

# Trastorno Bipolar

Vol. 2 - Nº 2 - Junio 2012

Dirección, Fuentes consultadas..... 3

## Expertos invitados

### Artículo inédito

**A - Farmacoterapia de la Depresión Bipolar: Evaluación Farmacoeconómica**  
*Columnista Charles Bowden, SIIC..... 4*

### Entrevista exclusiva

**B - Alteraciones de la Conducta Alimentaria en el Trastorno Bipolar**  
*Carla Torrent Font, SIIC..... 10*

## Informes seleccionados

### Reseñas destacadas

**1 - Asociación entre la Resistencia al Tratamiento Antidepresivo en Pacientes con Depresión Unipolar y el Trastorno Bipolar Posterior: Estudio de Cohortes**  
*British Journal of Psychiatry..... 13*

**2 - Consecuencias Clínicas del Deterioro Cognitivo y la Carga Alostática en Pacientes con Trastorno Bipolar**  
*European Psychiatry..... 14*

**3 - Trastorno Diferencial del Procesamiento Semántico Automático en Pacientes con Manía Bipolar y Esquizofrenia: Estudio N400**  
*Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry..... 17*

**4 - Comparación entre la Continuidad del Tratamiento con Quetiapina y su Reemplazo por Placebo para la Terapia de Mantenimiento de los Pacientes con Trastorno Bipolar Tipo I**  
*Journal of Clinical Psychiatry..... 19*

**5 - Efectividad de los Psicofármacos para la Terapia de Mantenimiento de los Pacientes con Trastorno Bipolar: Metanálisis de Estudios Controlados y Aleatorizados**  
*International Journal of Neuropsychopharmacology (IJNP)..... 20*

*Más Reseñas destacadas ..... 22*

### Originales destacados

**7 - Demuestran la Utilidad de un Programa de Psicoeducación para los Cuidadores de Pacientes con Trastorno Bipolar**  
*European Psychiatry..... 25*

**8 - Advierten la Escasa Investigación acerca de la Comorbilidad entre la Ansiedad y el Trastorno Bipolar**  
*Journal of Affective Disorders..... 25*

**9 - Describen Posibles Beneficios Asociados con la Combinación de Quetiapina y Lamotrigina**  
*Journal of Affective Disorders..... 26*

Eventos recomendados..... 28

Contacto directo..... 29

Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas..... 30





Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora PEMC-SIIC

**Dr. Marcelo Corti**  
Dirección Editorial

Colección

**Temas Maestros**

Serie

# Trastorno Bipolar

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



## Consejo Superior

Programa SIIC de Educación Médica  
Continuada (PEMC-SIIC)

Elias 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, Juan  
Gagliardi, J.G. de la Garza, Estela  
Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell,  
Alfredo Hirschon Prado, Rafael  
Hurtado, León Jaimovich, 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,  
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 Zuffardi.

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

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual  
en trámite. Hecho el depósito que establece la  
ley N° 11723. Los textos que en esta publicación  
se editan expresan la opinión de sus firmantes o  
de los autores que han redactado los artículos  
originales. Trabajos Distinguidos/Trabalhos  
Destacados y Temas Maestros son marcas y  
procedimientos internacionalmente registrados  
por la Sociedad Iberoamericana de Información  
Científica. Prohibida la reproducción total o  
parcial por cualquier medio sin previa  
autorización por escrito de la Sociedad  
Iberoamericana de Información Científica  
(SIIC).

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

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

## Fuentes Científicas

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

## Expertos invitados

(<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 propone escribir sin ataduras a renombrados médicos del mundo. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Expertos invitados aseguran documentación de calidad, en temas de importancia estratégica.

### Artículo inédito

## A - Farmacoterapia de la Depresión Bipolar: Evaluación Farmacoeconómica



Charles Bowden, Columnista Experto  
Sociedad Iberoamericana de Información Científica

**Función que desempeña:** Clinical professor, Psychiatry & Pharmacology, Department of Psychiatry, University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, EE.UU.

