosticadas con depresión,[21,22] y que estos niveles se ven aumentados en quienes han recibido tratamiento antidepresivo.[23] Incluso se ha propuesto que normalizar los niveles de BDNF en el cerebro podría ser una de las bases neuroquímicas de consecución del efecto antidepresivo.[24]

Un trabajo reciente ha intentado explicar mediante estudios en roedores de qué manera el estrés puede afectar la expresión de BDNF y cómo el tratamiento crónico con antidepresivos puede revertir este efecto.[25] En ese estudio se describe cómo el estrés provoca la metilación de la histona que rodea al promotor del gen de BDNF suprimiendo su transcripción. El tratamiento crónico con el antidepresivo imipramina provocaría una acetilación en la misma histona afectada por el estrés, contrarrestando esta supresión. El tratamiento antidepresivo no sería capaz de afectar las histonas que no han sufrido metilación. Esta podría ser una respuesta a por qué el tratamiento antidepresivo no afecta al estado anímico de las personas no deprimidas. El estudio de modelos animales de estrés crónico ha podido corroborar que las alteraciones morfofuncionales halladas en cerebros de pacientes deprimidos pueden ser debidas a una disminución en los niveles de factores neurotróficos provocada por el aumento sostenido de los niveles de glucocorticoides.[26]

En el mismo sentido, se ha descrito mediante técnicas de neuroimágenes que estos mecanismos pueden provocar cambios morfológicos en el cerebro de pacientes que sufren depresión. Se ha observado que estos sujetos presentan anomalías funcionales y estructurales en áreas límbicas como la corteza prefrontal, el hipocampo y la amígdala, que podrían ser la causa de las alteraciones emocionales y cognitivas observadas en ellos.[27-29] Mediante técnicas morfométricas también se ha podido demostrar que existe una alteración celular en esas regiones con pérdida y atrofia de las células nerviosas tanto gliales como neuronales.[30] Estas tres áreas están implicadas en la regulación de la respuesta adaptativa al estrés a través de un estrecho control sobre el hipotálamo.

Más del 50% de las personas diagnosticadas con depresión presentan alteraciones en el control del eje HHS. La mayor parte de los estudios señalan que existe un hipercortisolismo en estas personas, tal como ocurre en situaciones de estrés crónico. Incluso se ha observado hipertrofia de las glándulas suprarrenales.[31] Como ocurre en otras situaciones, también existen algunos estudios que defienden que la exposición prolongada a estímulos estresantes puede provocar hipocortisolismo,[32] aunque no los relacionan directamente con enfermedades psiquiátricas. También existen evidencias clínicas de un aumento del ARNm de CRF tanto en el hipotálamo, como en núcleos basales o en el hipocampo,[33,34] lo que también demostraría la existencia de hiperactividad del sistema.

Finalmente, se ha comprobado que en el cerebro de personas diagnosticadas con depresión existe una alteración en la expresión de los receptores para GC en el hipocampo y en la corteza, por lo que presentan una disminución de ambas poblaciones de receptores. El tratamiento crónico de ratas con GC provoca cambios similares a los observados en cerebros de sujetos deprimidos. Al parecer, los cambios provocados por los GC están asociados a un mal balance

entre MR/GR.[30,35] Esta disminución en la expresión de los receptores para GC llevaría a una alteración del control de la retroalimentación negativa sobre el HHS por parte de las áreas límbicas, lo que supondría un mantenimiento de los niveles altos tanto de CRF como de GC.

Aunque la mayor parte de la comunidad científica está de acuerdo en que existe una alteración del control del HHS en los trastornos depresivos, todavía no está claro si ésta es la causa o la consecuencia de las alteraciones observadas. Ni siquiera está claro si en este desajuste se da primero un aumento de CRF o de cortisol.

En conclusión, a pesar de que las investigaciones realizadas en los últimos años han aportado gran cantidad de datos acerca de las alteraciones neurobiológicas que aparecen en la depresión, todavía son necesarios nuevos hallazgos que amplíen considerablemente nuestro conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad y que permitan el diseño de tratamientos más específicos y eficaces.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

Recepción: 31/3/2008 - Aprobación: 30/9/2008

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

Bibliografía

1. Crane GE. Iproniazid (marsilid) phosphate, a therapeutic agent for mental disorders and debilitating diseases. Psychiatr Res Rep Am Psychiatr Assoc 135:142-52, 1957.

2. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. Am J Psychiatry 122:509-22, 1965.

3. Praag HV. Depresion, suicide and serotonin metabolism in the brain. In: Post RM, Ballenger JC, editors. Neurobiology of mood disorders. Baltimore: Williams and Wilkins pp. 601-618, 1984.

4. Ballesteros J, Callado LF, Gutiérrez M. An independent meta-analysis using summary data for clinical response, remission, and discontinuation for any reason from the 6 pivotal phase III randomized clinical trials of duloxetine in major depressive disorder. J Clin Psychopharmacol 27:219-21, 2007.

5. Heninger GR, Delgado PL, Charney DS. The revised monoamine theory of depression: a modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. Pharmacopsychiatry 29:2-11, 1996.

6. Delgado PL, Charney DS, Price LH, et al. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. Arch Gen Psychiatry 47:411-8, 1990.

7. Delgado PL, Miller HL, Salomon RM, et al. Tryptophan-depletion challenge in depressed patients treated with desipramine or fluoxetine: implications for the role of serotonin in the mechanism of antidepressant action. Biol Psychiatry 46:212-20, 1999.

8. Miller HL, Delgado PL, Salomon RM, et al. Clinical and biochemical effects of catecholamine depletion on antidepressant-induced remission of depression. Arch Gen Psychiatry 53:117-28, 1996.

9. Delgado PL, Miller HL, Salomon RM, et al. Monoamines and the mechanism of antidepressant action: effects of catecholamine depletion on mood of patients treated with antidepressants. Psychopharmacol Bull 29:389-96, 1993.

10. Young SN, Smith SE, Pihl RO, et al. Tryptophan depletion causes a rapid lowering of mood in normal males. Psychopharmacology (Berl) 87:173-7, 1985.

11. Smith SE, Pihl RO, Young SN, et al. A test of possible cognitive and environmental influences on the mood lowering effect of tryptophan depletion in normal males. Psychopharmacology (Berl) 91:451-7, 1987.

12. Smith KA, Fairburn CG, Cowen PJ. Relapse of depression after rapid depletion of tryptophan. Lancet 349:915-9, 1997.

13. Moreno FA, Gelenberg AJ, Heninger GR, et al. Tryptophan depletion and depressive vulnerability. Biol Psychiatry 46:498-505, 1999.

14. Benkelfat C, Ellenbogen MA, Dean P, et al. Mood-lowering effect of tryptophan depletion. Enhanced susceptibility in young men at genetic risk for major affective disorders. Arch Gen Psychiatry 51:687-97, 1994.

15. Blier P, De Montigny C. Current advances and trends in the treatment of depression. Trends Pharmacol Sci 15:220-6, 1994.

16. Artigas F, Romero L, De Montigny C, et al. Acceleration of the effect of selected antidepressant drugs in major depression by 5-HT1A antagonists. Trends Neurosci 19:378-83, 1996.

17. Mateo Y, Fernández-Pastor B, Meana JJ. Acute and chronic effects of desipramine and clorgyline on alpha(2)-adrenoceptors regulating noradrenergic transmission in the rat brain: a dual-probe microdialysis study. Br J Pharmacol 133:1362-70, 2001.

18. Brunello N, Mendlewicz J, Kasper S, et al. The role of noradrenaline and selective noradrenaline reuptake inhibition in depression. Eur Neuropsychopharmacol 12:461-75, 2002.

19. Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. Brain Res Brain Res Rev 45:104-14, 2004.

20. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. Biological Psychiatry 59:1116-1127, 2006.

21. Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, et al. Increased hippocampal bdnf immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. Biological Psychiatry 50:260-265, 2001.

22. Karege F, Vaudan G, Schwald M, et al. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. Brain Res Mol Brain Res 136:29-37, 2005.

23. Piccinni A, Marazziti D, Catena M, et al. Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients during 1 year of antidepressant treatments. Journal of Affective Disorders (in press), 2007.

24. Castren E, Voikar V, Rantamaki T. Role of neurotrophic factors in depression. Curr Opin Pharmacol 7:18-21, 2007.

25. Tsankova NM, Berton O, Renthal W, et al. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. Nat Neurosci 9:519-25, 2006.

26. Berton O, Nestler EJ. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. Nat Rev Neurosci 7:137-51, 2006.

27. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. Am J Psychiatry 160:1516-8, 2003.

28. Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, et al. Effects of glucocorticoids on declarative memory function in major depression. Biol Psychiatry 55:811-5, 2004.

29. Drevets WC. Neuroimaging abnormalities in the amygdala in mood disorders. Ann NY Acad Sci 985:420-44, 2003.

30. Rajkowska G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. Biol Psychiatry 48:766-77, 2000.

31. Rubin RT, Phillips JJ, Sadow TF, et al. Adrenal gland volume in major depression. Increase during the depressive episode and decrease with successful treatment. Arch Gen Psychiatry 52:213-8, 1995.

32. Fries E, Hesse J, Hellhammer J, et al. A new view on hypocortisolism. Psychoneuroendocrinology 30:1010-6, 2005.

33. Raadsheer FC, Hoogendijk WJ, Stam FC, et al. Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. Neuroendocrinology 60:436-44, 1994.

34. Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, et al. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. J Endocrinol 160:1-12, 1999.

35. López JF, Chalmers DT, Little KY, et al. A.E. Bennett Research Award. Regulation of serotonin1A, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression. Biol Psychiatry 43:547-73, 1998.

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 - Diagnóstico y Tratamiento de la Demencia: Diagnóstico

Feldman H, Jacova C, Chertkow H y colaboradores

University of British Columbia, Vancouver; McGill University and Sir Mortimer B. Davis-Jewish General Hospital, Montréal, Canadá

[Diagnosis and Treatment of Dementia: 2. Diagnosis]

Canadian Medical Association Journal 178(7):825-836, Mar 2008

Se requiere mayor entrenamiento en el diagnóstico de la demencia, lo que implica conocer su complejidad y la metodología correcta, que incluye interrogatorio, análisis clínicos, exámenes cognitivos y otros métodos complementarios.

El deterioro cognitivo y la demencia se presentan en el 20% de la población anciana y se encuentran entre las 3 principales causas que afectan a este grupo etario. Los autores de este artículo exponen 5 razones por las cuales los médicos de familia deberían entrenarse en el reconocimiento de la demencia: en primer lugar, por el aumento de pacientes ancianos que implica un incremento de consultas por alteración de la memoria; en segundo lugar, los planes de los servicios de geriatría y neurología dan por sentado que son los médicos de familia quienes recibirán la mayor proporción de estos pacientes; por otro lado, es importante conocer otra serie de enfermedades tratables, que también se presentan con alteraciones de la memoria. Además, el diagnóstico precoz de demencia facilita el acompañamiento por parte de la familia; por último, los tratamientos sintomáticos que se utilizan en la enfermedad de Alzheimer (EA) se usan menos de lo que se debería y faltan enfoques terapéuticos alternativos para la demencia vascular y frontotemporal.

A partir de las investigaciones realizadas durante la última década, los métodos diagnósticos de la EA han mejorado. De todas formas, hay gran dificultad para establecer cuáles métodos son suficientemente certeros, confiables, disponibles y de bajo costo, para justificar su uso por parte de la mayoría de los médicos de familia.

En este artículo se ofrece una serie de normas para el diagnóstico de demencia a partir de las recomendaciones de la *Third Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia*.

Enfoque del diagnóstico

Los 3 conceptos fundamentales del proceso diagnóstico de la demencia son el diagnóstico clínico, hallar una causa que la justifique y la detección de comorbilidades, como la enfermedad cerebrovascular. Ese proceso se basa en 6 pasos: tomar los antecedentes del paciente, interrogatorio a familiares, examen físico, evaluación de las funciones cognitivas, análisis básicos de laboratorio y estudios por imágenes, en el caso de que se requieran. Una vez obtenido el diagnóstico, se debe informar a los familiares del paciente lo evaluado y las consecuencias de la enfermedad. Como el diagnóstico no representa una urgencia médica, la mejor manera de establecerlo es mediante varias visitas al médico de familia.

Aunque hay un gran progreso en las investigaciones sobre la genética molecular, la fisiopatología y la neuroquímica de las demencias, el diagnóstico se efectúa en el consultorio, con los antecedentes del paciente, el relato de familiares y el examen clínico. Además, se agregan evaluaciones realizadas mediante escalas que valoran el nivel cognitivo. La sensibilidad de estas evaluaciones varía según el grado de la enfermedad, por lo que resulta más fácil detectar una demencia moderada que una muy leve.

Al interrogar sobre los antecedentes, se debe hacer hincapié en el curso de la sintomatología, que es gradual e insidioso en la EA y por etapas en la demencia vascular. Se debe prestar atención a cualquier evento vascular e interrogar sobre causas de demencia, como abuso de alcohol, insuficiencia renal y factores de riesgo vascular (hipertensión, diabetes, tabaquismo, antecedentes familiares de accidentes cerebrovasculares y perfil lipídico). También es importante averiguar si hay antecedentes familiares de demencia o de traumatismos craneoencefálicos repetidos, o factores de protección contra la enfermedad, por ejemplo, alto nivel educativo.

Al interrogar a un familiar, es necesario hacerlo sin que el paciente esté presente y determinar si la alteración de la memoria presenta un cambio notorio respecto del nivel previo. La demencia frontotemporal se caracteriza por cambios de personalidad que ocurren en forma precoz y que es muy probable que el paciente no advierta. Si éste está presente, posiblemente la familia evite comentar sobre conductas que puedan generarle vergüenza o sobre el deterioro funcional. Para evaluar la funcionalidad, se debe interrogar a los familiares sobre la independencia del paciente para realizar actividades cotidianas, como la alimentación y el aseo personal. En las demencias precoces, el deterioro funcional tiende a aparecer en las funciones más complejas, como la habilidad para manejar finanzas, la capacidad de viajar en transporte público, la dedicación a actividades de recreación, la habilidad para conducir o aprender a usar nuevas máquinas. A su vez, la entrevista a los familiares sirve para evaluar la contención externa que pueda recibir el paciente, la cual es fundamental para su futuro. Durante el examen físico se debe prestar atención particular a signos de daño vascular, como hiperreflexia, reflejo plantar extensor, apraxia en la marcha frontal o parálisis seudobulbar. La presencia de enfermedad isquémica de pequeños vasos, con la consiguiente aparición de placas seniles y ovillos neurofibrilares, incrementa casi 20 veces el riesgo de demencia.

La evaluación de las funciones cognitivas es fundamental en todos los casos. Mediante exámenes cognitivos breves se puede determinar la gravedad de la alteración de la memoria y otras deficiencias de cognición; pueden utilizarse tanto en la atención primaria como en la práctica del especialista. Estos exámenes facilitan la comunicación entre las distintas especialidades que evalúan a pacientes con demencia y

equilibran la necesidad de ser breves en la práctica, con la posibilidad de documentar la alteración en una serie de dominios cognitivos, lo que permite establecer el diagnóstico de demencia. Sin duda, estas pruebas tienen menor sensibilidad y especificidad que una evaluación neuropsicológica completa, pero resultan más fáciles y accesibles. El *Mini-Mental State Examination* (MMSE) es el examen más utilizado y tiene una alta sensibilidad y especificidad para diferenciar a un paciente con demencia moderada de otro con nivel cognitivo normal. Requiere poco entrenamiento, se puede realizar en 10 minutos y tiene gran aceptación médica. Si un sujeto presenta un puntaje entre 18 y 26 en esta escala (de un total de 30), se diagnostica como demencia leve, si resulta entre 10 y 18, moderada, y si es menor de 10, la demencia es grave. Se considera que cuando los valores son mayores de 24, el MMSE pierde sensibilidad para diagnosticar demencias leves y se deben utilizar otras pruebas. El MMSE se basa en los dominios de la memoria, la atención, la construcción y la orientación; el MMSE modificado es una versión que incluye la evaluación de la memoria a largo plazo.

La prueba de dibujo de las agujas del reloj evalúa las funciones ejecutivas del lóbulo frontal y las habilidades visuoespaciales. Su realización requiere sólo 10 minutos y también tiene gran aceptación médica. Al igual que el MMSE, es una prueba de baja sensibilidad para el diagnóstico de demencias precoces y leves.

Se han creado diversas pruebas con el objetivo de incrementar la sensibilidad diagnóstica. Algunas de ellas son: *Montreal Cognitive Assessment, DemTect, 7-Minute Screen, General Practitioner Assessment of Cognition* y *Behavioural Neurology Assessment short form*; todas han demostrado mayor precisión que el MMSE para diferenciar entre la demencia y un nivel cognitivo normal, especialmente en los casos más leves. La *General Practitioner Assessment of Cognition* se realiza en 5 a 10 minutos, el resto lleva 10 minutos o más, y sirven para evaluar múltiples dominios cognitivos, por lo que probablemente sean escalas más precisas.

Estas evaluaciones permiten definir si un paciente cumple criterios clínicos para demencia, pero aún hay dificultad para demostrar con certeza el deterioro cognitivo y funcional de los sujetos con demencia leve; algunos individuos sin la enfermedad pueden tener un bajo puntaje en el MMSE y sólo un puntaje menor de 20 es específico para el diagnóstico. Por otro lado, se ha observado que algunos pacientes con demencia pueden tener un resultado mayor de 26 puntos, y que muchas veces el valor varía entre una evaluación y la siguiente. Hay ciertos factores de confusión, como las dificultades en el lenguaje, la edad avanzada y el bajo nivel educativo, que pueden dar falsos positivos; esas mismas dificultades pueden presentarse en la prueba de las agujas del reloj. Ningún examen de evaluación cognitiva breve ha demostrado ser mejor que otro ni permite diferenciar entre subtipos de demencia. Por esa razón, se recomienda repetirlos durante varios meses y así acumular mayores datos para establecer el diagnóstico. Otra dificultad es demostrar el deterioro funcional del paciente, sobre todo, si éste realizaba antes poca actividad.

Una vez establecido el diagnóstico de demencia, se debe determinar la causa a partir de los exámenes clínicos, de laboratorio y por imágenes. Si se tiene en cuenta un diagnóstico de demencia degenerativa es importante descartar un síndrome confusional, que corresponde a un cuadro agudo y reversible caracterizado por disminución de la atención y fluctuación de la conciencia. Este último es una urgencia médica, por lo que se deben evaluar sus causas y realizar el tratamiento correspondiente. El diagnóstico de demencia no debe hacerse mientras el paciente cursa un síndrome confusional.

Los síntomas depresivos pueden generar un cuadro conocido como seudodemencia, y se ha demostrado que síntomas como la ansiedad y la apatía son frecuentes en los pródromos y en el curso de la EA. Se debe interrogar a familiares sobre síntomas vegetativos, como alteraciones del sueño, del apetito y del peso, que pueden orientar al diagnóstico de depresión, la cual debe ser tratada. Contribuye al establecimiento de ese diagnóstico interrogar sobre la presencia de sentimientos de culpa, anhedonia, perspectivas actuales e ideación suicida.

La mayoría de las demencias se diagnostican clínicamente como EA, ya sea que se presente sola o asociada con otras comorbilidades, como enfermedad cerebrovascular, de Parkinson o demencia por cuerpos de Lewy.

El objetivo de los estudios de laboratorio o por imágenes (tomografía computarizada y resonancia magnética) es investigar la presencia de entidades que pueden causar pérdida de memoria, pero que son condiciones tratables, como insuficiencia renal, tumor cerebral, hidrocefalia normotensiva o hematoma subdural; estas causas corresponderían a menos del 1% del total de demencias. En consensos previos se había recomendado que para el diagnóstico y posterior tratamiento de la demencia se debían realizar análisis de sangre completos, de hormona estimulante de la tiroides, calcio sérico, electrolitos, glucosa en ayunas, otros estudios de acuerdo con los antecedentes, exámenes físico y cognitivo, y en caso de considerarlo oportuno, análisis de niveles de vitamina B_{12}, ácido fólico, pesquisa de sífilis y anticuerpos para VIH. Actualmente se recomienda medir la vitamina B_{12} en todo anciano con diagnóstico presuntivo de demencia o deterioro cognitivo. Además, se aconseja la valoración del nivel de folato en glóbulos rojos en los pacientes con antecedentes de dieta inadecuada, enfermedad celíaca u otra circunstancia por la cual el individuo no consuma cereales. Se ha estudiado si es conveniente medir los niveles de homocisteína, ya que es posible que su aumento en sangre sea un factor de riesgo de EA; hasta la fecha no hay estudios que justifiquen esa medición. No se recomienda realizar estudios genéticos, como la búsqueda del gen para la apolipoproteína E.

La tomografía computarizada y la resonancia magnética permiten estudiar con detalle la presencia de atrofia cerebral, sobre todo en el lóbulo temporal medial, la cual aparece precozmente en la EA. Además, mediante estos estudios es posible descartar lesiones quirúrgicas, como tumores, hematomas subdurales e hidrocefalia. En consecuencia, se recomienda efectuarlos para establecer el diagnóstico de demencia y también para excluir la presencia de enfermedad cerebrovascular concomitante.

Técnicas complementarias

Además de las imágenes que permiten estudiar la estructura del cerebro, se pueden utilizar técnicas que permitan observar la función de ese órgano. Entre éstas se encuentran la tomografía por emisión de positrones (PET) con flúor-2-desoxiglucosa, la tomografía computarizada por emisión de fotón simple (SPECT), la resonancia magnética funcional y la espectroscopia por resonancia magnética. Ninguna de ellas se recomienda como estudio de rutina para el diagnóstico de demencia, aunque la PET y la SPECT han demostrado facilitar el diagnóstico de demencia precoz y contribuyen a diferenciar entre una demencia frontotemporal y la EA.

Además de los test cognitivos simples se pueden utilizar pruebas neuropsicológicas, pero como realizarlas en hospitales requiere mucha espera, tampoco son aconsejables

para el diagnóstico de rutina. De todas formas, permiten agregar detalles en un amplio espectro de dominios cognitivos y, si son interpretadas adecuadamente, posibilitan distinguir una demencia leve o incipiente de un deterioro cognitivo leve sin demencia y de un nivel cognitivo normal.

Las pruebas neuropsicológicas tienen mayor sensibilidad que los exámenes cognitivos breves y hay indicios de que permitirían determinar la probabilidad de aparición de demencia en grupos de riesgo; también son útiles para distinguir entre los distintos subtipos de demencia, por lo que resultan más específicas que las evaluaciones cognitivas breves.

La posibilidad de determinar un marcador biológico para la EA, que permita distinguirla de un envejecimiento normal, representaría un gran progreso en el diagnóstico de esta enfermedad. Hay factores genéticos que se presentan invariablemente en la EA de aparición precoz, pero no se encuentran en la mayoría de los casos, que son esporádicos. Los principales marcadores biológicos sobre los que se investiga son los niveles de beta-amiloide en el líquido cefalorraquídeo, proteína tau y fosfo-tau. Los niveles de beta-amiloide reducidos y los de fosfo-tau aumentados son actualmente los biomarcadores químicos más precisos y reproducibles relacionados con la EA de aparición precoz. Estos marcadores podrían ser utilizados para diferenciar entre variantes frontales de EA y demencia frontotemporal.

Cuestiones para investigar

A lo largo del artículo se han puntualizado cuestiones que quedan por investigar en el campo de las demencias; por ejemplo, la falta de métodos empíricos para el diagnóstico. Es decir, que es la observación diaria del deterioro funcional lo que se utiliza para diagnosticar esta enfermedad. Tampoco se sabe cuál de los exámenes cognitivos breves es más preciso. Una posible pregunta es si sería más adecuado para un paciente que visita al médico 2 veces por año, una prueba más corta (prueba de las agujas del reloj) frente a una larga (MMSE) en la consulta inicial. Con respecto a las pruebas auxiliares (neuropsicológicas, imágenes funcionales, marcadores biológicos), no hay estudios en gran escala ni análisis de rentabilidad que justifiquen su uso. Además, para que las pruebas funcionales tengan utilidad diagnóstica requieren operadores expertos.

Lo más importante que queda por resolver tiene que ver con lo que ocurre en la práctica diaria de los médicos de familia, en que menos del 25% de los casos de demencia son diagnosticados y tratados. Las principales dificultades para establecer este diagnóstico son la complejidad del proceso diagnóstico, la falta de conocimiento de las pruebas cognitivas por parte de los médicos en general, el poco tiempo para la consulta y la dedicación que requiere. En consecuencia, es necesario impartir una mayor educación a los médicos sobre la demencia; el objetivo de este artículo es lograr que adopten una metodología diagnóstica de rutina.

Conclusión

El diagnóstico de demencia es clínico, y resulta de la integración entre los antecedentes, el examen físico y las evaluaciones cognitivas. Los exámenes cognitivos breves se deben realizar en cada paciente en quien se desee evaluar demencia. Entre los estudios se recomienda incluir algunas pruebas de laboratorio y neuroimágenes estructurales (tomografía o resonancia). Aunque los avances en las investigaciones sobre PET y la SPECT son acelerados, estas técnicas aún son limitadas para el diagnóstico de demencia; tampoco se recomienda el análisis de marcadores biológicos para el diagnóstico de la enfermedad, aunque prometen ser de utilidad en el futuro. Las pruebas neuropsicológicas son una importante herramienta, pero son caras y de difícil acceso para el médico de familia; de todas formas, no son necesarias para la metodología diagnóstica de rutina de la demencia.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/96413

2 - Impacto de la Depresión Bipolar: Consecuencias del Trastorno y de la Medicación sobre la Calidad de Vida

Michalak E, Murray G, Young A, Lam R

University of British Columbia, British Columbia; Swinburne University of Technology, Melbourne, Canadá

[Burden of Bipolar Depression: Impact of Disorder and Medications on Quality of Life]

CNS Drugs 22(5):389-406, 2008

La calidad de vida de los pacientes con trastorno bipolar es menor que la de la población general. Además se ve más afectada como consecuencia de un episodio depresivo que por un episodio maníaco.

Los episodios recurrentes de depresión y la manifestación de al menos un episodio de manía o de hipomanía caracterizan al trastorno bipolar (TBP). En este tipo de enfermedad psiquiátrica crónica se pueden presentar síntomas de depresión, de hipomanía, de manía o de psicosis, que pueden aparecer simultáneamente o ciclar rápidamente entre uno y otro. Existe una gran variación entre los individuos con respecto a la cantidad y la duración de estos episodios, en cuanto a la gravedad de la sintomatología y con respecto a la recuperación entre los episodios. La depresión es el estado afectivo más frecuente en el TBP, es decir que los pacientes presentan síntomas depresivos, o un episodio depresivo mayor, con más frecuencia que manía o hipomanía.

En estudios sobre el curso longitudinal de la enfermedad se observó que los enfermos con TBP I presentaban síntomas depresivos durante el 30.6% de las semanas, mientras que los síntomas maníacos o hipomaníacos aparecían durante el 9.8% de las semanas; en los pacientes con TBP II se observó depresión en el 51.9% de las semanas y en 1.4% hipomanía. Otro estudio que utilizó el *Institute of Mental Health Life Chart Method* (NIMH-LCM), demostró que los pacientes presentaban tres veces más síntomas depresivos que síntomas maníacos o hipomaníacos.

Debido a esto se puede comprender la morbilidad significativa del trastorno; en 2000, la OMS informó que el TBP era la sexta causa de discapacidad en el mundo entre adultos jóvenes. El TBP I afecta al menos al 1% de la población mundial, por lo que es considerado un problema para la salud pública. Si además se considerara todo el espectro bipolar (TBP I, TBP II, TBP no especificado, ciclotimia), se calcula que la prevalencia sería del 8%.

Se ha estimado que los costos asociados al TBP fueron de 45 000 millones de dólares en Estados Unidos en 1991, de los cuales sólo 7 000 millones fueron destinados al tratamiento y 20 000 millones se perdieron debido a la reducción de productividad de aquellos pacientes con empleo asalariado. El impacto del TBP sobre el paciente y sobre la economía se exacerba, debido a que la enfermedad es mal diagnosticada o directamente no es descubierta, por lo que se incurre en la falta de tratamiento

o en errores en éste, lo que potencia los gastos en salud y extiende los períodos de discapacidad del individuo.

Depresión bipolar

Se han realizado pocas investigaciones sobre depresión en el TBP, aunque ese estado de ánimo sea más prevalerte que la hipomanía o la manía. La morbimortalidad del TBP se debe en gran proporción a la fase depresiva; por ejemplo, se observó que los pacientes que cursan un episodio depresivo o mixto, tienen mayor riesgo de suicidio, de trastorno por pánico o de trastorno psicótico, respecto de los enfermos que presentan un episodio maníaco. Asimismo, con las intervenciones precoces se obtienen menos resultados en la depresión que en la manía. Además, el período de recuperación de un episodio depresivo es más prolongado que en el caso de la manía, con un promedio de 9 semanas frente a 5 semanas, respectivamente. Varios estudios demostraron que los síntomas subsindrómicos de depresión, que son frecuentes en los períodos interepisódicos del TBP, predicen deterioro funcional; esto se observó en un estudio en el que participaron 759 pacientes, en su mayoría con TBP I, en quienes los síntomas depresivos subsindrómicos resultaron predictores de deterioro funcional, principalmente respecto del desempeño laboral, de las actividades del hogar y de las relaciones con los amigos y con la familia.

Respuesta terapéutica en el TBP

Tradicionalmente, se determinó el impacto que genera el TBP a través de la clínica, según la cantidad de recaídas y de internaciones y de acuerdo al grado de reducción de los síntomas, para lo cual se han usado escalas como la *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D) o la *Young Mania Rating Scale* (YMRS). Posteriormente se sugirió la importancia de considerar la recuperación funcional como indicador de respuesta terapéutica, ya que algunos sujetos presentan buena recuperación, aun luego de haber padecido síntomas graves, mientras que otros resultaron con menor funcionalidad y manifestaron poca sintomatología.

Una evaluación completa debe incluir el estudio de varios dominios conductuales, como el social, el laboral y el educacional, además de la capacidad de vivir de forma independiente; la recuperación funcional implica alcanzar la normalidad en esos dominios. La funcionalidad puede medirse con instrumentos breves, administrados por el médico, como la escala *Global Assessment of Functioning* (GAF), que asigna puntajes de 0 a 100. También se utilizan el NIMH-LCM, el *Life Functioning Questionnaire* y la *Longitudinal Interval Follow-up Evaluation-Range of Impaired Function Tool*, que evalúa el área laboral, las relaciones interpersonales, la recreación y la satisfacción en las actividades realizadas.

Investigación sobre calidad de vida

La calidad de vida (CV) se refiere al buen estado del individuo y a la respuesta al tratamiento, y se ha descrito como la percepción individual de la posición frente a la vida, de acuerdo a la cultura y a los valores impuestos en ella, y en relación con las metas y expectativas del individuo; la diferencia de este concepto con el de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), es que esta última se refiere específicamente a aquello que es afectado por la enfermedad.

Comparada con la evaluación de la funcionalidad, la CV se determina de forma subjetiva mediante la utilización de escalas. Los autores destacan que el establecimiento de la CV no reemplaza la evaluación de funcionalidad ni de recuperación; ésta última se define no sólo por la remisión sintomática, sino también por la remisión sindrómica y funcional y por la recuperación de una calidad de vida aceptable.

En resumen, para lograr evaluaciones más completas y centradas en el paciente con TBP, se propone obtener cada vez mayor información sobre el impacto que genera la depresión en el curso de la enfermedad e incrementar los instrumentos que permitan evaluar la respuesta terapéutica.

En este artículo, los investigadores analizaron la información relacionada con el impacto de la depresión bipolar y la medicación sobre la CV.

CV y TBP

Se realizaron cuatro revisiones sobre CV en el TBP. La primera, que incluyó información publicada antes de 1999, sólo incluyó un artículo que estudió la CVRS de pacientes con TBP. En otro análisis se buscaron publicaciones anteriores a 2002 que evaluaran los gastos en salud y la alteración en el desempeño laboral de individuos con esta enfermedad; se seleccionaron 65 artículos a partir de los cuales se concluyó que la CVRS en el TBP es similar a la de los pacientes con depresión unipolar e igual o menor que la de aquellos con otra enfermedad crónica. Estos estudios también mostraron que las intervenciones terapéuticas en el TBP tienen un impacto favorable sobre la CVRS. Otra revisión sobre investigaciones efectuadas hasta 2003, determinó que las intervenciones terapéuticas serían potencialmente favorables para la CVRS, pero destacó que hay poca información sobre las diferencias entre los distintos estabilizadores del ánimo en términos de CV. La cuarta revisión fue realizada por los autores del presente artículo y tuvo en cuenta trabajos publicados antes de 2004. Se incluyeron 28 estudios, algunos de los cuales evaluaban la CV en distintas etapas del TBP, es decir en individuos eutímicos, en maníacos y en depresivos; otros ensayos comparaban el TBP con otros trastornos psiquiátricos y otras enfermedades crónicas no psiquiátricas. Entre los seleccionados, también había estudios que analizaban las propiedades psicométricas de algunos instrumentos utilizados en la evaluación de la CVRS y otros que evaluaban la respuesta terapéutica.

Luego de esas revisiones, se publicó información sobre 2 000 pacientes que participaron del *Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder* (STEP-BD), un estudio multicéntrico, prospectivo, que evaluó la CV según el *Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire* (Q-LES-Q) y el *Medical Outcomes Study* SF-36. El STEP-BD también determinó los posibles factores de confusión, como los demográficos, socioeconómicos, los antecedentes familiares, las comorbilidades psiquiátricas, las características clínicas de la enfermedad (como la edad de aparición), la personalidad, el entorno social y los eventos de impacto desfavorable. Una de las primeras conclusiones fue que los síntomas depresivos se asocian con peor funcionamiento emocional.

Por otra parte, los autores informan que se han realizado investigaciones que compararon la CV de pacientes con TBP, con la de aquellos con otras enfermedades psiquiátricas. Por ejemplo, el *Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study* comparó 136 adultos con TBP (93 con TBP I y 43 con TBP no especificado) con individuos con ansiedad, abuso de sustancias o sin trastorno psiquiátrico. En los pacientes con TBP se observó un deterioro significativamente mayor en varios dominios.

Otro estudio comparó la CV de enfermos internados por depresión bipolar, por depresión unipolar, por esquizofrenia y por otros diagnósticos, a través de la *Lehman Quality of Life Interview* (QOLI) y se encontró peor CV en pacientes con depresión bipolar y unipolar que en aquellos con otros trastornos. En una investigación que comparó individuos con un episodio depresivo mayor unipolar (n = 89) con sujetos con depresión bipolar (n = 25), según la *WHO Quality of Life Scale* (WHOQOL-BREF) que evalúa los dominios físico

y psicológico y las relaciones sociales con el ambiente, se comprobó peor funcionamiento psicológico en pacientes con trastorno bipolar independientemente de la gravedad de los síntomas.

Al comparar la CV de individuos con TBP con la de enfermos con esquizofrenia, se observó peor resultado en esta última debido a cronicidad de los síntomas, al deterioro del cuidado personal, a la disfunción social y laboral y al curso desfavorable. Algunos autores observaron también que las deficiencias neurocognitivas son más notorias en la esquizofrenia.

Un análisis evaluó, por medio del Q-LES-Q y de la WHOQOL-BREF, pacientes con trastorno bipolar en remisión y en profilaxis con litio (n = 50), individuos con esquizofrenia (n = 20) y controles sanos (n = 20). El grupo con TBP mostró mejor CV que el grupo con esquizofrenia en todos los dominios de la Q-LES-Q y buena salud física y psicológica según la WHOQOL-BREF. Sin embargo, en otro estudio se observó que, subjetivamente, la CV era menor en pacientes con TBP que cursaban un episodio depresivo mayor, que en aquellos con esquizofrenia. Esto determinó un resultado opuesto a la evaluación objetiva, que incluye datos sobre antecedentes médicos, conductas de riesgo para la salud, nivel financiero y educativo y funcionamiento social de los enfermos. Debido a esta contrariedad, se discutió la validez de las evaluaciones subjetivas, sobre todo en pacientes con alteraciones afectivas.