**Otros trabajos de su autoría:** Bowden CL. Spectrum of effectiveness of valproate in neuropsychiatry. *Expert Review of Neurotherapeutics* 7(1):9-16, 2007

**Página del autor:** [www.siicsalud.com/dato/dat053/07919010a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat053/07919010a.htm)

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

#### Abstract

*Bipolar disorders I and II (BPD) is a common, severe and recurrent mood disorder associated with high rates of comorbidities, suicide, dysfunction and a high socio-economic burden. Although the management of BPD has traditionally focused on the acute treatment of mania, the chronic nature of BPD necessitates long-term maintenance treatment. Bipolar depression is the predominant mood state in BPD and causes greater disability and economic burden than mania. Maintenance pharmacotherapy can reduce rates of future episodes, and subsequently, the associated risks, functional disability and economic burden of bipolar illness.*

#### Resumen

Los trastornos bipolares I y II (TB) son trastornos del estado de ánimo frecuentes, graves y recurrentes asociados con tasas elevadas de comorbilidades, suicidio, disfunción y una carga socioeconómica considerable. Aunque tradicionalmente el tratamiento de los TB se ha concentrado en la terapia inmediata de la manía, la naturaleza crónica de estos trastornos exige un tratamiento de mantenimiento prolongado. La depresión bipolar es el trastorno del estado de ánimo predominante en los TB y produce mayor discapacidad y carga económica que la manía. La farmacoterapia de mantenimiento puede reducir las tasas de episodios futuros y, en consecuencia, los riesgos asociados, la discapacidad funcional y la carga económica de la enfermedad bipolar.

#### Introducción

El trastorno bipolar (TB) es un trastorno del estado de ánimo frecuente y grave caracterizado por episodios recurrentes de manía o hipomanía y depresión. Más del 90% de los sujetos con TB sufren episodios recurrentes,<sup>1,2</sup> de éstos, casi el 50% tiene una recaída dentro de los 2 años del tratamiento en el período agudo.<sup>3</sup> El TB se asocia con tasas elevadas de comorbilidades, deterioro funcional y carga económica.<sup>4-9</sup> En años recientes, la opinión de lo que abarca la "evaluación económica" se ha ampliado para incluir muchos indicadores de discapacidad y secuelas del uso prolongado de la medicación. En este trabajo, actualizamos el artículo de 2004 de Bowden y Krishnan<sup>10</sup> para aportar una perspectiva actual sobre las consideraciones económicas del TB.

#### Tratamiento del TB

Los estabilizadores del estado de ánimo son tratamientos de primera línea en todas las fases del TB.<sup>11,12</sup> Muchos tratamientos de la manía incluyen litio, divalproato, carbamazepina y antipsicóticos para los cuidados inmediatos. Los tratamientos del período agudo de la depresión incluyen quetiapina, lamotrigina y litio.<sup>11,12</sup> En general, sólo se recomiendan los antidepresivos (p. ej., bupropión, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y venlafaxina) como auxiliares de los estabilizadores del estado de ánimo, ya que pueden aumentar la labilidad del estado de ánimo o incrementar la frecuencia de los ciclos.<sup>11-14</sup> Los antipsicóticos atípicos están indicados como auxiliares de los estabilizadores del estado de ánimo en la psicosis asociada al TB (p. ej., olanzapina y risperidona) y en la manía aguda (p. ej., aripiprazol, ziprasidona y quetiapina). La tolerabilidad de la farmacoterapia es una consideración importante del manejo, ya que las terapias convencionales se asocian con efectos colaterales que a menudo conducen a falta de adhesión y a

**Participó en la investigación:** Jodi Gonzalez, Assistant Professor, Department of Psychiatry, University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, EE.UU.

un aumento de la sintomatología y deterioro funcional.<sup>15</sup> Por ejemplo, el litio puede producir malestar gastrointestinal, aumento de peso y fatiga, y el divalproato y la olanzapina se asocian con aumento de peso.<sup>16-18</sup> Se recomienda la terapia electroconvulsiva en los pacientes graves, los que no toleran la medicación o los que son refractarios al tratamiento.

La psicoeducación, sobre todo en relación con el manejo efectivo de los factores de riesgo de la enfermedad y el cumplimiento de los programas terapéuticos, es un componente fundamental de los tratamientos psicosociales. Se ha mostrado que la psicoterapia estructurada agregada a medicaciones apropiadas retrasa la recaída y la aparición de nuevos episodios, y algunos estudios indican beneficios, principalmente sobre los estados maníacos<sup>19</sup>, mientras que otros han comunicado más beneficios en los estados depresivos<sup>20,21</sup> o en cualquier episodio bipolar.<sup>22</sup>

#### **Terapia de mantenimiento**

Los episodios recurrentes de alteraciones del estado de ánimo aumentan la discapacidad funcional, incluso durante los períodos de eutimia.<sup>23</sup> El enfoque terapéutico óptimo reduce proactivamente la sintomatología subsindrómica y la frecuencia de los episodios mediante una terapia de mantenimiento. Los enfoques terapéuticos tradicionales a menudo han sido reactivos y se reserva el tratamiento para los episodios agudos. Aunque es fundamental un tratamiento agresivo de los episodios agudos, esta estrategia no destaca el tratamiento a largo plazo del TB. Globalmente, la terapia de mantenimiento disminuye la morbimortalidad asociada con el TB.<sup>24</sup> Se ha mostrado que la terapia de mantenimiento con lamotrigina y valproato como monoterapia es eficaz para retrasar el tiempo hasta la depresión.<sup>24-26</sup>

#### **Impacto humanístico del TB**

##### **Deterioro funcional y calidad de vida**

El TB ocupa el sexto lugar entre las diez causas principales de discapacidad en todo el mundo en personas de 15 a 44 años. Esto representa un grado mayor de discapacidad que la artrosis, infección por VIH, diabetes o asma.<sup>27</sup> En consecuencia, en muchos sujetos que tienen un TB, sobre todo cuando no son tratados, la calidad de vida es baja. Una encuesta respondida por los propios pacientes bipolares durante el período de eutimia demostró que la calidad de vida era similar a la de otros trastornos clínicos crónicos, o inferior a la de ellos.<sup>28</sup> Un estudio del gobierno de los Estados Unidos estimó que una mujer con un inicio del TB a los 25 años pierde 9 años de vida, 12 años de salud normal y 14 años de funcionamiento efectivo.<sup>29</sup> El TB se asocia con tasas elevadas de desempleo y baja productividad ocupacional. En dos encuestas grandes de los Estados Unidos la tasa de desempleo fue del 60%, aun entre los que tenían estudios universitarios.<sup>30,31</sup> El 88% de los que respondieron informaron dificultades laborales.<sup>30</sup>

La encuesta *Depressive and Bipolar Support Alliance 2000* observó que el 65% de los que respondieron tenían dificultades para mantener relaciones íntimas prolongadas y el 64% tenía relaciones difíciles con sus hijos.<sup>30</sup> El TB se asocia con deterioros importantes del funcionamiento, que incluyen una carga agregada de enfermedad de 1 200 a 1 800 años de vida ajustados por discapacidad perdidos por 1 millón de habitantes. Esto constituye el 5.8% de la carga de enfermedad neuropsiquiátrica en el mundo. En Latinoamérica y el Caribe, la carga de la enfermedad del TB es del 4.7% y en los países desarrollados es del 3.4% (OMS, 2001).

#### **Depresión bipolar comparada con depresión unipolar**

La depresión bipolar difiere sustancialmente de la depresión unipolar. En un estudio de gran tamaño de pacientes con depresión bipolar y unipolar, los pacientes con TB experimentaron síntomas depresivos significativamente más frecuentes, mayor deterioro funcional y más interrupciones de su carrera y su vida social y familiar que los sujetos con depresión unipolar.<sup>30</sup> Los días perdidos por año por trabajador enfermo son significativamente mayores en el TB (49.5%) que en la depresión mayor (31.9%).<sup>32</sup> Las comparaciones de calidad de vida en depresión unipolar y bipolar mostraron que los sujetos con depresión bipolar tenían puntajes significativamente más bajos en la subescala de calidad de vida que aquellos con depresión unipolar.<sup>33,34</sup>

A pesar de los aspectos más problemáticos de la depresión bipolar (peor calidad de vida comparable), la mayor tasa de prevalencia en la depresión unipolar conduce al doble del costo y la discapacidad en todo el mundo, incluso en Latinoamérica.<sup>35</sup>

#### **Suicidio**

El riesgo de suicidio es mayor en el TB que en cualquier otra enfermedad mental o clínica.<sup>36</sup> Chen y Dilsaver,<sup>37</sup> sobre la base de las tasas de suicidio durante toda la vida calculadas a partir del estudio *Epidemiologic Catchment Area* (ECA), informaron que el *odds ratio* para los intentos de suicidio en el TB era de 6.2, mayor que para cualquier otro trastorno psiquiátrico del Eje I, incluida la depresión, con 3.1. Kessler y col.<sup>38</sup> en el estudio *National Comorbidity Survey Replication*, también observaron que los antecedentes de intentos suicidas durante toda la vida eran mayores en el TB que en cualquier otro trastorno psiquiátrico.