Un estudio reciente comparó la satisfacción subjetiva con el funcionamiento objetivo de individuos internados por un episodio de manía (n = 35), por depresión unipolar psicótica (n = 27) y por depresión sin síntomas psicóticos (n = 95). Se analizó la satisfacción con la vida personal (evaluada según la satisfacción laboral, la seguridad económica, la satisfacción en actividades y relaciones sociales, la situación de vivienda y la percepción de la salud mental propia) y la funcionalidad (evaluada objetivamente por medio de la cantidad de reinternaciones, la presencia de enfermedad psiquiátrica, la independencia y las relaciones sociales). Se concluyó que la estimación subjetiva de la satisfacción con la vida no mostraba diferencias significativas entre sujetos con depresión unipolar y pacientes con depresión bipolar (aunque objetivamente, tuvo peores resultados este último grupo). También, se observó que la concordancia entre la evaluación objetiva y la subjetiva, era mayor en los casos de depresión sin síntomas psicóticos que con ellos, lo que demuestra que esta diferencia se acentúa en la medida que aumenta la gravedad del trastorno afectivo. Por lo tanto, comentan los autores, se propuso que, a mayor gravedad la capacidad de introspección se reduce, aumenta la sensibilidad a cambios de la vida cotidiana como consecuencia de la desmoralización o de la vulnerabilidad ante el estrés o por la alteración de las expectativas.

En resumen, se observó que la CV resulta menor en pacientes con TBP que en la población general. Aparentemente, dicho parámetro también es menor en el TBP que en los casos de trastornos de ansiedad y de otras alteraciones del estado de ánimo, pero mayor que en los casos de esquizofrenia. Al comparar el TBP con esta última entidad, se pusieron de manifiesto las dificultades de utilizar evaluaciones tanto objetivas como subjetivas para establecer la CV, por lo que se requiere mayor investigación.

Efectos de la depresión bipolar en la CV

Aunque, como surge a partir de los diferentes estudios, es notoria la prevalencia del estado depresivo en el TBP (particularmente en el TBP II), pocos análisis evaluaron la CV de los pacientes con depresión bipolar. En este sentido, se llevó a cabo una investigación sobre 920 pacientes con TBP I que cursaban un episodio depresivo o que lo habían experimentado en los últimos 60 días y que habían participado de un ensayo previo sobre la eficacia a largo plazo de la lamotrigina y el litio. Se observó un puntaje de la *Short Form-36* (SF-36) mucho menor en todos los dominios, respecto de la población general de los Estados Unidos, principalmente con respecto a salud mental, vitalidad, desempeño social y dominios relacionados con las emociones. Se compararon estos resultados con los de 7 estudios que evaluaron la CVRS de pacientes con depresión unipolar. En los dominios salud general, desempeño social, desempeño físico y desempeño emocional, el puntaje fue mucho menor que en la depresión unipolar; sin embargo, esta última mostró mayor puntaje en el dominio relacionado con el dolor físico. La información disponible sugiere que la CV en el TBP se asocia inversamente con el nivel de depresión, tal como se desprende en un estudio en el que se observó una correlación negativa entre todos los dominios de las subescalas SF-36 y el puntaje en la HAM-D, por lo que la CV se reduce cuando el paciente con TBP está deprimido. A su vez, en un análisis en el que se utilizó la SF-12 y la *EuroQOL Visual Analogue Scale,* se comparó la CV de pacientes con TBP en un episodio maníaco o hipomaníaco (n = 16), depresivo (n = 26), mixto (n = 14) o eutímico (n = 30) y se comprobó que los enfermos con episodios depresivo o mixto tenían peor CVRS para ambas escalas. En una investigación aleatorizada y controlada más reciente sobre 221 pacientes, que utilizó la *EuroQol* completa (la cual incluye la *Visual Analogue* y la *Self-Rated Utility Scale* y aporta información sobre morbilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor, ansiedad y dominios relacionados con la depresión), se observó que el puntaje mayor en ambas escalas se correlacionaba con mayor gravedad del episodio depresivo. Un estudio que utilizó el *Illness Intrusiveness Model*, que permite determinar el impacto de un trastorno y su tratamiento sobre 13 dominios, mostró que el TBP afecta varias áreas de la vida y lo hace en mayor medida si la HAM-D resulta más alta, si el paciente tiene antecedentes de un episodio depresivo reciente o si tiene diagnóstico de TBP II. Otro análisis que evaluó los puntajes según la SF-12 y la GAF de pacientes eutímicos demostró que la cantidad de episodios previos de depresión es un determinante más fuerte de la CVRS que los episodios maníacos. En contraste con esto, en un ensayo con 100 enfermos con TBP durante el período interepisódico, que utilizó la *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia* (SADS) y la Q-LES-Q, no se comprobó que los antecedentes (entre ellos, episodios depresivos o maníacos previos, edad durante el primer episodio, duración de la enfermedad, cantidad de internaciones, edad en la que fue internado por primera vez, cantidad de síntomas durante el primer episodio) eran buenos predictores del puntaje de Q-LES-Q. Por su parte, la subescala SADS predecía un menor puntaje en la Q-LES-Q, aunque sólo en el 13% de la varianza observada.

Otra investigación en una muestra de pacientes eutímicos con TBP evaluó la CVRS según la SF-20 y demostró que en los pacientes con TBP II la CVRS era menor que en aquellos con TBP I, en las áreas de funcionamiento social y de salud mental. En resumen, hay datos que demuestran que los episodios de depresión bipolar se asocian con peor CV que los episodios de depresión unipolar, destacan los expertos.

A pesar de su importancia clínica y en la salud pública, hay varios puntos a resolver sobre la depresión unipolar. Por ejemplo, hay poca información sobre el impacto del tratamiento sobre la CV. En un estudio que evaluó este parámetro luego del tratamiento, se utilizó la SF-36 y otras escalas específicas de depresión, como la *Quality of Life in Depression Scale* (QLDS), en pacientes con TBP I durante un episodio agudo de depresión. Los individuos fueron asignados a recibir olanzapina (6 a 20 mg/día), olanzapina combinada

con fluoxetina (6 a 25mg/día, 12 a 25 mg/día o 12 a 50 mg/día) o placebo, durante 8 semanas. Comparados con el grupo placebo, los enfermos que recibieron olanzapina mostraron una mejoría más notoria según la SF-36 en los dominios de la salud mental, las emociones y la funcionalidad social. El grupo que utilizó la combinación de fármacos tuvo mejor CVRS que el grupo con monoterapia, en 5 de los dominios de la SF-36 (percepción general de la salud, emociones, salud mental, funcionalidad social y vitalidad) y en el puntaje total de la QLDS. Según los autores, el estudio presentó algunas limitaciones, como el corto período de evaluación y la rapidez con que se suspendió la medicación que recibían previamente los pacientes, lo que puede explicar la alta tasa de abandonos (55%). Los resultados de esta investigación son coherentes con los de otra anterior que utilizó la SF-36 y la QLDS para evaluar sujetos eutímicos y deprimidos con TBP I. En este análisis también se demostró que los dominios de la SF-36 de salud mental, emociones y vitalidad y el puntaje total de la QLDS respondían en mayor medida a los cambios en los síntomas depresivos, luego de 8 semanas de tratamiento.

A partir del estudio *BipOLar DEpRession* (BOLDER) se pudo obtener información importante sobre la CV en el TBP. Este análisis multicéntrico, aleatorizado y controlado comparó la monoterapia con quetiapina (en dosis de 600 o de 300 mg/día) frente a placebo a lo largo de 8 semanas, en 542 pacientes con TBP I o con TBP II, con ciclado rápido o sin él, durante un episodio depresivo mayor. Se utilizó el formulario corto de 16 elementos de la Q-LES-Q al inicio, en la semana 4 y en la semana 8, para evaluar la CV. Se observó un incremento de 12 y de 11 puntos en el Q-LES-Q en la semana 8 en los grupos con quetiapina en dosis alta y en dosis baja, respectivamente, frente a un cambio de 7 puntos del grupo con placebo. La mejoría de la CV se correlacionó de manera moderada con el puntaje evaluado por la HAM-D, por la *Montgomery-Asberg Depresión Rating Scale*, por la *Clinical Global Impression* y por la calidad del sueño. La misma escala utilizada en el estudio BOLDER se utilizó para valorar el tratamiento de la distimia con sertralina, con imipramina o con placebo, en un ensayo en el que hubo un cambio de 8 puntos a las 12 semanas con ambos fármacos y un cambio de 4 puntos en el grupo con placebo. En otra investigación sobre el tratamiento de la depresión crónica, ya sea con sertralina o con imipramina, se comprobó una modificación de 9 puntos a las 4 semanas del tratamiento y de 14 puntos luego de 12 semanas. Por lo tanto, el cambio de 12 puntos en el Q-LES-Q observado en el BOLDER es coherente con los observados en estudios previos sobre depresión unipolar, ya que demuestra que la CV de los pacientes con depresión bipolar es sensible a las modificaciones del estado de ánimo.

Con respecto a los síntomas depresivos subsindrómicos de enfermos con TBP, aún faltan datos que permitan determinar si responden al tratamiento; además, no se conoce con certeza cuáles son las mejores estrategias terapéuticas para los síntomas residuales de depresión. Tal como manifiestan los autores, la fase depresiva del TBP es difícil de tratar y muchos médicos deciden no medicar a los pacientes con síntomas residuales de depresión debido al incremento del riesgo de inversión a la manía o de aceleración del ciclado.

Otras investigaciones que incluyeron individuos con manía y con episodio mixtos, pusieron de manifiesto la relación entre los síntomas depresivos y la CV. Por ejemplo, en un estudio, 336 pacientes con TBP I que presentaron un episodio maníaco o uno mixto fueron asignados a recibir una combinación de olanzapina y litio o valproato o a recibir un estabilizador del estado de ánimo y placebo. Se evaluó la CV según la QOLI durante 6 semanas de tratamiento. Los participantes tratados con olanzapina y un estabilizador del estado de ánimo mostraron una mejoría más notoria en la YMRS y en la HAM-D y en 5 de los 9 dominios de la CV evaluados según la QOLI (actividades diarias, contacto familiar, relaciones sociales, forma en la que viven y satisfacción con su vida en general). En cambio, en los pacientes asignados a recibir litio o valproato como monoterapia se observó un resultado desfavorable en 6 de los 9 dominios. Los cambios en el puntaje de QOLI tuvieron mayor correlación con los cambios valorados con la HAM-D (síntomas depresivos), que con aquellos estimados con la YMRS (síntomas maníacos). Mientras que 8 de los 9 dominios evaluados en la QOLI se correlacionaron significativamente con el puntaje de la HAM-D, sólo 2 dominios se asociaron con el puntaje en la YMRS, por lo que se concluyó que los tratamientos que actúan sobre los síntomas depresivos, generan mayor impacto en la CV de los pacientes. En resumen, la información disponible sugiere una correlación sustancial entre los episodios de depresión bipolar y la CV, la cual influye sobre la respuesta terapéutica del TBP.

Discusión

Esta revisión tiene varias limitaciones y demuestra que varios interrogantes respecto de la CV en la depresión bipolar quedan por resolver. La CV es una medida adicional de la respuesta terapéutica en salud mental, por lo tanto puede utilizarse en el TBP. Se observó que la CV se altera en el TBP, al compararla con la población general. Además, los antecedentes de depresión bipolar son determinantes de la CV luego del tratamiento. Por último, hay que tener en cuenta que los pacientes que fueron tratados por algún episodio depresivo permanecen con síntomas residuales, los cuales también son fuertes determinantes de la CV. Además, esta última determina si un individuo cumplirá o no un tratamiento.

Los autores interrogaron a sujetos con TBP, quienes informaron cómo la enfermedad influyó en su CV, lo que incluyó dificultades en la educación, en alcanzar independencia financiera y en el establecimiento de relaciones tanto sociales como íntimas saludables. Para algunos pacientes, con buen funcionamiento a pesar del diagnóstico de TBP, la enfermedad les abrió nuevas oportunidades en términos laborales y sociales, pero que de todos modos, les llevó varios años lograr insertarse normalmente en el medio. Varios de los entrevistados describieron una serie de factores que influyeron sobre su CV, entre ellos, los efectos adversos de la medicación, la ocupación, la educación, el rendimiento físico, el ambiente, los cuidados en salud, las actividades de ocio, la rutina y la sexualidad. Otros factores como la independencia, el estigma, la identidad y la espiritualidad, que en general no se evalúan en la CV, generan un impacto importante en los individuos con TBP.

Cuando se evalúa la respuesta terapéutica, el análisis de las escalas de la CV puede aportar mayor información que las medidas tradicionales y la valoración propia del paciente es fundamental para determinar dicha respuesta. La estimación de la CV aporta información diferente de la obtenida a partir de análisis de funcionamiento psicosocial, ya que éste tiene en cuenta menos dominios relacionados con el estado de los enfermos y, en general, es objetivo en lugar de subjetivo.

Futuras investigaciones

En años venideros podría compararse el impacto sobre la CV, del TBP I frente al TBP II. Los pacientes con TBP I son internados con episodios de manía aguda y presentan síntomas psicóticos. En cambio, el TBP II es primariamente depresivo, en el que ocasionalmente ocurren episodios depresivos mayores y raramente hipomanías o episodios mixtos. El estudio BOLDER no demostró un efecto significativo de la quetiapina sobre la CV en el tratamiento de la depresión en pacientes con TBP II; sin embargo, dicho análisis resultó

incompleto. Por lo tanto, opinan los autores, son necesarias nuevas investigaciones bien diseñadas sobre la respuesta a las intervenciones farmacológicas, que utilicen medidas tanto objetivas como subjetivas que permitan evaluar la respuesta al tratamiento del TBP II. También queda pendiente una comparación entre indicadores subjetivos y objetivos, para la evaluación de la CV en el TBP.

Aparentemente, los síntomas depresivos, ya sea subsindrómicos o como parte de un episodio, son los principales determinantes de la CV subjetiva en el TBP. La mayor parte del tiempo, los pacientes se encuentran con ánimo deprimido y, si están hipomaníacos, en general no lo reconocen como una alteración. Por lo tanto, desde una perspectiva subjetiva de la CV, el manejo de la depresión es prioritario. La manía, en cambio, es un estado alterado que se controla con psicofármacos y deja poco impacto sobre la CV subjetiva evaluada. Podría decirse a partir de esto, que dicho impacto debería valorarse por medio de análisis objetivos, como por ejemplo, a partir de las relaciones que establece el individuo y su desempeño laboral.

Es necesario, además, confeccionar modelos de CV en el TBP que resulten más completos; en este trastorno, a diferencia de la esquizofrenia, los modelos sobre la CV se centran en la enfermedad y no hay esquemas que examinen variables psicológicas, como la personalidad, el estilo de afrontamiento y el estilo cognitivo. Además, en las diferentes investigaciones no se tuvo en cuenta el impacto de las alteraciones cognitivas sobre la capacidad de percepción de la CV propia. Como en otras enfermedades con componentes depresivos, los análisis de pacientes con TBP se encuentran sesgados por la alteración en el procesamiento de la información negativa, combinada con la alteración de la interpretación de resultados optimistas.

Es necesaria mayor información sobre las intervenciones psicosociales para la depresión bipolar y para los síntomas depresivos residuales y sobre las intervenciones no farmacológicas en el tratamiento de este tipo de depresión. Queda por averiguar si la funcionalidad es un factor que impacta sobre la CV percibida. Recuperar la CV puede formar parte de una respuesta terapéutica favorable para pacientes con trastorno bipolar, en mayor medida que la remisión de los episodios afectivos o que la recuperación funcional.

Asimismo, los expertos destacan que debe prestarse mayor atención a la relación temporal entre los síntomas de depresión bipolar y el deterioro de la CV, ya que no queda claro si los síntomas depresivos determinan una CV disminuida o son consecuencia de ella. También hay que investigar la relación entre factores neurobiológicos y la CV. Algunos que podrían influenciar son: polimorfismos genéticos, anormalidades estructurales (lesiones en la sustancia blanca), función del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal y la función neurocognitiva. Se ha observado que la función del eje es anormal en el TBP y esto persiste cuando los pacientes están eutímicos; en este estado también permanece el deterioro cognitivo. Ambos factores, a su vez, contribuyen al deterioro de la CV en el TBP.

Tampoco se ha desarrollado una escala específica de CV en el TBP. Las escalas de CV en sujetos con depresión unipolar, como la QLDS, o en individuos con enfermedades psiquiátricas sin especificar, como la Q-LES-Q, se superpondrían con una escala específica para el TBP. Sin embargo, algunos síntomas de esta entidad, como la prodigalidad, la hipersexualidad y las relaciones interpersonales, cuando están en fase maníaca o depresiva, tienen impacto en la CV y no son evaluados en las escalas que normalmente se utilizan. Los autores consideran que para crear una escala específica, es fundamental la opinión de personas con la enfermedad; a partir de ese concepto, se formuló la *Quality of Life in Bipolar Disorder*.

Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Conclusiones

La evaluación de la CV en pacientes con TBP resulta complicada, pero es necesaria su consideración. La dificultad del análisis de esta alteración radica en la heterogeneidad que caracteriza a la enfermedad, ya sea entre distintos individuos como en una misma persona. Esta revisión destaca los interrogantes más importantes surgidos al hacer hincapié en la fase depresiva de la enfermedad. Sin duda, en el futuro se realizarán mayores avances en las investigaciones sobre esta área.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/97452

3 - Las Reacciones Faciales ante los Estímulos Emocionales y su Relación con el Contagio Emocional en Pacientes Esquizofrénicos

Falkenberg I, Bartels M, Wild B

University of Tübingen, Tübingen, Alemania

[Keep Smiling! Facial Reactions to Emotional Stimuli and their Relationship to Emotional Contagion in Patient with Schizophrenia]

European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience
258(4):245-253, Jun 2008

Los pacientes esquizofrénicos tienen capacidades emocionales que pueden estimularse mediante entrenamiento en habilidades sociales, entre otras estrategias.