#### **Impacto de la depresión comparada con la manía en el TB**

A menudo se subestima el impacto de la depresión bipolar, probablemente como consecuencia de que los síntomas depresivos no invaden las vidas de los otros, como lo hacen los síntomas maníacos. Un estudio prospectivo prolongado del nivel de sintomatología mostró que los pacientes bipolares tenían síntomas depresivos y maníacos durante el 31.9% y el 8.9% de la cantidad total de semanas de seguimiento, respectivamente.<sup>39</sup> El registro Stanley Center también observó que los pacientes bipolares tenían más episodios depresivos y hospitalizaciones por depresión que por manía.<sup>31</sup>

La recuperación de la depresión es más lenta que la de la manía y más del 20% de los pacientes tienen depresión crónica.<sup>40</sup> Un estudio naturalista de 18 meses de duración observó que el 46% y el 36% de los episodios maníacos y depresivos respectivamente se resolvían después de 1 mes; 64% y 44% después de 2 meses, y 93% y 78% luego de 18 meses.<sup>41</sup>

#### **Suicidio y depresión bipolar**

El suicidio es más frecuente durante los episodios depresivos que maníacos del TB.<sup>23,42</sup> En el registro de trastornos bipolares Stanley, el 50% de los que llenaron la encuesta habían intentado suicidarse; en este grupo, el 46% lo hizo mientras estaba depresivo y el 14% durante el período maníaco.<sup>31</sup> Se observó que el riesgo relativo de la ideación suicida asociada a la depresión bipolar comparada con la manía era de 34.9 entre 129 pacientes hospitalizados con depresión bipolar; el 80% de los pacientes depresivos informó tener pensamientos suicidas, comparado con el 2.3% de los pacientes maníacos.<sup>43</sup> En un estudio llevado a cabo en Finlandia, el 21% de los suicidios completados tuvo

un diagnóstico de TB I y el 79% de las muertes por suicidio ocurrieron durante una fase depresiva de la enfermedad bipolar.<sup>42</sup> Entre los pacientes con TB inscriptos en el registro, el 50% tuvo un intento de suicidio y entre ellos, el 35% llevó a una internación.<sup>31</sup> La tasa de suicidios es de hasta el 20% de los intentos.<sup>44</sup> La asociación de riesgo suicida con depresión bipolar tiene implicaciones en los cuidados clínicos dado que los pacientes con TB I pasan tres veces más tiempo con sintomatología depresiva que hipomaníaca/maníaca, y los pacientes con TB II pasan casi cuarenta veces más tiempo depresivos que maníacos.<sup>39</sup>

#### Discapacidad funcional y calidad de vida en la depresión bipolar

La depresión bipolar tratada de forma apropiada conduce a mayor mejoría en las medidas de calidad de vida y cognitiva que la manía tratada del mismo modo. Durante la fase de tratamiento inmediato abierto de un estudio de mantenimiento, los pacientes con depresión bipolar tratados con lamotrigina coadyuvante o como monoterapia mostraron mejorías estadísticamente significativas en la basal en la calidad de vida.<sup>45</sup> Los pacientes tratados con lamotrigina también tuvieron mejorías estadísticamente significativas en el funcionamiento cognitivo evaluado mediante la escala *Medical Outcomes Study Cognitive* (75% y 33% en los pacientes depresivos y maníacos, respectivamente) y menos efectos colaterales neurocognitivos evaluados mediante la *AB-Neurological Assessment Scale* (-58% y -29% para pacientes depresivos y maníacos, respectivamente).<sup>46</sup>

El resultado funcional también se correlaciona con los síntomas depresivos y no con los maníacos. Un estudio de la *Veteran's Administration* de 43 pacientes bipolares tratados durante 48 meses observó que la mejoría en los síntomas depresivos era el elemento de predicción más fuerte del resultado funcional.<sup>23</sup> Otros estudios indican que el estado funcional óptimo en el TB, aun durante la eutimia, depende del tratamiento agresivo y el enfoque a largo plazo de la depresión bipolar.<sup>47-49</sup> Los individuos con TB I tuvieron puntuaciones significativamente más disfuncionales cuando fueron evaluados con la escala *Quality of Life SF-36* que los sujetos con depresión unipolar, sobre todo en las medidas de roles sociales, roles emocionales y vitalidad<sup>34</sup> (Tabla 1).

#### Estudios farmacoeconómicos del TB

El TB es la segunda enfermedad mental más costosa, comparable a la depresión mayor y sólo es excedida por la esquizofrenia. En 1991, en los Estados Unidos se estimó que el costo total del TB fue de 45 000 millones de dólares (US\$) a partir de distintas organizaciones de salud públicas y privadas y compañías de seguro médico de todos los estados y territorios del país. Un estudio realizado en el Reino Unido en 1999/2000 estimó que el costo total fue de 2 000

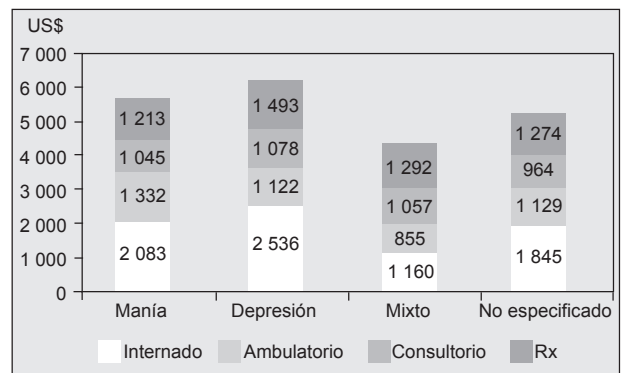
**Tabla 1.** Resumen de análisis de datos retrospectivos de costos de recursos de asistencia de la salud en el trastorno bipolar.

Estudio	Costos de asistencia de la salud						
	Total	Clínicos generales	Salud mental y drogadicción	Internación	Medicaciones	Depresión	Manía
Bryant-Comstock y col. <sup>68</sup> dólares/paciente (n = 2 883)	7 663	n/a	n/a	2 779	1 413	5 130	4 775
Stender y col. <sup>51</sup> dólares totales (n = 3 000)	16 230 804	n/a	n/a	4 846 311	2 803 673	n/a	n/a
Simon y col. <sup>52</sup> dólares/paciente (± DE), (n = 1 346)	3 416 (6 862)	1 805 <sup>a</sup> (5 331)	1 566 <sup>b</sup> (3 243)	525 (2 874)	329 (310) <sup>c</sup>	n/a	n/a

DE: desviación estándar. <sup>a</sup> Los costos incluyen asistencia primaria y de especialidades, sala de emergencias, servicios de radiación y laboratorio ambulatorios, prescripción de fármacos no psicotrópicos y otros servicios.

<sup>b</sup> Los costos incluyen tratamiento ambulatorio y de internación de salud mental y drogadicción y agentes psicotrópicos.

<sup>c</sup> Agentes psicotrópicos solamente.



**Figura 1.** Costos de la depresión bipolar por paciente por año comparado con manía, trastorno mixto y diagnóstico no especificado.

Un estudio de asistencia dirigida de los Estados Unidos en el trastorno bipolar indicó que la depresión implicaba una carga económica significativamente mayor que la manía.<sup>69</sup>

millones de libras esterlinas a partir de los datos del *National Health Service* (Tabla 1). Estos dos estudios sobre el costo de la enfermedad utilizaron un enfoque basado sobre la prevalencia para estimar los costos para una cohorte idéntica de pacientes bipolares durante un año dado. Los costos pueden ser separados en costos directos (es decir, internaciones y visitas ambulatorias, asilos, costo de asistencia domiciliaria, medicación, albergues y tratamiento por drogadicción) y costos indirectos (es decir, productividad perdida e indemnizaciones). Ambos estudios observaron que los costos indirectos excedían a los costos directos y los costos de las medicaciones eran < 2% de los costos directos del TB.