La esquizofrenia se asocia con alteraciones del procesamiento y la experiencia emocional que pueden manifestarse por la presencia de aplanamiento afectivo, entre otros síntomas. Esto ocasiona dificultades para la interpretación de las emociones y las expresiones faciales ajenas. Además, los pacientes presentan una expresión facial de las emociones significativamente reducida en comparación con lo observado en individuos sanos. Lo mismo sucede con el patrón de comunicación no verbal. Se sugirió que los individuos esquizofrénicos presentan una disminución de la capacidad para expresar emociones faciales positivas como la sonrisa. Esto dificulta la interpretación de la experiencia emocional del paciente, inclusive por parte del terapeuta.

La capacidad para transmitir un determinado estado anímico y de empatía con las demás personas se denomina "contagio emocional". El proceso de contagio emocional comienza con la percepción de la expresión facial y del lenguaje corporal del otro. Esta percepción es seguida por la imitación y la sincronización de los movimientos con el objeto observado. La imitación no necesariamente debe ser notoria, a veces sólo se detecta mediante un electromiograma. La retroalimentación aferente proveniente de la mímica influye sobre la experiencia emocional propia y la percepción de las emociones ajenas. Por último, el observador se "contamina" con la emoción percibida. Entonces, el contagio emocional incluye cuatro etapas: percepción, imitación,

retroalimentación y emoción. La percepción de las expresiones faciales de emoción se asocia con la activación de las mismas regiones cerebrales involucradas en la experimentación de dichas emociones. Es probable que la capacidad para captar y transmitir emociones dependa del funcionamiento de las neuronas en espejo. Se plantea una relación entre la dificultad de interacción social de los pacientes y la incapacidad para contagiar sus propias emociones y captar las emociones ajenas. Se sugiere que la región medial basotemporal modula los movimientos faciales. En coincidencia, el lóbulo temporal es la región cerebral en la que se hallaron alteraciones más sistemáticamente en pacientes esquizofrénicos, quienes por lo general presentan una falta de reacción facial espontánea.

El objetivo del presente estudio fue comparar las características de la transición desde la percepción de un estímulo emocional hasta su imitación entre los pacientes esquizofrénicos y los sujetos sanos. Los autores propusieron que los primeros presentarían dificultades para el reconocimiento de las emociones. También se propuso que los pacientes esquizofrénicos serían menos susceptibles al contagio emocional en comparación con los sujetos sanos. Por último, los autores sugirieron que las reacciones faciales de los pacientes ante los estímulos resultarían inapropiadas.

Pacientes y métodos

Participaron 17 pacientes esquizofrénicos hospitalizados y 17 individuos sanos que conformaron el grupo de referencia. No se verificaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos respecto de la edad y el sexo. Todos los participantes eran diestros y tenían una agudeza visual dentro de los límites normales. Se observó una diferencia significativa entre los grupos en cuanto al nivel educativo, que fue superior entre los sujetos sanos. No obstante, el reconocimiento de las emociones y las reacciones faciales no se relacionó con el nivel educativo. Todos los enfermos recibían tratamiento con antipsicóticos típicos o atípicos. Los pacientes fueron evaluados mediante la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) y la *Abnormal Involuntary Movement Scale* (AIMS). Ninguno presentaba síntomas extrapiramidales.

Para evaluar el proceso de contagio emocional se escogieron fotografías de rostros emocionalmente expresivos. Los pacientes debían imitar la expresión observada y, en una segunda instancia, formar una expresión que no coincidiera con la presentada en la fotografía. Los estímulos se presentaron en forma computarizada y consistieron en un total de 18 fotografías de caras de hombres y mujeres con expresiones faciales de alegría, tristeza o neutras. Las fotografías fueron procesadas con el fin de eliminar estímulos adicionales como el cabello o el cuerpo de los personajes. Además, a cada lado del rostro se agregó una flecha para indicar la dirección en la cual los participantes debían mover sus labios.

Los participantes debían contemplar cada imagen y mover las comisuras labiales hacia la dirección indicada por las flechas de cada fotografía lo más rápido posible. Al medir el tiempo de reacción se observó que ambos grupos tardaban más en iniciar los movimientos si las flechas apuntaban hacia arriba y no coincidían con lo expresado por el rostro fotografiado. Además, todos los participantes presentaron dificultades para mover las comisuras labiales hacia abajo aunque la expresión del rostro de la fotografía fuese neutra. Es decir, las expresiones neutras también contenían información emocional. Se emplearon diferentes cuestionarios como el *Eysenck Personality Inventory* (EPI), la *Emotional Contagion Scale*, el *D2-test of Attention* y la *Emotion Recognition Test* (*EMO-Test*). Esta última prueba se aplicó para evaluar la capacidad para reconocer las expresiones faciales.

Resultados

Según los resultados del EPI, los pacientes presentaron un puntaje correspondiente a la extraversión inferior en comparación con los sujetos sanos. El *D2-test of Attention* indicó una diferencia significativa entre ambos grupos respecto de la cantidad de símbolos procesados y el nivel de concentración. No hubo diferencias significativas entre los grupos en lo que se refiere a la susceptibilidad al contagio emocional en general, de la alegría y la tristeza. Los pacientes presentaron una menor susceptibilidad en comparación con los sujetos sanos respecto de las emociones de amor. En cambio, la susceptibilidad ante las emociones de enojo fue superior en comparación con el grupo de referencia. Acorde con los resultados de la PANSS, los sujetos estaban en remisión parcial. La *EMO-Test* indicó que los pacientes presentaban dificultades para el procesamiento de expresiones faciales de enojo.

En cuanto a la prueba computarizada, los enfermos iniciaron los movimientos labiales más lentamente en comparación con los sujetos sanos. Luego de un análisis exhaustivo, se verificó que los participantes no se concentraron exclusivamente en las flechas agregadas a las fotografías y efectuaron cada prueba acorde con las instrucciones brindadas. Ambos grupos presentaron un efecto de aceleración del tiempo de reacción ante fotografías de rostros sonrientes combinados con flechas apuntadas hacia arriba (condición *HAP-up*). Al presentarse una condición discordante conformada por una expresión facial de tristeza y flechas apuntadas hacia arriba (condición *SAD-up*), los resultados fueron diferentes. En este caso, se observó un efecto de aceleración entre los pacientes y un efecto de desaceleración entre los sujetos sanos.

La aceleración y desaceleración no se correlacionaron con los resultados de los cuestionarios o con el nivel de concentración. Es decir, la disminución de la aceleración no indicó una falta de concentración. Las diferencias entre los grupos respecto del tiempo requerido para iniciar los movimientos labiales tampoco pudo atribuirse a la medicación. Sólo se observó una correlación significativa entre la aceleración y el puntaje de la PANSS. Es decir, los pacientes con puntajes más elevados presentaron una reacción de aceleración más acentuada ante los estímulos *SAD-up*. En cambio, el puntaje más elevado se asoció con un efecto de aceleración menos acentuado ante estímulos *SAD-down*. Entonces, a medida que aumentó el nivel sintomático se incrementó el tiempo requerido para dirigir las comisuras labiales hacia abajo.

Discusión

Para esclarecer si los pacientes podían reconocer las emociones faciales pero tenían dificultades para clasificarlas correctamente se empleó la *EMO-Test*. Los resultados indicaron la ausencia de trastornos a la hora de clasificar las emociones correctamente tanto en los pacientes como en los sujetos sanos. No obstante, los primeros presentaron dificultades significativas para reconocer las emociones negativas. Dichas dificultades no se correlacionaron con el nivel de atención.

No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos respecto de la susceptibilidad ante el contagio emocional en general. Sin embargo, los pacientes fueron significativamente menos susceptibles ante emociones de amor y significativamente más susceptibles ante emociones de temor y enojo. Además, presentaron un puntaje de extraversión significativamente inferior en comparación con el grupo de referencia. El aplanamiento afectivo aparente no implica una afección de la experiencia

emocional subjetiva. Sin embargo, la disminución de la extraversión se asocia con una expresión menos abierta de las emociones. El aumento de la susceptibilidad ante el enojo y su reconocimiento inadecuado podrían explicar la irritabilidad y las reacciones emocionales inoportunas observadas en los pacientes esquizofrénicos.

Al evaluar la cascada de contagio emocional se observó que los pacientes presentaban una tendencia a reaccionar positivamente aunque el estímulo se correspondiera con una expresión de tristeza. De acuerdo con lo hallado en estudios anteriores, los pacientes esquizofrénicos generalmente presentan dificultades para reconocer y considerar las emociones negativas como tales. Según Schneider, esto expresa una falta de empatía. Se propuso una disociación entre las expresiones espontánea y forzada de las emociones. Acorde con esta teoría, los pacientes expresan afectos negativos con mayor frecuencia pero sólo de manera espontánea.

En el presente estudio se evaluaron las reacciones faciales espontáneas y forzadas o discordantes. Los resultados indicaron un déficit en ambas condiciones ante la presentación de expresiones faciales de tristeza. No fue posible diferenciar entre las expresiones espontáneas y las expresiones forzadas. Los resultados representan la parte automática e inconsciente del proceso de contagio emocional combinada con una dificultad para el reconocimiento de las emociones negativas. La tendencia a responder con expresiones faciales positivas ante la percepción de emociones negativas puede ser una estrategia para contrarrestar la incertidumbre acerca del contenido real de la expresión observada. Este resultado coincide con la correlación positiva hallada entre el puntaje de la PANSS y la reacción de aceleración en la condición *SAD-up* y la reacción de desaceleración en la condición *SAD-down*. De todos modos, la gravedad de los síntomas también influye sobre la reacción ante los estímulos emocionales. En consecuencia, un nivel mayor de sintomatología se corresponderá con una frecuencia más elevada de reacciones positivas y una frecuencia menor de reacciones negativas ante estímulos de tristeza.

Las emociones positivas son experimentadas más frecuentemente y facilitan la comunicación. Es posible que esto motive a los pacientes a responder con emociones positivas. Más aun, se sugirió que la tendencia de los pacientes a responder positivamente obedece a un intento de evitar la interacción social y protegerse ante estímulos molestos o confusos. La dificultad de interacción social que presentan los pacientes esquizofrénicos puede tener diferentes causas. La disminución de la capacidad para reconocer y clasificar emociones puede resultar molesta y afectar el modo de reacción. A esto se suma el déficit de expresión facial que impide la comunicación y puede generar reacciones negativas en el otro. De todos modos, los pacientes tienen capacidades emocionales que pueden estimularse mediante el entrenamiento en habilidades sociales. Es decir, la menor expresividad no debe interpretarse como una disminución de la emotividad.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/99981

Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

4 - Influencia de la Depresión Mayor, el Genotipo 5HTTLPR, el Suicidio y los Antidepresivos sobre el Volumen Talámico

Young K, Bonkale W, German D y colaboradores

Texas A&M Health Science Center, Temple; University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, EE.UU.

[Major Depression, 5HTTLPR Genotype, Suicide and Antidepressant Influences on Thalamic Volume]

British Journal of Psychiatry 192(4):285-289, Abr 2008

Las variaciones de la región promotora del gen que codifica al transportador de serotonina están involucradas en las características del temperamento y en la vulnerabilidad ante la aparición . de enfermedades mentales.

El transportador de serotonina (SERT) es fundamental para la modulación de la neurotransmisión serotoninérgica. Con frecuencia se observan variaciones en la región promotora del gen que lo codifica (5HTTLPR). Estas variaciones dan origen a los alelos corto (SERT-s) y largo (SERT-l) y están involucradas en las características del temperamento y en la vulnerabilidad ante la aparición de enfermedades mentales. Por ejemplo, se halló una asociación entre el alelo SERT-s y el aumento de la incidencia de depresión y trastornos por estrés postraumático. Si bien se sugirió que los sujetos homocigotos para el alelo SERT-s (SERT-ss) presentan niveles inferiores del transportador, la expresión del SERT no se relacionaría con el genotipo 5HTTLPR.

Según estudios recientes, la presencia del alelo SERT-s se asocia con una disminución del volumen de la corteza cingulada anterior y de la amígdala y con un aumento de la cantidad de neuronas y del volumen del núcleo pulvinar del tálamo. Estas estructuras forman parte del sistema límbico. El agrandamiento del núcleo pulvinar podría asociarse con una acentuación de la respuesta emocional ante los estímulos del entorno, una disfunción límbica y un déficit anatómico. En el presente estudio se evaluó el papel del genotipo 5HTTLPR y otros factores sobre el volumen del tálamo. El propósito fue valorar si el genotipo SERT-ss se asocia con un aumento del volumen pulvinar o del tálamo en su totalidad.

Métodos

Se emplearon 54 cortes de tejido talámico perteneciente a individuos sanos y pacientes que habían sufrido depresión, trastorno bipolar o esquizofrenia durante su vida. Cada muestra fue rotulada según la edad, el sexo y el intervalo transcurrido desde la muerte de cada individuo. La mayoría de los pacientes había recibido tratamiento con antidepresivos. Cada tálamo fue seccionado de manera seriada y procesado para su observación microscópica. Por último, se definieron los límites y se estimaron los volúmenes talámicos.

El genotipo 5HTTLPR se evaluó mediante la técnica de reacción en cadena de polimerasa en una muestra de ADN obtenida de tejido de cerebelo. Dada la heterogeneidad de la población, los datos se estudiaron mediante un análisis de covarianza. Con el propósito de valorar el efecto de las enfermedades psiquiátricas sobre el tálamo, se efectuó un análisis de covarianza limitado al grupo de pacientes. Por último, las muestras fueron clasificadas según el genotipo SERT-ss, SERT-sl o SERT-ll.

Resultados

El genotipo SERT-ss se observó en 14 participantes y el genotipo SERT-ll, en 16. No se hallaron diferencias significativas entre los participantes con diferente genotipo

respecto de la edad, el sexo, el antecedente de suicidio, el diagnóstico y el consumo de alcohol u otras sustancias. Al analizar las muestras de tálamo se verificaron efectos de covarianza para el genotipo SERT, el diagnóstico, la edad y el sexo. Los individuos con genotipo SERT-ss presentaron un agrandamiento talámico del 11% en comparación con los sujetos con el genotipo SERT-sl/ll. Además, los pacientes con trastorno depresivo mayor presentaron un agrandamiento talámico del 12% en comparación con el grupo de referencia. El antecedente de suicidio se asoció con un agrandamiento del volumen talámico del 8%. En cambio, el tratamiento antidepresivo se asoció con una disminución del volumen talámico del 18%. El efecto de los antidepresivos fue más notorio entre los pacientes esquizofrénicos. Todas las covariables mencionadas fueron predictores significativos e independientes del volumen talámico total. Al considerar el cerebro en su totalidad se observó que el genotipo SERT-ss y el diagnóstico de depresión tuvieron un efecto selectivo sobre el tálamo. El agrandamiento talámico solamente tuvo lugar en los individuos con el genotipo SERT-ss en comparación con los sujetos con alelos SERT-ll o SERT-sl. No se observaron diferencias significativas en términos de volumen talámico entre estos dos últimos genotipos.

Según los resultados de estudios anteriores efectuados en las muestras de tejido utilizadas en el presente trabajo, el trastorno depresivo mayor se asocia con un agrandamiento significativo del tálamo límbico. Además, el genotipo SERT-ss se asoció con un aumento del volumen del núcleo pulvinar. En este estudio se observó una asociación entre el trastorno depresivo mayor y el agrandamiento del volumen talámico total. Lo mismo se verificó al considerar el genotipo SERT-ss. Al comparar los resultados de ambos trabajos, los autores concluyeron que el 26% del agrandamiento talámico total asociado con el diagnóstico de depresión mayor tiene lugar en el tálamo límbico. Además, el 57% del agrandamiento total asociado con la presencia del genotipo SERT-ss tiene lugar en el núcleo pulvinar. Se concluyó que la mayor proporción de agrandamiento talámico asociado con el genotipo SERT-ss tiene lugar en el núcleo pulvinar. En cambio, una proporción relativamente elevada del agrandamiento talámico asociado con la presencia de trastorno depresivo mayor se ubica por fuera de las regiones del tálamo límbico y el núcleo pulvinar.

Discusión

De acuerdo con los resultados del presente estudio, el volumen talámico total se encuentra influenciado por el genotipo SERT-ss y el trastorno depresivo mayor. Cada factor dio cuenta de un 11% del agrandamiento talámico. Dicho agrandamiento no guardaría relación con el volumen cerebral total. Es posible que el volumen y la cantidad de neuronas del núcleo pulvinar y del tálamo límbico se encuentren aumentados en los sujetos con genotipo SERT-ss o con trastorno depresivo mayor, respectivamente.

El 57% del agrandamiento talámico asociado con el genotipo SERT-ss tiene lugar principalmente en el núcleo pulvinar, que representa un 30% del volumen talámico total. No obstante, dicho aumento también se verificó en el tálamo límbico, aunque en menor medida. Se concluye entonces que el 83% del agrandamiento talámico asociado con la presencia del genotipo SERT-ss tiene lugar en las regiones talámicas mencionadas. Dichas regiones contienen altas cantidades de fibras serotoninérgicas que incluyen transportadores SERT. Esta densidad elevada brindaría el sustrato para la aparición de alteraciones anatómicas y funcionales asociadas con el genotipo 5HTTLPR. Además, el SERT es fundamental para la formación del tálamo y la corteza cerebral durante el desarrollo. En coincidencia, en estudios efectuados en modelos con animales se observó que la ausencia de alelos SERT se asocia con una alteración de la conectividad talamocortical. Son necesarios estudios adicionales para esclarecer el papel del genotipo 5HTTLPR sobre el desarrollo talámico.

El genotipo 5HTTLPR se asocia con cambios anatómicos que pueden contribuir a la susceptibilidad genética ante la aparición de trastornos psiquiátricos. Desde el punto de vista funcional, el núcleo pulvinar se encarga del procesamiento y la transmisión de la información sobre las amenazas provenientes del entorno hacia el sistema límbico. Entre las estructuras límbicas relacionadas con el tálamo se incluye la corteza cingulada anterior. Al facilitar la actividad de la corteza cingulada anterior y otras regiones límbicas, el agrandamiento talámico podría contribuir a la aparición de síntomas conductuales relacionados con la depresión y otros trastornos. Es decir, el aumento del volumen talámico podría ser responsable del incremento de la conectividad funcional.

Los cambios de la anatomía talámica podrían contribuir a la disminución de la sustancia gris de la amígdala y la corteza cingulada observada en individuos con genotipo SERT-ss. Dichos cambios pueden constituir blancos anatómicos para el tratamiento quirúrgico. Por ejemplo, se postula la utilidad de la estimulación cerebral profunda para disminuir las aferencias talámicas hacia la corteza cingulada anterior. Es decir, el genotipo 5HTTLPR influye sobre la cinética del SERT y afecta la neurotransmisión serotoninérgica y la conducta. Además, las alteraciones anatómicas relacionadas con el genotipo 5HTTLPR serían importantes respecto de las manifestaciones psiquiátricas relacionadas con la depresión y otros cuadros.

El trastorno depresivo mayor se asocia con un aumento del volumen talámico total. En pacientes con trastornos psiquiátricos se halló una asociación entre el aumento del volumen talámico y la muerte por suicidio. Es posible que el estrés y los antecedentes traumáticos potencien los efectos del genotipo 5HTTLPR sobre la neurotransmisión serotoninérgica durante el crecimiento. Esto resultaría en una exacerbación del agrandamiento talámico. Entonces, la interacción gen-entorno tendría como sustrato anatómico al aumento del volumen talámico. Para finalizar, se observó una asociación entre el antecedente de tratamiento antidepresivo y la disminución del volumen talámico. Esto podría deberse a la reversión del agrandamiento talámico debida al efecto de los antidepresivos sobre el sistema serotoninérgico. Son necesarios estudios adicionales para obtener conclusiones definitivas al respecto.

Conclusión

El sistema serotoninérgico se asociaría con un fenotipo estructural cerebral que favorece la aparición de depresión, suicidio y otros síntomas. Dicho fenotipo estructural incluye la hipertrofia talámica observada en presencia del genotipo SERT-ss. En cambio, el antecedente de tratamiento con antidepresivos se asociaría con una disminución del volumen talámico. Por último, la hipertrofia talámica y la afección de la función talamocortical representarían un rasgo de vulnerabilidad ante el estrés.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/100005

5 - Tratamiento de la Dependencia de Alcohol en Pacientes con Trastorno Depresivo Mayor. Predictores del Resultado del Tratamiento con Memantina y Escitalopram

Muhonen L, Lahti J, Alho H y colaboradores

Helsinki City Health Care Center; University of Helsinki, Helsinki, Finlandia

[Treatment of Alcohol Dependence in Patients with Co-Morbid Major Depressive Disorder-Predictors for the Outcomes with Memantine and Escitalopram Medication]

Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy
3(20)Oct 2008

El escitalopram y la memantina son drogas útiles para el tratamiento de los pacientes que presentan dependencia de alcohol en comorbilidad con trastorno depresivo mayor.

La comorbilidad entre el alcoholismo y la depresión es frecuente y difícil de tratar. Según lo informado en estudios anteriores, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son útiles en caso de dependencia de alcohol. No obstante, la información al respecto es heterogénea y en algunos trabajos se halló que la administración de ISRS no presenta ventajas frente al placebo. De todas formas, en general los resultados del tratamiento con ISRS en caso de comorbilidad entre depresión mayor y alcoholismo son positivos.

El escitalopram es el ISRS más selectivo y se emplea frecuentemente para el tratamiento de los sujetos con depresión. Según lo informado en una revisión reciente, su eficacia en caso de depresión grave es elevada en comparación con el resto de los antidepresivos. Sin embargo, no existen estudios sobre el empleo de escitalopram en pacientes con depresión combinada con dependencia de alcohol.

La memantina es un inhibidor no competitivo del receptor ionotrópico N-metil-D-aspartato (NMDA) aprobado para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a grave. Esta droga inhibe el aumento de la concentración de receptores NMDA inducido por etanol. En estudios efectuados recientemente se halló que la memantina puede disminuir el deseo de ingesta de alcohol en bebedores moderados en abstinencia y en pacientes en recuperación. En cambio, en alcohólicos no depresivos no se observó reducción del consumo.

De acuerdo con los resultados de una investigación reciente, la memantina produce un efecto similar al del escitalopram en caso de depresión en comorbilidad con dependencia de alcohol. Se sugiere que la memantina sería útil para disminuir el deseo de consumo y la ingesta de alcohol en pacientes alcohólicos depresivos.

Así, el objetivo del presente estudio fue comparar los efectos de la memantina y del escitalopram sobre el consumo de alcohol en pacientes alcohólicos en comorbilidad con depresión mayor.

Pacientes y métodos

Participaron 58 pacientes ambulatorios de 26 a 65 años que recibían tratamiento debido a la presencia de trastornos por consumo de alcohol. Todos presentaban dependencia de alcohol y reunían los criterios para el diagnóstico de depresión mayor incluidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, texto revisado (DSM-IV-TR). La gravedad de la depresión se evaluó mediante el *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II). La entrevista inicial se efectuó con la *Structured Clinical Interview for DSM-IV* (SCID). Si bien la abstinencia no fue un requisito para participar del estudio, los pacientes fueron estimulados para dejar de consumir alcohol. Todos ellos eran caucásicos y el 55% era de sexo masculino. No se observaron diferencias entre el grupo tratado con memantina y el que recibió escitalopram respecto de las características demográficas y clínicas. El 43.6% y el 42.5% de los participantes tratados con memantina o escitalopram, respectivamente, refirieron consumo de alcohol durante el estudio.

Durante el período de detección sistemática, los individuos completaron la *Obsessive-Compulsive Drinking Scale* (OCDS) y el *Alcohol Use Disorders Test* (AUDIT). Para explorar el consumo de alcohol durante el estudio se solicitó a los pacientes la elaboración de un registro diario. La distribución de los participantes para recibir memantina o escitalopram fue aleatoria. La dosis final de ambas drogas fue de 20 mg/día y se alcanzó paulatinamente. El período de estudio abarcó 26 semanas.

Se efectuaron análisis de laboratorio al inicio del estudio y transcurridas 4, 12 y 26 semanas con el propósito de verificar la seguridad del tratamiento.

Resultados

El 27.5% de los integrantes de cada grupo interrumpió el estudio antes de las 26 semanas. No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos respecto de los antecedentes de consumo de alcohol y del resultado inicial del AUDIT. Se observó una disminución sustancial del puntaje de esta prueba en los dos grupos, durante el transcurso del estudio. La frecuencia de consumo de alcohol también se redujo de manera significativa ($p < 0.0001$). La cantidad de días de abstinencia por semana fue elevada para ambos grupos. No se observaron interacciones importantes entre el tiempo transcurrido y el tratamiento administrado. Tampoco se hallaron diferencias sustanciales entre los grupos respecto del nivel de ingesta de alcohol. Al finalizar el estudio, el 68.9% y el 62.1%, respectivamente, de los pacientes tratados con memantina o escitalopram refirieron una disminución de la ingesta de alcohol.

En cuanto al deseo de consumo, el puntaje de la OCDS disminuyó de manera significativa en ambos grupos ($p < 0.0001$). Los niveles de enzimas hepáticas fueron normales en todos los casos, sin cambios importantes ni diferencias al respecto entre los grupos. Tampoco se verificaron discrepancias entre los grupos en cuanto a la aparición de eventos adversos. La probabilidad de completar el tratamiento fue superior entre los pacientes que estaban en abstinencia al iniciar el estudio en comparación con aquellos que refirieron ingesta de alcohol ($p = 0.011$). Si bien dicha relación se verificó en ambos grupos, sólo resultó significativa entre los individuos tratados con memantina ($p = 0.007$).

De acuerdo con el resultado de un análisis de regresión lineal múltiple, la edad de inicio de la depresión se asoció con un cambio menor del puntaje de la OCDS entre los pacientes tratados con escitalopram, resultado que no se verificó en el grupo que recibió memantina. Respecto del cambio del puntaje del AUDIT, no se observó asociación alguna con la edad de inicio de la depresión. La edad de comienzo de ingesta excesiva de alcohol no se relacionó con el cambio del puntaje de los parámetros mencionados.

Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

Discusión

De acuerdo con los resultados del presente estudio, la memantina y el escitalopram provocaron una disminución del deseo de consumo y de la ingesta de alcohol. En ambos casos, el cumplimiento del tratamiento fue adecuado. No se hallaron diferencias entre ambos grupos respecto del deseo de consumo de alcohol, los pensamientos obsesivos acerca de dicho consumo, la ingesta compulsiva o no compulsiva de alcohol y el mantenimiento y la duración de la abstinencia. Los resultados coinciden con lo informado en un estudio anterior.

Respecto de los factores predictivos del resultado terapéutico, la abstinencia de alcohol al inicio de la investigación predijo la continuidad del tratamiento, especialmente en el grupo que recibió memantina. En cambio, los pacientes que refirieron consumo de alcohol al inicio del tratamiento tuvieron más probabilidades de abandonar el estudio. A menor edad de inicio de la depresión, el resultado del tratamiento con escitalopram fue más desfavorable. No se verificó lo mismo en el grupo tratado con memantina.

Entre las limitaciones de la presente investigación, los autores destacan la ausencia de un grupo de referencia asignado a placebo. Dado que las recuperaciones espontáneas e intermitentes son frecuentes en los pacientes alcohólicos, no fue posible determinar con exactitud el efecto del tratamiento farmacológico. Además, fueron pocos los participantes del estudio.

A pesar de lo antedicho, los resultados permiten sugerir que la memantina es de utilidad para el tratamiento de los pacientes alcohólicos que presentan depresión comórbida. Son necesarios estudios adicionales al respecto.

Conclusión

El tratamiento con memantina o escitalopram es igualmente útil en pacientes con alcoholismo y depresión comórbida.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/100986

6 - Eficacia y Aceptabilidad Comparativa de 12 Antidepresivos de Nueva Generación: Metanálisis de Múltiples Tratamientos

Cipriani A, Furukawa T, Barbui C y colaboradores

University of Verona, Verona, Italia; Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japón

[Comparative Efficacy and Acceptability of 12 New-Generation Antidepressants: A Multiple-Treatments Meta-Analysis]

Lancet Ene 2009

En términos de eficacia y aceptabilidad, la sertralina y el escitalopram presentan ventajas con respecto al resto de los antidepresivos de segunda generación.

Si bien durante los últimos años surgieron nuevas drogas para el tratamiento de la depresión, las ventajas de su introducción en términos de eficacia y aceptabilidad aún no son claras. Más aun, en muchos casos estos fármacos tienen una estructura química similar a la de otros existentes y no representan un avance terapéutico verdadero. En el presente artículo se informan los datos obtenidos en estudios controlados y aleatorizados sobre la eficacia y aceptabilidad de 12 antidepresivos de nueva generación para el tratamiento de la fase aguda del trastorno depresivo mayor. La información disponible se obtuvo mediante comparaciones directas e indirectas efectuadas en un mismo estudio o según los resultados de diferentes ensayos de comparación de los antidepresivos frente a un mismo agente, respectivamente. La integración de la información mencionada se llevó a cabo mediante un abordaje metanalítico. El objetivo del presente estudio fue brindar información de utilidad para aplicar a la hora de tomar decisiones terapéuticas.

Métodos

Se incluyeron los datos obtenidos en estudios controlados y aleatorizados sobre el empleo de antidepresivos de nueva generación como monoterapia en pacientes que cursaban la etapa aguda de un trastorno depresivo mayor. Dicha etapa se correspondió con las primeras 8 semanas de tratamiento. Los criterios principales de valoración de la eficacia y la aceptabilidad fueron la respuesta y el abandono del tratamiento, respectivamente. La respuesta se definió según el resultado de la *Hamilton Depression Rating Scale* (HAMD), la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) o la *Clinical Global Impression* (CGI). La aceptabilidad se evaluó según la cantidad de pacientes que abandonaron el tratamiento durante las primeras 8 semanas.

Para efectuar el presente análisis se valoró la validez interna y externa de la información y la adecuación de la comparación de las dosis empleadas en los diferentes estudios. Debido a la ausencia de información clara respecto de la equivalencia de dosis entre los antidepresivos de nueva generación, los autores aplicaron una versión modificada de una clasificación publicada con anterioridad. El propósito de dicha aplicación fue detectar inequidades de dosis que pudiesen afectar la eficacia comparativa de los antidepresivos. Las drogas evaluadas fueron bupropion, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnaciprán, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina y venlafaxina.

Resultados

Se evaluaron 117 estudios efectuados entre 1991 y 2007. El 63% se había llevado a cabo en Europa y América del Norte. El total de pacientes distribuidos aleatoriamente para recibir uno de los antidepresivos considerados fue 25 928. La mayoría eran del sexo femenino. Los análisis de eficacia y aceptabilidad incluyeron 24 595 y 24 693 individuos, respectivamente. La duración promedio de los estudios fue de 8.1 semanas y la media de participantes por grupo, 109.8. Los trabajos incluyeron 2, 3 o más grupos de comparación. Sólo 14 estudios tuvieron una duración mayor de 12 semanas. Un total de 53 ensayos incluyeron sujetos de hasta 65 años. Además, 87 trabajos se efectuaron en pacientes ambulatorios y 7 fueron realizados en el ámbito de la atención primaria.

De acuerdo con los resultados de las comparaciones directas efectuadas, el escitalopram fue superior frente al citalopram, este último superó a la paroxetina y la reboxetina, la mirtazapina fue superior frente a la fluoxetina y la venlafaxina, la sertralina superó a la fluoxetina y la venlafaxina superó a la fluoxetina y la fluvoxamina. En términos de abandono del tratamiento, la fluoxetina fue mejor tolerada que la reboxetina y el citalopram superó a la sertralina. Si bien la heterogeneidad entre los estudios fue moderada, la cantidad de trabajos incluidos en cada comparación fue escasa y no permitió obtener conclusiones definitivas.

El metanálisis efectuado indicó que el escitalopram, la mirtazapina, la sertralina y la venlafaxina fueron significativamente más eficaces que la duloxetina, la fluvoxamina, la paroxetina y la reboxetina. Más aun, esta última resultó sustancialmente menos eficaz que todos los demás antidepresivos. En cuanto a la aceptabilidad del tratamiento, el escitalopram y la sertralina fueron mejor tolerados que la duloxetina y la paroxetina. Asimismo, la fluvoxamina fue menos tolerada que el citalopram, el escitalopram y la sertralina y la venlafaxina fue menos tolerada que el escitalopram. La tolerabilidad de la reboxetina fue inferior frente a la del bupropion, el citalopram, el escitalopram, la fluoxetina y la sertralina, entre otros antidepresivos. Por último, el escitalopram y la sertralina fueron mejor tolerados que la duloxetina, la fluvoxamina, la paroxetina y la reboxetina.

La eficacia de la mirtazapina, el escitalopram, la venlafaxina y la sertralina fue mayor en comparación con la de la fluoxetina. A su vez, esta última fue más eficaz y mejor aceptada que la reboxetina.

A partir de los resultados obtenidos, se elaboró una clasificación de los antidepresivos evaluados. La mirtazapina, el escitalopram, la venlafaxina y la sertralina se incluyeron entre los tratamientos más eficaces. No obstante, el escitalopram, la sertralina, el bupropion y el citalopram fueron los antidepresivos mejor tolerados.

Discusión

De acuerdo con los resultados del presente análisis, la mirtazapina, el escitalopram, la venlafaxina y la sertralina fueron más eficaces que la duloxetina, la fluoxetina, la fluvoxamina, la paroxetina y la reboxetina. En cuanto a la aceptabilidad, el escitalopram, la sertralina, el bupropion y el citalopram superaron al resto de los antidepresivos. Es decir, una eficacia superior no implica una mayor aceptabilidad. De acuerdo con los datos obtenidos en términos de eficacia y aceptabilidad, los autores sugieren que el escitalopram y la sertralina son los antidepresivos más adecuados para comenzar un tratamiento en caso de depresión mayor moderada a grave.

Las drogas menos eficaces y aceptadas fueron la reboxetina, la fluvoxamina, la paroxetina y la duloxetina. Además, la reboxetina fue el antidepresivo menos tolerado de los 12 agentes analizados. Los autores concluyen que la reboxetina no debería emplearse como primera opción de tratamiento en pacientes con diagnóstico de depresión mayor.

Debe considerarse que los resultados verificados sólo pueden aplicarse a la fase de tratamiento agudo de los pacientes con depresión mayor. La evaluación de la eficacia de la terapia más allá del período agudo puede resultar en diferencias no detectadas. La validez de los hallazgos obtenidos se vio limitada por la escasez de información sobre los métodos de aleatorización incluida en los estudios. No obstante, todos los ensayos empleados para realizar el presente metanálisis tenían características similares. Debe mencionarse la posibilidad de un sesgo de patrocinio, ya que la mayoría de las investigaciones incluidas fueron llevadas a cabo por las compañías que comercializaban las drogas evaluadas. Es decir, los entes patrocinadores de los estudios tenían intereses comerciales que pudieron afectar los resultados obtenidos, por lo que este detalle debe tenerse en cuenta al momento de evaluarlos.

Los hallazgos permiten sugerir que la sertralina es superior en comparación con otras drogas de primera generación en términos de eficacia y aceptabilidad. Por lo tanto, puede emplearse como comparador activo en estudios de fase III. Esto aumentaría la aplicabilidad de los resultados obtenidos y permitiría mostrar la necesidad de crear antidepresivos nuevos que tengan un nivel superior de eficacia o aceptabilidad frente a las drogas disponibles. De este modo, se desalentaría la elaboración de fármacos similares a los existentes que sólo aumentan el costo de los tratamientos sin brindar un beneficio adicional a los pacientes.