Por lo tanto, el TB implica una carga económica importante para la sociedad. Los estudios farmacoeconómicos del TB y su tratamiento pueden ser clasificados en dos categorías: estudios sobre base de datos observacionales en el mundo real y modelos de simulación.

#### Estudios sobre bases de datos observacionales en el mundo real

Los análisis de las bases de datos son evaluaciones en el mundo real del uso real de los recursos, los patrones de tratamiento y los resultados en el TB. Se han llevado a cabo varios análisis de bases de datos de economía en salud en el



mundo real del TB, principalmente en poblaciones pertenecientes a asistencia dirigida en los Estados Unidos. Un estudio de una base de datos de asistencia dirigida de 1997 del nordeste de los Estados Unidos de 3 000 pacientes con seguro privado y un diagnóstico primario de TB observó un aumento de tres a cuatro veces en el uso de recursos de asistencia de la salud y aumentos de más de cuatro veces en los costos totales por paciente con TB en comparación con los pacientes sin TB.<sup>50</sup> Más del 50% de los costos totales fueron por hospitalizaciones (36%) y atención en salud mental (22%) (Tabla 1). Los costos anuales de medicaciones (agentes con acción sobre el sistema nervioso central y sin ella) fueron el 18% de los costos totales. Además, la depresión bipolar produjo más costos totales en asistencia de la salud que la manía (Figura 1).

Un estudio de una base de datos de 1996 identificó 3 000 pacientes bipolares a través del uso de los códigos diagnósticos del ICD-9 de una base de datos de asistencia dirigida de gran tamaño de los Estados Unidos.<sup>46</sup> El costo de las consultas médicas en pacientes con TB fue de US\$ 16 millones y el 45% de estos costos fue de salud mental. Los costos farmacéuticos ascendieron a US\$ 2 millones y los costos por internación fueron de US\$ 4 millones. En comparación con una muestra control sin TB, los pacientes bipolares contactaron a sus médicos cuatro a cinco veces más y estas visitas fueron casi cuatro veces más costosas.

En un contexto de asistencia dirigida, la depresión bipolar implicó una carga económica significativamente mayor que la manía.<sup>51</sup> Se comparó la utilización y los costos de asistencia de la salud entre los pacientes asegurados que presentaron trastornos del espectro bipolar (ciclotimia, TB y trastorno esquizoafectivo) con pacientes de medicina general, pacientes con depresión y pacientes con diabetes mediante el uso de diagnósticos de internación y ambulatorios y los datos de prescripción del *Group Health Cooperative of Puget Sound*, Washington.<sup>52</sup> Los costos totales de los pacientes con TB fueron significativamente mayores que cualquiera de los grupos de comparación; por ejemplo, los costos del TB fueron 2.5 veces mayores que la muestra de pacientes ambulatorios generales. Los costos medios para la especialidad de salud mental o drogadicción fueron 6 veces mayores en los pacientes bipolares que en aquellos con depresión unipolar y 20 veces mayores que los pacientes de los otros grupos de comparación. El 5% de los pacientes bipolares explicó el 40% de las consultas de los servicios de salud mental y drogadicción y el 90% de los costos de internación en estos servicios. Los gastos adicionales pagados por el paciente ascendieron hasta el 43% de los gastos pagados por el plan de salud, lo que sugiere que la carga económica de la asistencia en salud mental a menudo recae en el paciente y su familia.

Se utilizaron los datos de reclamos administrativos del *Group Health Puget Sound* para examinar la calidad de la asistencia en el TB. El estudio identificó 1 246 pacientes bipolares adultos de la gran base de datos de esta organización mediante el uso de los datos de farmacia e historias clínicas y evaluó la continuidad y la dosificación de los estabilizadores del estado de ánimo (litio, carbamazepina o valproato) en el TB. En un año, la mayoría de los pacientes (60%) recibieron estabilizadores del estado de ánimo en dosis apropiadas; sin embargo, la monitorización de las concentraciones en sangre fue irregular (el 50% de los

**Tabla 2.** Efectos de las intervenciones sobre los días libres de discapacidad en América.

Las Américas	Población total en millones	Carga <sup>a</sup>	Días libres de discapacidad <sup>b</sup>			
			Litio	Valproato	Li*	AVP*
América A (Estados Unidos, Canadá)	325.2	516	54.5	53.5	59.7	58.9
América B (p. ej., Brasil, México)	430.9	1 037	56.8	55.6	62.2	61.2
América D (p. ej., Ecuador, Perú)	71.2	176	59.2	57.5	64.8	63.3

<sup>a</sup> Años de vida ajustados por discapacidad ponderados por edad descontados totales (AVAD) atribuibles al trastorno bipolar en el año 2000 (Organización Mundial de la Salud, 2001).