Conclusión

La sertralina y el escitalopram presentan ventajas frente al resto de los antidepresivos de segunda generación en términos de eficacia y aceptabilidad.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/102757

7 - Evolución de la Depresión en la Edad Avanzada en Atención Primaria: Estudio de Cohorte Longitudinal con Tres Años de Seguimiento

Licht-Strunk E, Van Marwijk H, Beekman A y colaboradores

VU University Medical Centre, Amsterdam, Países Bajos

[Outcome of Depression in Later Life in Primary Care: Longitudinal Cohort Study with Three Years' Follow-Up]

BMJ 338(7692)Feb 2009

La identificación de los pacientes con depresión y riesgo elevado de evolución desfavorable en el nivel de atención primaria puede resultar beneficiosa en términos terapéuticos y pronósticos.

La depresión es un trastorno frecuente e incapacitante que afecta el desempeño cotidiano y el bienestar de los pacientes. Sus consecuencias son especialmente negativas durante el envejecimiento debido a que influye sobre el inicio y el pronóstico de los trastornos cardiovasculares y la diabetes, entre otros trastornos. Desafortunadamente, a medida que avanza la edad se observa una disminución de la frecuencia de diagnóstico y tratamiento adecuado de los sujetos con depresión. Resulta importante identificar a los pacientes con depresión con un riesgo elevado de presentar una evolución desfavorable. En el presente estudio se evaluó a un grupo de individuos mayores con depresión en el ámbito de la atención primaria durante un período de 3 años. El objetivo fue estudiar la duración de los episodios depresivos, la probabilidad de recuperación a medida que transcurre el tiempo y los factores que permiten predecir el pronóstico.

Pacientes y métodos

Participaron pacientes de 55 años o más que eran tratados en el nivel de atención primaria. Para seleccionar a los participantes con depresión se empleó la *Geriatric Depression Scale*, independientemente del motivo de consulta. Luego, los pacientes seleccionados fueron entrevistados para evaluar el diagnóstico de depresión de acuerdo con los criterios incluidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). Los participantes fueron evaluados cada 6 meses durante un lapso de 3 años. La gravedad de la depresión se valoró mediante la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS). Los posibles predictores de depresión se evaluaron al inicio del estudio y durante el período de seguimiento. Entre los parámetros valorados se incluyeron las características sociodemográficas, las comorbilidades somáticas y los

tratamientos recibidos. Para evaluar el deterioro cognitivo se aplicó la *Mini-Mental State Examination* (MMSE). La ansiedad comórbida se evaluó mediante un cuestionario diseñado para su aplicación en el ámbito de la atención primaria. Respecto de la depresión, se evaluó la edad de inicio del primer episodio, los antecedentes familiares y la cantidad de episodios depresivos anteriores. Por último, se llevó a cabo una evaluación anual del estado físico de los pacientes.

Resultados

Participaron 243 pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor. No obstante, sólo el 75% de los participantes completó 4 o más de las 7 evaluaciones de seguimiento. Aquellos que no lo hicieron eran mayores y tenían un nivel educativo más bajo en comparación con los pacientes que completaron la mayoría de las evaluaciones de seguimiento. El período medio transcurrido hasta la recuperación del cuadro depresivo fue 19.3 meses. El 35.1%, 60.4% y 68.1% de los pacientes se había recuperado luego de 1, 2 o 3 años, respectivamente. Se halló una asociación entre la evolución desfavorable y la mayor gravedad del cuadro depresivo al inicio del estudio, el antecedente familiar de depresión y el menor funcionamiento físico.

Al comienzo del estudio, el 31% y el 9% de los participantes, respectivamente, tomaba antidepresivos o había sido derivado para recibir tratamiento con un especialista en salud mental. Los pacientes que recibían tratamiento tenían una depresión más grave al inicio del estudio. No obstante, no se observó una asociación entre la administración de un tratamiento o la derivación a un especialista y la recuperación. No se verificaron cambios al evaluar el desempeño cognitivo durante los 3 años de seguimiento. Tampoco se comprobó una diferencia de desempeño cognitivo entre los pacientes que se recuperaron y los que no lograron la recuperación. La prevalencia de enfermedades crónicas fue superior entre los pacientes depresivos y aumentó a medida que transcurrió el tiempo. Además, se observó una afectación del desempeño cotidiano en caso de depresión. En cambio, los sujetos que se recuperaron no presentaron cambios en su desempeño cotidiano. Por último, en la mayoría de los casos, los pacientes recibieron tratamiento en el ámbito de la atención primaria.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, la presencia de depresión se asocia con un pronóstico desfavorable en pacientes mayores de 55 años evaluados en el ámbito de la atención primaria. La duración media de un episodio de depresión mayor fue de 18 meses. En una revisión sistemática se informó que el pronóstico de los pacientes depresivos hospitalizados que cursan las últimas etapas de la vida es desfavorable y sólo del 13% al 18% se recupera luego de un año de seguimiento. En cambio, en el presente estudio se observó la recuperación luego de un año de seguimiento en el 35% de los participantes. Es posible que la diferencia mencionada se relacione con la presencia de limitaciones funcionales en caso de hospitalización. Estas también fueron un predictor de evolución desfavorable en el presente estudio. Asimismo, se sugiere que el pronóstico desfavorable observado entre los pacientes de edad avanzada con diagnóstico de depresión se debería a que su tratamiento es inadecuado.

La evolución desfavorable se relacionó con la gravedad de la depresión, el antecedente familiar de depresión y el deterioro funcional. Este hallazgo coincide con lo informado en estudios anteriores. La evaluación de los factores mencionados es simple y permite decidir la intensidad del tratamiento a aplicar. Además, se observó que el deterioro funcional aumenta a medida que la depresión se cronifica. Es decir, la depresión crónica es una entidad incapacitante. Son necesarios estudios adicionales para obtener conclusiones definitivas al respecto.

Los resultados obtenidos no permiten afirmar la existencia de una asociación entre la depresión y el deterioro cognitivo. La información disponible al respecto es heterogénea. Tampoco se observó una asociación entre el tratamiento y el pronóstico de los pacientes con depresión. No obstante, debe tenerse en cuenta que los sujetos que recibieron tratamiento fueron aquellos con cuadros depresivos más graves al inicio del estudio. Es probable que el pronóstico de la depresión en pacientes de edad avanzada sea multifactorial. En consecuencia, resulta inadecuado arrojar conclusiones definitivas acerca de la relación causal entre determinados factores y el pronóstico de los sujetos con depresión que transitan las últimas etapas de la vida.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores mencionan que la selección de los participantes entre los pacientes que concurrían a la consulta de manera independiente podría resultar en la inclusión de individuos más sanos. Además, la evaluación de los sujetos cada 6 meses podría favorecer la sobrestimación de la duración de la depresión debido a la posibilidad de recuperación antes del cumplimiento de dicho intervalo. Por último, el tratamiento de la depresión se evaluó según lo referido por los participantes. Esto podría resultar en una subestimación de la frecuencia de tratamiento.

Conclusión

El pronóstico de los sujetos que cursan las últimas etapas de la vida y presentan depresión es desfavorable en el ámbito de la atención primaria. Esto se debería al tratamiento inadecuado. En coincidencia, la mayoría de estos pacientes no recibe tratamiento alguno para resolver el cuadro depresivo. La identificación de los individuos con depresión y riesgo elevado de evolución desfavorable puede resultar beneficiosa en términos terapéuticos y pronósticos. Entre los factores pronósticos de importancia se incluye la gravedad de la depresión, el antecedente familiar de depresión y el deterioro funcional. Son necesarios estudios adicionales para obtener conclusiones definitivas.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103314

8 - Eficacia del Topiramato en Bulimia Nerviosa y Trastorno por Atracones: Revisión Sistemática

Arbaizar A, Gómez-Acebo I, Llorca J

Hospital de Laredo, Laredo, España

[Efficacy of Topiramate in Bulimia Nervosa and Binge-Eating Disorder: A Systematic Review]

General Hospital Psychiatry 30(5):471-475, Sep 2008

En la actualidad, los pacientes con bulimia nerviosa y trastorno por atracones son tratados mediante estrategias farmacológicas y no farmacológicas, que en algunos casos no resultan eficaces.

El topiramato es una droga cuyo mecanismo de acción involucra la inhibición de los canales de sodio y calcio dependientes de voltaje y la activación de los receptores para el ácido gamma-aminobutírico tipo A (GABA-A), entre

otros. Su empleo es recomendado en caso de convulsiones tónico-clónicas y como agente preventivo en pacientes migrañosos, entre otras indicaciones. Según lo informado, el topiramato es útil para el tratamiento de sujetos que presentan conductas adictivas. También se señaló que la droga es eficaz para disminuir el apetito y el peso corporal. Además, sería un agente útil para el tratamiento de los pacientes con bulimia nerviosa o trastorno por atracones debido a su efecto sobre los receptores glutamatérgicos AMPA/kainato.

En la actualidad los pacientes con bulimia nerviosa y trastorno por atracones son tratados mediante estrategias farmacológicas y no farmacológicas que en algunos casos no resultan eficaces ni permiten lograr la remisión completa. Aparentemente, los fármacos que resultan efectivos para disminuir los atracones no son de utilidad para reducir el peso corporal y viceversa. No obstante, existen fármacos nuevos como el topiramato que permitirían disminuir la frecuencia de los atracones y controlar el peso corporal. Aún no existe un consenso sobre los tratamientos de primera línea para los sujetos con trastornos de la alimentación y obesidad. El objetivo del presente estudio fue evaluar los datos obtenidos en estudios aleatorizados y controlados, sobre la eficacia del topiramato para el tratamiento de los pacientes con bulimia nerviosa o trastorno por atracones.

Métodos

Se llevó a cabo una búsqueda en la base de datos Medline con el objetivo de seleccionar estudios clínicos controlados sobre la eficacia del topiramato en caso de bulimia nerviosa o trastorno por atracones. Se evaluó la cantidad de pacientes incluida en cada grupo, la duración del seguimiento, el abandono del tratamiento y la dosis de topiramato, entre otros parámetros. Los parámetros de evaluación psicológica empleados en los estudios fueron la *Clinical Global Impression-Severity Scale* (CGI-S) y las escalas *Hamilton* para evaluar depresión y ansiedad (HAMD y HAMA, respectivamente). Los parámetros principales de eficacia del tratamiento fueron los cambios en el número de atracones por semana, la cantidad de días por semana durante los cuales los pacientes presentaron atracones y en el peso corporal.

Resultados

Se seleccionaron 5 estudios controlados con placebo sobre el empleo de topiramato en pacientes con trastornos de la alimentación asociados con obesidad. En 2 trabajos se evaluaron 129 sujetos con bulimia nerviosa durante un período de seguimiento de 10 semanas. En uno de los estudios, los pacientes tenían 30 años aproximadamente y fueron distribuidos aleatoriamente para recibir 25 a 400 mg/día de topiramato o placebo. Luego de 10 semanas de seguimiento se observó una disminución de los tres parámetros de eficacia en los pacientes tratados con topiramato en comparación con los que recibieron placebo. El segundo estudio fue efectuado en sujetos con bulimia nerviosa de una edad promedio de 21 años. Se conformaron dos grupos de 30 individuos para administrar topiramato o placebo. El tratamiento con topiramato resultó en una disminución de la cantidad de atracones y del peso corporal en comparación con la administración de placebo. Entre los efectos adversos asociados con el tratamiento con topiramato informados en ambos estudios se incluyeron la fatiga, las parestesias, las náuseas, la constipación y las cefaleas.

Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

Los 3 estudios sobre el tratamiento con topiramato en caso de trastorno por atracones fueron efectuados en un total de 528 pacientes. El primer trabajo incluyó 61 pacientes con una media de edad de 41 años que recibieron 50 a 600 mg/día de topiramato o placebo. Luego de 14 semanas de seguimiento, el tratamiento con topiramato se asoció con una disminución superior de la cantidad de atracones y del peso corporal en comparación con la administración de placebo. El estudio de mayor magnitud incluyó 394 sujetos de 45 años en promedio que fueron distribuidos al azar para recibir topiramato o placebo. Luego de 16 semanas de seguimiento, la administración de topiramato provocó una disminución de la cantidad de atracones en comparación con placebo. Por último, se incluyó un estudio efectuado en 73 pacientes con trastorno por atracones que recibieron topiramato o placebo y fueron evaluados durante 21 semanas. La disminución ponderal asociada al tratamiento con topiramato resultó significativa en comparación con lo observado al administrar placebo. Si bien la cantidad de atracones también disminuyó en mayor medida al administrar topiramato, la diferencia frente al placebo fue superior en términos de disminución ponderal. Entre los eventos adversos referidos por los pacientes tratados con topiramato se incluyeron parestesias, infecciones del tracto respiratorio superior, afectación del sentido del gusto y dificultad para la concentración.

Discusión

De acuerdo con los resultados del presente estudio, la administración de topiramato resulta útil para disminuir la cantidad de atracones y el peso corporal en caso de bulimia nerviosa o trastorno por atracones. Como ya se mencionó, el mecanismo de acción que resulta en la utilidad de esta droga en caso de trastornos de la alimentación se relaciona con el incremento de la actividad gabaérgica, el bloqueo de la neurotransmisión glutamatérgica y la inhibición de los canales de calcio y sodio dependientes de voltaje. En estudios efectuados en animales se informó que los agonistas de dichos receptores inducen el aumento de la ingesta de alimentos. También se halló que la estimulación de los receptores AMPA/kainato favorece la ingesta. Los datos obtenidos no permiten sugerir la existencia de una relación clara entre la dosis de topiramato y su eficacia. No obstante, no existen investigaciones específicas al respecto. Entre las limitaciones de los estudios se menciona la inclusión de una cantidad escasa de participantes en la mayoría de los casos. Esto condiciona los resultados obtenidos a los del estudio efectuado en casi 400 individuos. En segundo lugar, hasta un 47% y 44%, respectivamente, de los pacientes que recibieron topiramato o placebo abandonaron el tratamiento. Sin embargo, no se observaron diferencias al respecto entre los grupos topiramato o placebo. Por último, los autores destacan que el período de seguimiento fue breve. Si bien existen estudios abiertos que indican que el topiramato es efectivo a largo plazo, son necesarios ensayos adicionales de larga duración para confirmar dicho hallazgo y evaluar cuál es la dosis más efectiva de topiramato en caso de bulimia nerviosa o trastorno por atracones.

Conclusión

El topiramato es de utilidad para el tratamiento a corto plazo de los pacientes con bulimia nerviosa o trastorno por atracones ya que provoca una disminución de la cantidad de atracones y del peso corporal.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103323

Aviso

Novedades seleccionadas

9 - Importancia de la Evaluación del Sueño en Pacientes Bipolares

Plante D, Winkelman J

American Journal of Psychiatry 165(7):830-843, Jul 2008

Existe una asociación entre los desórdenes del sueño y los trastornos del estado de ánimo. En coincidencia, el insomnio y la hipersomnia se encuentran entre los criterios diagnósticos de episodio depresivo mayor incluidos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR). Si bien el estudio de los trastornos del sueño en caso de trastorno bipolar es limitado, el reconocimiento de su importancia es creciente, especialmente en lo referente a los episodios maníacos. Esta observación coincide con lo informado por Kraepelin hace casi un siglo. Los avances en la comprensión de la biología de la regulación del sueño y su relación con el trastorno bipolar son progresivos. En la actualidad se acepta que el ritmo sueño-vigilia resulta de mecanismos circadianos y homeostáticos que modulan el inicio y el mantenimiento del sueño. Esto es especialmente importante al considerar que los pacientes bipolares presentan una afectación del sueño y de los ritmos circadianos.

El objetivo del presente artículo fue evaluar los desórdenes del ciclo sueño-vigilia presentes durante los diferentes estados que cursan los pacientes bipolares. Debe tenerse en cuenta que no se conocen los factores responsables de los desórdenes del sueño asociados con el trastorno bipolar. Esto se debe a que tanto la alteración del ritmo circadiano como la afectación de la homeostasis del sueño pueden ser los responsables en última instancia. Por último se evaluaron diferentes estrategias para mantener una calidad y cantidad de sueño adecuadas en los sujetos con trastorno bipolar.

La manía se caracteriza por una disminución de la necesidad de sueño, entre otros síntomas. De hecho, la reducción de la necesidad de sueño es uno de los criterios para diagnosticar manía que resulta útil a la hora de efectuar un diagnóstico diferencial con otros trastornos psiquiátricos. Según lo informado en el *National Comorbidity Survey*, la euforia, la grandiosidad y la capacidad de mantener la energía en ausencia de sueño son características de una gran proporción de sujetos con trastorno bipolar tipo I. Si bien el mantenimiento de la energía en ausencia de sueño es característico de la manía, estos pacientes necesitan dormir para funcionar en la vida. En otro estudio se informó que en algunos casos los sujetos maníacos llegan a dormir muy poco y esto pone en riesgo la vida. Este hallazgo también se verificó en animales que murieron debido a la privación total prolongada del sueño. Lo antedicho permite sugerir que a pesar de la disminución del requerimiento de sueño, los pacientes maníacos tienen la necesidad fisiológica de dormir. La disminución de la cantidad de sueño en caso de manía fue evaluada mediante estudios polisomnográficos efectuados en pacientes no medicados. Como resultado se verificó una disminución del tiempo total de sueño, un aumento de los despertares y una reduccción de la latencia hasta la aparición del sueño de movimientos oculares rápidos (REM). Debe considerarse que la hiperactividad diurna de los pacientes maníacos puede afectar los parámetros polisomnográficos, lo cual impide conocer la causa real de las alteraciones halladas mediante la polisomnografía.