<sup>b</sup> AVAD no ponderados por edad ni descontados, desviados, convertidos en días y divididos por la cantidad total de casos tratados.

\*Litio (Li) o ácido valproico (AVP) más tratamiento psicosocial.

pacientes presentaba largas interrupciones en la monitorización). Sólo el 58% de los pacientes realizó una visita de seguimiento dentro de los 30 días de alta del hospital y sólo el 68% dentro de los 90 días de interrumpir el tratamiento estabilizador del estado de ánimo. Los resultados de este estudio sugieren que la mejoría de la adhesión al tratamiento de los estabilizadores del estado de ánimo y la proporción de pautas al personal profesional en relación con la supervisión de las medicaciones podría mejorar los resultados en los pacientes bipolares.

En otro estudio de calidad de la asistencia llevado a cabo en 3 349 pacientes de *Medicaid* de California que tenían TB, los archivos de reclamos pagados mostraron que el tratamiento de mantenimiento con estabilizadores del estado de ánimo con valproato, carbamazepina o litio en el primer año después del tratamiento redujo significativamente los costos directos por paciente debido a una reducción de la asistencia ambulatoria (US\$ 2 329) y la hospitalización (US\$ 3 614) a pesar de los costos totales más altos en medicaciones de prescripción de US\$ 430. Por el contrario, cuando el tratamiento se difirió o los pacientes no eran adherentes, los costos directos aumentaron significativamente (US\$ 5 565) debido a mayores costos de asistencia ambulatoria (US\$ 1 697) y hospitalización (US\$ 3 844).<sup>53</sup> Del 42.4% de los pacientes estudiados que fueron tratados con un estabilizador del estado de ánimo, sólo el 5.5% fueron adherentes durante todo el año. Este estudio indica que el tratamiento subóptimo del TB es frecuente y conduce, paradójicamente, a mayores costos generales en los contextos de salud pública. También destaca la importancia de un enfoque del TB desde una perspectiva a largo plazo como lo recomiendan las pautas de tratamiento.

#### Modelos de simulación

Los modelos de simulación recopilan datos de distintas fuentes (p. ej., ensayos clínicos aleatorizados y metanálisis) para proporcionar un enfoque sistemático para identificar diferentes estrategias terapéuticas y sus resultados cuando no existen datos del mundo real. Estos modelos reflejan los caminos típicos de la práctica clínica y proporcionan a la persona encargada de tomar decisiones un enfoque sistemático cuantitativo para elegir entre posibles intervenciones terapéuticas bajo condiciones de incertidumbre.

*Modelo de Begley y colaboradores:* Begley y col.<sup>54</sup> desarrollaron un modelo de costos durante toda la vida para estimar el valor social de evitar un caso incidente de TB. Se

calculó que el costo del TB durante toda la vida en los Estados Unidos en 1998 era de US\$ 24 000 millones (Tabla 1); el costo anual promedio por paciente era de US\$ 251 847. Los costos directos de los servicios de salud mental por estado afectivo fueron US\$ 1 605 447 para la depresión bipolar aguda y de US\$ 2 702 en la manía bipolar aguda. Este modelo proporciona nueva evidencia de los costos mayores del polo depresivo comparado con el polo maníaco y de los beneficios del tratamiento de mantenimiento.<sup>53</sup> De los costos totales en 1998 del TB (US\$ 7 210 427), el 13%, el 22%, el 17% y el 34% fueron atribuibles al tratamiento de la manía aguda, la depresión aguda, los estados mixtos agudos y a la condición recuperada, respectivamente; mientras que el mantenimiento representó sólo el 14% de los costos totales.