Los episodios maníacos pueden ser desencadenados por diferentes factores asociados con la disminución del sueño como el abuso de drogas y el período posparto. No obstante, no queda claro si la disminución del sueño es una causa o un síntoma prodrómico de manía. En algunos casos, los síntomas maníacos pueden provocar conductas que llevan a la disminución del sueño. También se informó que la privación del sueño (PS) favorece el viraje maníaco. Desafortunadamente, la mayoría de los estudios sobre las consecuencias de la PS no fueron diseñados para detectar la aparición de manía. De acuerdo con una investigación diseñada con dicho fin, el riesgo de manía o hipomanía asociado con la PS es de 12% y 7%, respectivamente. En otro estudio se informó que la privación total de sueño efectuada con fines terapéuticos en caso de depresión bipolar se asoció con viraje hipomaníaco o maníaco en el 5.8% y 4.9% de los casos, respectivamente. El tratamiento de los pacientes que habían virado hacia la manía o la hipomanía incluyó la administración de benzodiazepinas, estabilizadores del estado de ánimo o antipsicóticos. Se postula que la PS en pacientes bipolares eutímicos tendría consecuencias más graves en comparación con lo observado en caso de depresión bipolar. Según lo informado en otro estudio, la PS es la vía final común de diferentes factores que desencadenan la manía. Es decir, podría considerarse como causa y consecuencia de la manía. Debe tenerse en cuenta que los trastornos primarios del sueño que resultan en una privación funcional, como se observa en caso de apnea del sueño, también pueden desencadenar manía en pacientes bipolares.

El tiempo total de sueño sería un factor predictor importante de episodios maníacos futuros. Los estudios longitudinales sobre la relación entre el sueño y el estado de ánimo en caso de bipolaridad son escasos. De acuerdo con lo informado, la mayoría de los pacientes bipolares hospitalizados experimenta una o más noches consecutivas de PS cada vez que viran desde un episodio depresivo a uno maníaco. Además, la mayor duración del sueño puede ser útil para predecir la disminución de la probabilidad de manía al día siguiente. Del mismo modo, se informó una correlación significativa entre la reducción de la cantidad de sueño y la aparición de síntomas maníacos o hipomaníacos. En otro estudio se halló que el aumento de la actividad motora y de la energía de los pacientes es un marcador de inicio de los síntomas maníacos. También se verificó una disminución de la necesidad de sueño en sujetos tratados con olanzapina o litio antes de la aparición de una recaída maníaca. En un estudio retrospectivo se advirtió que la afectación del sueño es el síntoma prodrómico más frecuente de manía. La educación del paciente respecto de este síntoma prodrómico es de utilidad terapéutica. También debe tenerse en cuenta que la afectación del ritmo social es frecuente durante el pródromo maníaco, aunque no es posible plantear una relación causal entre dicha afectación, los desórdenes del sueño y la manía.

El tiempo total de sueño puede considerarse un marcador de respuesta terapéutica durante los episodios maníacos. Según los resultados de un estudio, el aumento del tiempo total de sueño se asocia con una respuesta terapéutica más adecuada en caso de manía. También se halló una correlación significativa entre la duración del sueño y el nivel de colaboración e irritabilidad evaluado mediante la *Nurses' Observation Scale for Inpatient Evaluation*. Es decir, la mejoría del sueño puede predecir la evolución favorable de los pacientes. Aún no se demostró la existencia de una relación causal entre ambos parámetros. Sin embargo, el empleo de drogas destinadas a mejorar el sueño en individuos con manía es frecuente y en muchos casos resulta útil para mejorar el cuadro maníaco. Entre las drogas empleadas durante los episodios maníacos se incluyen las benzodiazepinas y los antipsicóticos. A propósito, se informó que la administración de antipsicóticos atípicos como la olanzapina, la quetiapina y

la ziprasidona a individuos sanos aumenta el tiempo total de sueño. También se destaca la utilidad de la melatonina y de las estrategias conductuales para mejorar el sueño en caso de manía. En resumen, los desórdenes del sueño serían un desencadenante de los episodios de manía. Asimismo, la mejoría del sueño en caso de manía sería un objetivo terapéutico de utilidad, y el mantenimiento de un nivel de sueño adecuado contribuiría a la prevención de las recaídas. No obstante, la información al respecto es limitada.

En general, las alteraciones del sueño verificadas en estudios efectuados en pacientes con depresión bipolar son similares a las halladas en caso de depresión monopolar. No obstante, se sugiere que los sujetos bipolares presentan una frecuencia superior de despertares tempranos y una cantidad total de sueño REM más elevada en comparación con los pacientes con depresión monopolar. También se sugirió que la hipersomnia está más asociada con la depresión bipolar que con la depresión monopolar.

La PS puede tener un efecto antidepresivo. No obstante, el interés por dicha estrategia es escaso debido a que la recuperación del sueño se asocia con recaídas y la existencia de alternativas terapéuticas. De todas formas, los hallazgos sobre la relación entre el sueño y la depresión bipolar resultan interesantes. Por ejemplo, se sugiere que los pacientes con depresión bipolar responderían mejor ante la PS en comparación con los sujetos con depresión monopolar. También se halló que el sustrato neurobiológico de la depresión bipolar puede cambiar durante el curso de la enfermedad. Esto facilitaría el tratamiento de los pacientes que cursan una fase depresiva mediante la PS. De todos modos, la utilidad de esta última como monoterapia es limitada debido a la elevada incidencia de recaídas una vez que se interrumpe. Según lo informado, el litio favorecería la respuesta a la PS. Dicha respuesta se relacionaría además con las características del gen del transportador de serotonina. El manejo del sistema circadiano también se empleó para mantener el efecto antidepresivo de la PS en pacientes bipolares. Además se postuló que los factores genéticos confieren vulnerabilidad para la aparición de depresión bipolar. Las recaídas depresivas y la respuesta a la PS y al tratamiento con litio se asociaron con polimorfismos de los genes relacionados con el sistema circadiano. El litio interactuaría con el sistema circadiano mediante la enzima glucógeno sintetasa quinasa 3 beta (GSK-3-beta). Asimismo, se propone que la falta de sincronización entre el reloj circadiano interno y el medio ambiente relacionada con polimorfismos genéticos aumenta el riesgo de depresión bipolar. Son necesarios estudios adicionales al respecto. A pesar de la existencia de información sobre su utilidad, la PS se considera una estrategia terapéutica nueva para los pacientes con depresión bipolar. Esto resulta coherente debido a que los estudios al respecto son limitados. De todos modos, el interés sobre el papel terapéutico de la PS en caso de depresión bipolar es creciente.

Los síntomas subclínicos interepisódicos son frecuentes en los sujetos bipolares. En consecuencia, pueden observarse desórdenes del sueño en pacientes bipolares eutímicos. La cantidad de estudios al respecto es limitada. En un estudio efectuado mediante polisomnografía, los pacientes bipolares en remisión no presentaron diferencias significativas frente a los individuos sanos con excepción de una cantidad levemente superior de despertares. También se informó un aumento de la densidad y del porcentaje de sueño REM en pacientes bipolares en remisión en comparación con los individuos sanos. Los pacientes bipolares en remisión también presentarían un aumento de la latencia y duración del sueño y de la variabilidad del patrón de sueño. Por último, se informó que el 70% de los pacientes bipolares eutímicos presenta una afectación significativa caracterizada por la disminución de la eficiencia del sueño y del nivel de actividad diurna y el aumento de la ansiedad y de las creencias disfuncionales respecto del sueño en comparación con los individuos no bipolares con insomnio. Si bien la cantidad de estudios es limitada y los resultados son heterogéneos, puede sugerirse que los pacientes bipolares eutímicos presentan desórdenes del sueño, los cuales podrían ser un rasgo de vulnerabilidad ante la aparición de recaídas y constituir un objetivo terapéutico de utilidad.

El tratamiento de los desórdenes del sueño en caso de bipolaridad es importante. Por lo tanto, los profesionales deben conocer las causas y el tratamiento más adecuado de los trastornos del sueño que presentan los pacientes bipolares. La evaluación de los desórdenes del sueño en sujetos con trastorno bipolar no difiere de la efectuada en otros pacientes e incluye la detección sistemática de trastornos primarios del sueño y de otras entidades médicas y neurológicas que pueden promover su aparición. Siempre que sea posible, el tratamiento debe dirigirse al trastorno subyacente. Se recomienda la detección sistemática de la apnea del sueño y del síndrome de piernas inquietas ya que son entidades frecuentes en la población sana y en los pacientes psiquiátricos. Debe considerarse que la obesidad es un factor de riesgo importante para la aparición de apnea del sueño y empeora el cuadro clínico en pacientes bipolares. Más aun, se postula que la obesidad provoca apnea del sueño. A su vez, la apnea afecta la calidad de sueño y favorece la desestabilización del estado de ánimo. Es importante considerar que el tratamiento farmacológico que reciben los pacientes con trastorno bipolar puede favorecer la obesidad.

Dado que el insomnio tiene consecuencias negativas significativas, su tratamiento resulta elemental. La terapia cognitivo-conductual del insomnio (TCC-I) resulta eficaz en pacientes con insomnio primario. Más aun, se sugirió que sería de mayor utilidad en comparación con el tratamiento farmacológico. Si bien no existen estudios sobre el efecto de la TCC-I en caso de bipolaridad, se plantea que su aplicación no se asocia con consecuencias negativas. Lamentablemente, lo antedicho no incluye a la terapia de restricción del sueño, una de las técnicas de TCC-I más efectivas, ya que aumenta el riesgo de viraje maníaco. Así, la utilidad de la TCC-I en caso de bipolaridad se ve limitada. A esto debe sumarse que los pacientes bipolares presentan con frecuencia dificultades para despertar y pueden sufrir síntomas hipomaníacos a lo largo del día que afectan su capacidad para conciliar el sueño durante la noche. En consecuencia, el cumplimiento de la TCC-I puede ser insatisfactorio. Las estrategias psicoterapéuticas más útiles en caso de bipolaridad son las que incluyen estrategias psicoeducativas que enfatizan la identificación de síntomas prodrómicos y la importancia de la regularidad del estilo de vida. Según los resultados de estudios anteriores, la psicoeducación grupal es de utilidad, al igual que la terapia interpersonal y de ritmo social.

El tratamiento farmacológico de los pacientes con trastorno bipolar e insomnio incluye la utilización de benzodiazepinas, agonistas de los receptores de benzodiazepinas, antidepresivos sedantes, antipsicóticos sedantes y agonistas de los receptores de melatonina. Debe considerarse que ningún agente se encuentra aprobado específicamente para el tratamiento de los pacientes bipolares que sufren insomnio. Las benzodiazepinas son eficaces para el tratamiento del insomnio. No obstante, el riesgo de abuso, tolerancia, dependencia, abstinencia, sedación diurna y afectación motora y cognitiva limita su empleo. La administración racional de agonistas de los receptores de benzodiazepinas como el zolpidem, el zaleplón y la eszopiclona se asocia con una probabilidad baja de sedación diurna, tolerancia, dependencia e insomnio de rebote una vez interrumpido el

tratamiento. Los antidepresivos sedantes como la trazodona son utilizados frecuentemente para el tratamiento de los pacientes con insomnio crónico. No obstante, su administración aumenta el riesgo de viraje maníaco y se debe ser prudente en caso de trastorno bipolar. Los anticonvulsivos como la gabapentina, el topiramato y la tiagabina no están aprobados para el tratamiento de los pacientes bipolares. Pese a lo antedicho, en ocasiones se administran como hipnóticos ya que tienen un efecto sedante y no ocasionan viraje maníaco. La gabapentina puede mejorar la calidad de sueño e incrementar el sueño REM. Los antipsicóticos son empleados con frecuencia para el tratamiento de los pacientes con trastorno bipolar y pueden ser de utilidad en caso de insomnio debido a su efecto sedante. El antipsicótico más comúnmente utilizado en la práctica clínica como sedativo-hipnótico es la quetiapina, en bajas dosis (25-100 mg), ya que demostró que incrementa el tiempo total de sueño y mejora su calidad. No obstante, su administración puede provocar efectos adversos metabólicos, sedación diurna, aumento ponderal y síntomas extrapiramidales. También debe considerarse que los antipsicóticos pueden inducir o empeorar los trastornos del movimiento relacionados con el sueño que a su vez disminuyen su calidad. Las drogas que actúan sobre los receptores de melatonina también pueden ser útiles en pacientes bipolares con insomnio, especialmente en presencia de comorbilidad con abuso de sustancias ya que su administración no implica un riesgo elevado de abuso. Son necesarios estudios adicionales para recomendar su empleo.

Los desórdenes del sueño son un factor importante a considerar a la hora de tratar a los pacientes bipolares. No obstante, no existen recomendaciones consensuadas sobre las estrategias terapéuticas más adecuadas. La evaluación de la calidad y cantidad del sueño debe ser exhaustiva. Asimismo, la aplicación de terapias farmacológicas y conductuales debe ser racional. Es importante efectuar una detección sistemática de los trastornos del sueño para lograr un tratamiento adecuado de los pacientes bipolares.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103724

10 - Utilidad del Zolpidem en Caso de Enfermedad de Parkinson

Chen Y, Sy H, Wu S

Journal of Clinical Neuroscience 15(8):955-956, Ago 2008

De acuerdo con lo observado en estudios previos, la administración del agente hipnótico zolpidem a pacientes con enfermedad de Parkinson mejora significativamente el desempeño motor. A propósito, se informó que la administración de 10 mg/día de zolpidem a un paciente que había recibido tratamiento quirúrgico y estimulación cerebral profunda resultó en una mejoría inmediata de la aquinesia, la distonía y la disquinesia. No obstante, la cantidad de estudios al respecto es escasa.

A continuación se describe el caso de un paciente de 53 años que recibió el diagnóstico de enfermedad de Parkinson a los 30 años. El sujeto se presentó a la consulta con temblor de reposo, bradiquinesia y rigidez del hemicuerpo izquierdo. La realización de una palidotomía derecha no resultó de utilidad para mejorar su cuadro clínico. Lo mismo se verificó al efectuar una talamotomía derecha. Luego de unos años se aplicó estimulación cerebral profunda. Los resultados fueron nuevamente desfavorables y no se observaron mejorías a pesar del ajuste del esquema terapéutico y de la reprogramación de la estimulación cerebral profunda. Con posterioridad su cuadro empeoró aun más debido a la aparición de disquinesia y distonía impredecibles y episódicas. Finalmente, el paciente presentó un episodio de distonía facial grave e imposibilidad para moverse.

Dado que el sujeto presentaba insomnio, se le administraron 10 mg de zolpidem a la noche. Transcurridos 15 minutos de dicha administración, el paciente comenzó a hablar adecuadamente y la distonía desapareció. Además, logró levantarse de la cama, deambular con poca ayuda y realizar movimientos faciales. También se observó la mejoría de la disquinesia. No obstante, la recuperación de la función motora disminuyó luego de 2 horas. Los efectos del tratamiento sobre la disquinesia y la distonía tuvieron una duración aproximada de medio día. La administración de otros agentes hipnóticos como el lorazepam no resultó en un efecto similar al observado tras la administración de zolpidem.

Los beneficios del tratamiento con zolpidem fueron evaluados mediante la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS-III) y se observó un incremento del 27% en el puntaje. Debe destacarse que el tratamiento no generó somnolencia. El empleo de 5 mg de zolpidem no fue de utilidad para mejorar la función motora, aunque resultó en una mejoría de la disquinesia y la distonía. En consecuencia, se decidió administrar tres tomas diarias de 5 mg de zolpidem más 10 mg antes de dormir. La mejoría clínica ocasionada por la administración de 10 mg de zolpidem también fue significativa luego de 6 meses de seguimiento y llegó al 26.2% en la UPDRS-III.

Lo antedicho coincide con otros informes sobre la utilidad del zolpidem para mejorar la disquinesia y otros síntomas en pacientes con enfermedad de Parkinson. También se informó que el tratamiento con la droga es útil en caso de parálisis supranuclear progresiva y de síndrome de distonía-parkinsonismo ligado al cromosoma X. Asimismo, la administración de una dosis subterapéutica de zolpidem sería de utilidad en pacientes que presentan disquinesia inducida por dopamina.

El caso descrito en el presente artículo se corresponde con el inicio temprano de la enfermedad de Parkinson en un paciente que no respondió de manera satisfactoria al tratamiento quirúrgico y a la estimulación cerebral profunda. La administración de zolpidem fue beneficiosa y resultó en una mejoría simultánea de la aquinesia, la disquinesia y la distonía. El efecto antiparkinsoniano de la droga fue más breve en comparación con el efecto sobre la disquinesia y la distonía y la mejoría de la función motora se logró al administrar las dosis más elevadas. Se desconoce el motivo de dicha diferencia. No obstante, los resultados coinciden con lo informado en otro estudio sobre la utilidad de la administración de dosis subterapéuticas de zolpidem. Se destaca además que la droga fue significativamente efectiva sin importar el puntaje inicial obtenido al aplicar la UPDRS-III.

El zolpidem es un agente hipnótico cuyo mecanismo de acción involucra el agonismo selectivo sobre los receptores para ácido gamma-aminobutírico tipo A (GABA-A). Los sitios de unión al zolpidem son especialmente abundantes en el globo pálido interno y la *pars reticularis* de la sustancia negra, estructuras de salida de la información procesada en los ganglios basales. En caso de enfermedad de Parkinson, la inhibición talámica excesiva suprime al sistema motor cortical y genera aquinesia. Este cuadro puede mejorar al aumentar la actividad gabaérgica sobre el núcleo subtalámico y el globo pálido interno. Al mismo tiempo se verifica una mejoría de las disquinesias cuyo mecanismo sería similar al correspondiente a la palidotomía. Se desconoce el mecanismo exacto responsable de la mejoría de las distonías observada al

administrar zolpidem. No obstante, la actividad gabaérgica sería relevante al respecto.

El zolpidem puede ser útil para mejorar el cuadro clínico en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada. Dicha mejoría se relacionaría con su acción sobre la actividad neuronal en los ganglios basales y los circuitos córtico-subcorticales. Además, el zolpidem disminuye las complicaciones motoras.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103726

11 - Relación entre los Desórdenes del Sueño y la Regulación Afectiva en Pacientes Bipolares

Harvey AG

American Journal of Psychiatry 165(7):820-829, Jul 2008

Existe una proporción elevada de pacientes bipolares que presentan un nivel significativo de síntomas interepisódicos aun al recibir tratamiento farmacológico y psicológico. A esto se suma una frecuencia elevada de recaídas. Por este motivo, es fundamental identificar los factores que favorecen la presencia de síntomas interepisódicos y de recaídas en caso de trastorno bipolar (TBP) y crear estrategias que permitan mejorar el estado clínico de los pacientes. Los desórdenes del sueño guardan una correlación elevada con los trastornos del estado de ánimo y la recuperación inadecuada de los pacientes. No obstante, los estudios sobre la relación entre el sueño y el estado clínico de los pacientes bipolares son limitados.

Se ha comprobado la relación entre el TBP y los desórdenes del sueño y de los ritmos circadianos. Sin embargo, los mecanismos involucrados en esta relación no se conocen en profundidad. Además, el ritmo circadiano es uno entre muchos de los factores que afectan el patrón de sueño. Si bien el nivel de melatonina permite la evaluación directa del sistema circadiano, la atención a los parámetros subjetivos de evaluación también es importante. En el presente estudio, la combinación entre el parámetro subjetivo insomnio y el parámetro objetivo deprivación del sueño, entre otros tipos de desórdenes del sueño, característicos de los pacientes bipolares, se consideró como trastorno del sueño. El objetivo del presente estudio fue evaluar la relación entre la regulación del afecto, el sueño nocturno y el ritmo circadiano en caso de TBP.

El TBP tipo I, tipo II y la ciclotimia son los diagnósticos relacionados con la bipolaridad incluidos en la cuarta edición revisada del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR). Todos esos trastornos se caracterizan por presentar disminución o aumento de la necesidad de sueño según los pacientes cursen episodios de tipo maníaco o depresivo, en igual orden. Lamentablemente, la evaluación de estos parámetros no es simple ya que no existen criterios y definiciones claras al respecto. Esta limitación se debería a la falta de información sobre los desórdenes del sueño que presentan los pacientes bipolares.

La información disponible permite sugerir que hasta el 99% de los pacientes maníacos tiene disminución de la necesidad de sueño. De acuerdo con los resultados de estudios polisomnográficos, existiría una asociación entre el sueño de movimientos oculares rápidos (REM) y la manía. No obstante, los resultados obtenidos al respecto fueron heterogéneos. En otros estudios se informó la asociación entre el sueño REM y el funcionamiento afectivo. Asimismo, la frecuencia de insomnio e hipersomnia hallada en pacientes con depresión bipolar llegaría al 100% y al 78%, respectivamente. También se halló una asociación entre la disminución de la necesidad de sueño y la presencia de episodios bipolares de tipo mixto.

Los desórdenes del sueño también se verifican en pacientes bipolares que cursan el período interepisódico. De acuerdo con lo informado, el patrón de sueño de esta población durante este período se asemeja al patrón observado en pacientes con insomnio. También se halló que los pacientes bipolares presentan un nivel superior de fragmentación del ritmo sueño-vigilia y un nivel inferior de estabilidad del patrón de sueño en comparación con los sujetos sanos. Otras características observadas en caso de TBP serían el aumento de la latencia del sueño, el porcentaje de sueño REM y la frecuencia de despertares. De acuerdo con la escasa información disponible, los trastornos del sueño en pacientes bipolares comienzan inmediatamente antes de la aparición de un episodio y empeoran durante su transcurso. Es decir, los desórdenes del sueño serían una característica de estado y no de rasgo. La información disponible no permite extraer conclusiones definitivas sobre los aspectos de la arquitectura del sueño más afectados en caso de TBP. En cambio, la disminución de la latencia REM es un hallazgo sistemático en pacientes con depresión monopolar. Se plantea que el sueño REM desempeña un papel importante en cuanto al TBP.

La presencia de desórdenes del sueño en pacientes bipolares es de interés por diferentes motivos: en primer lugar, porque afectan la calidad de vida y tienen consecuencias negativas sobre el funcionamiento afectivo, cognitivo y motivacional, que pueden ser significativas en pacientes con TBP. En segundo lugar, se sugiere que los trastornos del sueño contribuyen a la aparición de recaídas en pacientes bipolares. Por ejemplo, en un estudio se informó que los desórdenes del sueño son el pródromo maníaco más frecuente y también se encuentran entre los síntomas prodrómicos más habituales de la depresión. Otro estudio concluyó que la deprivación del sueño en pacientes bipolares puede provocar la aparición de manía. Si bien en diferentes estudios se informó una asociación entre los desórdenes del sueño y la afectación del estado de ánimo, la información sobre la naturaleza de esta relación es heterogénea. El tercer factor que indica la importancia de los desórdenes del sueño en caso de bipolaridad es el papel que éste cumple respecto de la regulación afectiva. Según lo informado, el estado de ánimo empeora a medida que progresa la deprivación del sueño. Si bien esto se verificó en sujetos sanos, también importaría en pacientes bipolares, debido a que poseen un sistema de regulación afectiva más vulnerable.

Es sabido que el componente hereditario es importante respecto de la aparición del TBP. Hasta el momento no se identificaron genes específicos relacionados con este trastorno, aunque existen varios genes relacionados con el TBP, importantes para la regulación de los ritmos circadianos y el sueño. Las asociaciones entre los genes y el trastorno, halladas hasta el momento, son moderadas, probablemente debido a que la presencia de TBP guarda relación con el efecto de diferentes genes.

Según lo informado, los pacientes con TBP presentan afectación de los sistemas circadianos. En condiciones óptimas de armonía, el núcleo supraquiasmático es el principal encargado de gobernar los ritmos circadianos. Esta armonía puede verse interrumpida por numerosos estímulos: por ejemplo, los pacientes con TBP presentarían

mayor sensibilidad ante la luz que, según lo observado en un estudio anterior, puede promover la aparición de episodios mixtos. El nivel de melatonina y de cortisol también afectaría el estado de ánimo y la administración de litio parece influir sobre las características de los ritmos circadianos. Además, se sugiere que los eventos vitales desencadenan episodios de manía o hipomanía al afectar elementos sociales externos que utiliza el organismo como referencia para orientar sus ritmos circadianos. Estos elementos incluyen la hora de comer o de dormir y su alteración relacionada con los eventos vitales puede desencadenar recaídas en caso de bipolaridad.

De acuerdo con lo informado, la deprivación de sueño se asocia con mejoría del estado de ánimo en hasta el 60% de los pacientes bipolares que cursan episodios depresivos; no obstante, los síntomas depresivos retornan rápidamente una vez que el paciente duerme. Esta observación se relacionaría con mecanismos circadianos. Conforme al modelo de coincidencia interna, los pacientes depresivos duermen en horarios incorrectos según su reloj biológico. En consecuencia, la deprivación del sueño sería de utilidad al impedir que el paciente duerma durante esos horarios. Además, la deprivación del sueño parece aumentar la presión homeostática y contrarrestar el estado de hiperactivación característico de la depresión.

Existe una interacción bidireccional entre los circuitos involucrados en la regulación afectiva y los circuitos encargados de regular el sueño. Concretamente, el sueño tendría el papel de mantener la conectividad entre la corteza prefrontal medial y la amígdala. Esto es fundamental para lograr una respuesta adecuada ante los estímulos emocionales. Este hallazgo es importante, ya que los pacientes con TBP presentan un sistema de regulación emocional vulnerable ante los efectos de la deprivación del sueño. A propósito, se informó que la estabilización y el aumento de la cantidad de sueño disminuyen el ciclado rápido y que la terapia de restricción lumínica reduce los síntomas maníacos. Por último, la autora destaca que la regulación del sueño y del sistema circadiano se encuentra conectada de manera recíproca. Esta conexión involucra los sistemas serotoninérgico y dopaminérgico involucrados en la regulación afectiva en caso de TBP.

Así, los trastornos del sueño son habituales en los pacientes bipolares. Asimismo, el sueño es un factor importante respecto de la calidad de vida y la regulación afectiva y la aparición de estos trastornos puede predecir la evolución a episodios de bipolaridad. Es fundamental mejorar las estrategias terapéuticas en caso de bipolaridad para disminuir los trastornos del sueño y regularizar los ritmos circadianos.

La administración de agonistas del receptor de benzodiazepinas es una estrategia de elección ante la presencia de insomnio en pacientes adultos; no obstante, provoca efectos residuales al día siguiente y existe riesgo de tolerancia y dependencia asociado con su empleo. Este efecto residual es menor al utilizar los agentes de acción más breve. La interrupción abrupta del tratamiento con agonistas benzodiazepínicos puede ocasionar insomnio de rebote. La probabilidad de aparición de este efecto adverso es menor al emplear agonistas benzodiazepínicos como el zolpidem y la eszopiclona. Hasta el momento no se efectuaron estudios sobre el tratamiento del insomnio en pacientes bipolares. Tampoco se evaluó la interacción entre los estabilizadores del estado de ánimo y los agentes hipnóticos.

La hipersomnia puede estar presente en pacientes bipolares que cursan episodios depresivos. En estos casos se propuso la utilidad del modafinilo. No obstante, los estudios al respecto son limitados. La administración de melatonina en caso de insomnio asociado con cuadros de manía sería de utilidad. También se consideró el empleo de los agonistas de la melatonina como la agomelatina. Del mismo modo, la terapia de restricción lumínica disminuiría la sintomatología relacionada con el estado de ánimo. Otro factor a considerar, en presencia de depresión bipolar, es la deprivación del sueño, aunque como se mencionó, los síntomas reaparecen inmediatamente luego de su interrupción.

La terapia cognitivo conductual puede provocar mejorías considerables en pacientes con insomnio, aunque aún no se evaluó su utilidad en caso de bipolaridad. Las ventajas potenciales de este tipo de tratamientos radican en el riesgo mínimo de efectos adversos y el nivel elevado de aceptabilidad por parte de los pacientes. Es posible que la aparición de hipersomnia se relacione con mecanismos psicológicos. Aún debe evaluarse la utilidad de las terapias psicológicas para el tratamiento de los pacientes con este trastorno.

Según la autora, el conocimiento del papel del sueño y de los ritmos circadianos permitirá crear teorías nuevas sobre el TBP y su tratamiento. A su vez, los avances terapéuticos favorecerán la calidad de vida y el funcionamiento afectivo y disminuirán el riesgo de recaídas. Es necesario contar con información adicional al respecto. Por ejemplo, debe evaluarse el papel de la farmacoterapia respecto de la afectación del sueño y sus características según el estado anímico de los pacientes. La existencia de cuadros diversos de afectación del sueño respondería a mecanismos que requieren intervenciones terapéuticas específicas. Además, la comprensión de los mecanismos subyacentes a la asociación entre el sueño y el funcionamiento afectivo en caso de TBP es limitada. Se propone que la afectación del estado anímico interfiere con el sueño nocturno y, a su vez, que la deprivación del sueño contribuye a la afección de la regulación del afecto. De todos modos, debe tenerse en cuenta el papel de otros sistemas como el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal. También resulta necesario comprender mejor el papel de los desórdenes del sueño y de los ritmos circadianos respecto de la aparición de síntomas bipolares. Por último, sería útil considerar las características de los trastornos del sueño entre los pacientes bipolares más jóvenes y hallar tratamientos específicos para ese grupo etario.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103306

Contacto Directo

con expertos

Los lectores de Trabajos Distinguidos pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC *cuyos nombres se citan en la página www.siicsalud.com/main/geo.htm.*
Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC *supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.*

Médico o institución consultante .....

Correo electrónico (e-mail).....

Domicilio profesional .....

C.P. ..... Localidad ..... País ..... Teléfono .....

desea consultar al Dr.....lo siguiente:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

. . . .

Firma Aclaración

Las solicitudes de fotocopias, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto Directo.

con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), a la colección Trabajos Distinguidos y a esta serie temática específica.

TD Nº	Título	Dirección
A	Bases Neurobiológicas de la Depresión	• Dr. Luis F. Callado. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco, Barrio Sarriena s/n, Leioa-48940, España
1	Diagnóstico y Tratamiento de la Demencia…	• Dr. H. Feldman. Division of Neurology, Department of Medicine, University of British Columbia Hospital, BC V6T 2B5, Vancouver BC, Canadá
2	Impacto de la Depresión Bipolar…	• Dr. E. Michalak. University of British Columbia, Department of Psychiatry, BC V6T 2A1, British Columbia, Canadá
3	Las Reacciones Faciales ante los Estímulos…	• Dr. I. Falkenberg. University of Tübingen, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Tübingen, Alemania
4	Influencia de la Depresión Mayor…	• Dr. K. Young. Texas A&M Health Science Center, Department of Psychiatry and Behavioral Science, Temple, Texas, EE.UU.
5	Tratamiento de la Dependencia de Alcohol…	• Dr. L. Muhonen. Helsinki City Health Care Center, Department of Psychology, Helsinki, Finlandia
6	Eficacia y Aceptabilidad Comparativa…	• Dr. A. Cipriani. University of Verona, Department of Medicine and Public Health, Section of Psychiatry and Clinical Psychology, Verona, Italia
7	Evolución de la Depresión en la Edad…	• Dr. E. Licht-Strunk. Department of General Practice and the EMGO Institute for Health and Care Research of VU University Medical Centre, 1081 BT, Amsterdam, Países Bajos
8	Eficacia del Topiramato en Bulimia…	• Dirigir la correspondencia a Sociedad Iberoamericana de Información Científica
9	Importancia de la Evaluación del Sueño…	• Dirigir la correspondencia a Sociedad Iberoamericana de Información Científica
10	Utilidad del Zolpidem en Caso…	• Dr. S. Wu. Changhua Christian Hospital, Department of Neurology, Changhua, Taiwán (República Nacionalista China)
11	Relación entre los Desórdenes del Sueño…	• Dra. A. G. Harvey. Sleep and Psychological Disorders Lab, Department of Psychology, University of California, CA 94720-1650, EE.UU.

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 Nº	Enunciados	Seleccione sus opciones
1	¿En qué se basa principalmente el diagnóstico de demencia?	A) En los antecedentes, los exámenes clínicos y las evaluaciones cognitivas breves. B) En neuroimágenes funcionales. C) En la mediciones de marcadores biológicos. D) Solamente en un examen cognitivo breve.
2	¿Cuál de las siguientes aseveraciones es correcta respecto de la calidad de vida en el trastorno bipolar?	A) Se determina por medio de escalas evaluadas objetivamente. B) Es igual que en la población general. C) No se ve afectada tanto como en el caso de la depresión unipolar. D) A diferencia de la funcionalidad, se evalúa por medio de escalas subjetivas.
3	¿Qué significado puede tener el aplanamiento afectivo observado en pacientes esquizofrénicos?	A) Implica una afección de la experiencia emocional subjetiva. B) No indica una afección de la experiencia emocional objetiva. C) No indica una afección de la experiencia emocional subjetiva. D) Ninguna es correcta.
4	Señale la opción correcta respecto del volumen talámico:	A) Los sujetos homocigotas para el alelo corto del SERT tienen hipotrofia del núcleo pulvinar. B) La hipertrofia del tálamo límbico se observa en pacientes con trastorno depresivo mayor. C) La depresión sólo se asocia con una hipertrofia del núcleo pulvinar. D) El tálamo límbico se encuentra hipotrófico en pacientes depresivos.
5	Indique la opción válida acerca del tratamiento de los pacientes con alcoholismo y depresión comórbida:	A) La memantina no es útil en presencia de alcoholismo. B) El escitalopram no es útil. C) La memantina y el escitalopram serían estrategias útiles. D) El escitalopram sólo es útil en ausencia de depresión.
6	¿Qué antidepresivos de segunda generación son superiores en términos de eficacia y aceptabilidad?	A) Sertralina y escitalopram. B) Paroxetina y venlafaxina. C) Sertralina y reboxetina. D) Escitalopram y fluoxetina.
7	¿Qué factores pueden afectar la evolución de los pacientes depresivos?	A) La gravedad de la depresión. B) La presencia de antecedentes familiares de depresión. C) La presencia de deterioro funcional. D) Todas son correctas.
8	¿Cuál de las siguientes opciones acerca del topiramato es correcta?	A) Es útil en caso de bulimia nerviosa. B) No es útil para disminuir la cantidad de atracones. C) Su administración aumenta el peso corporal. D) Sólo es de utilidad en pacientes con trastorno por atracones.

Respuestas Correctas

TD Nº	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	En los antecedentes, los exámenes clínicos y las evaluaciones cognitivas breves.	El proceso diagnóstico de demencia se basa en 6 pasos: los antecedentes del paciente, el interrogatorio a familiares, examen físico, evaluación de las funciones cognitivas, análisis básicos de laboratorio y estudios por imágenes, en el caso que se requieran.	A
2	A diferencia de la funcionalidad, se evalúa por medio de escalas subjetivas.	La calidad de vida se determina de manera subjetiva, para lo cual también se utilizan escalas. Se ve más afectada como consecuencia de un episodio depresivo que por un episodio maníaco y la alteración es mayor que en el caso de un episodio depresivo unipolar.	D
3	No indica una afección de la experiencia emocional subjetiva.	El aplanamiento afectivo aparente no implica una afección de la experiencia emocional subjetiva. Sin embargo, la disminución de la extraversión se asocia con una expresión menos abierta de las emociones.	C
4	La hipertrofia del tálamo límbico se observa en pacientes con trastorno depresivo mayor.	Es posible que el volumen y la cantidad de neuronas del núcleo pulvinar y del tálamo límbico se encuentren aumentados en los sujetos que son homocigotas para el alelo corto del transportador de serotonina (SERT) o que presentan un trastorno depresivo mayor, respectivamente.	B
5	La memantina y el escitalopram serían estrategias útiles.	El tratamiento con memantina o escitalopram provocó una disminución del deseo de consumo y de la ingesta de alcohol en pacientes con alcoholismo y depresión comórbida.	C
6	Sertralina y escitalopram.	La sertralina y el escitalopram presentan ventajas frente al resto de los antidepresivos de segunda generación en términos de eficacia y aceptabilidad.	A
7	Todas son correctas.	En el contexto de la atención primaria, la evolución desfavorable de los pacientes depresivos de edad avanzada se relacionó con la gravedad de la depresión, el antecedente familiar de depresión y el deterioro funcional.	D
8	Es útil en caso de bulimia nerviosa.	El topiramato es de utilidad para el tratamiento a corto plazo de los pacientes con bulimia nerviosa o trastorno por atracones ya que provoca una disminución de la cantidad de atracones y del peso corporal.	A