*Modelo de Keck y colaboradores:* Keck y col.<sup>55</sup> compararon divalproato con litio en el tratamiento de la fase aguda y de mantenimiento del TB en un período de un año. El punto de inicio de este modelo fue la internación por manía aguda y siguió el tratamiento con divalproato o litio. Se estimaron las probabilidades de respuesta terapéutica a partir de los estudios publicados sobre tratamiento del episodio agudo. Se asumió el tratamiento de mantenimiento luego de la respuesta y se utilizaron las probabilidades de recaída y hospitalización a causa de recaídas para calcular una simulación al año. Como no existían datos de mantenimiento para divalproato, un panel de psiquiatras determinó las estimaciones clave de probabilidades. El modelo no diferenció entre las recaídas depresivas y maníacas; por lo tanto, los costos del tratamiento de las recaídas fueron el promedio estimado de los tratamientos con divalproato y litio. El costo total medio anual del tratamiento con litio de los episodios agudos excedió al del divalproato (US\$ 43 400 versus US\$ 39 643). El tratamiento de mantenimiento representó menos del 5% de los costos totales. No se comunicaron medidas de eficacia, como días sin síntomas o años de vida salvados.

*Modelo de Steffens-Krishnan:* El modelo analítico de decisiones de Steffens-Krishnan para el tratamiento de la manía aguda evaluó seis tratamientos (carbamazepina, clonazepam, terapia electroconvulsiva, clorpromazina y valproato).<sup>56</sup> Un panel de médicos desarrolló un consenso en relación con las consideraciones clínicas de las decisiones terapéuticas y proporcionó información de parámetros clave que incluyen eficacia, tolerabilidad y factores de costos mediante un procedimiento ponderado para asignar importancia a cada uno de estos factores cuando se evalúan los tratamientos. Los resultados de este modelo indicaron que valproato, litio y carbamazepina eran tratamientos preferibles y más tolerables de la manía aguda que la terapia electroconvulsiva, la clorpromazina y el clonazepam. Este modelo se construyó para facilitar la toma de decisiones clínicas, no la asignación de recursos en asistencia de la salud, por ende el modelo no proporciona estimaciones de rentabilidad o el impacto sobre los presupuestos. Además, el modelo sólo corresponde a la fase maníaca del TB y no examina los resultados a largo plazo en el curso de la enfermedad.

*Modelo de rentabilidad del mantenimiento de Davis y colaboradores:* Se creó un modelo farmacoeconómico para comparar el tratamiento de mantenimiento entre tres estados afectivos (es decir, manía, eutimia, depresión).<sup>57</sup> El modelo se construyó a partir de datos de ensayos clínicos, revisiones de la bibliografía, pautas de tratamiento y opiniones de expertos clínicos para simular una cohorte de 1 000 pacientes con

estabilización reciente de un evento agudo del estado de ánimo y controlados durante 18 meses. Los tratamientos incluyeron lamotrigina, litio, litio más lamotrigina y placebo.

El litio se asoció con el número más bajo de episodios maníacos y la lamotrigina con el número más bajo de episodios depresivos. La cantidad de días de eutimia aumentó en un 15% con el mantenimiento con lamotrigina comparado con el tratamiento de fase aguda. Esto representa 38 días adicionales de eutimia por año por paciente. Globalmente, la lamotrigina tuvo la máxima cantidad de años de vida ajustados por calidad y el impacto directo expresado en estos años.

El costo estimado total de la depresión bipolar con lamotrigina fue 33% menor que con placebo y 13% menor que con litio. El costo estimado total de la manía en los individuos con litio fue un 55% más bajo que con placebo y un 36% menor que con lamotrigina. El costo incremental por día de eutimia adicional fue de 114 y 59 libras esterlinas para el tratamiento con lamotrigina y la terapia de combinación, respectivamente, comparado con la monoterapia con litio. Se observó que el costo total de la terapia de mantenimiento con lamotrigina era un 4.5% menor que el tratamiento de todos los episodios agudos y la lamotrigina podría producir ahorros potenciales de costos de 125 libras esterlinas/paciente/año si se utiliza para el mantenimiento del TB.

En resumen, las evaluaciones farmacoeconómicas mostraron que aun cuando la carga económica del TB es alta, las medicaciones representan sólo una pequeña fracción de los costos totales. Los patrones de evaluación del tratamiento en los estudios de las bases de datos mostraron la necesidad de una mayor adhesión a la terapia de mantenimiento a largo plazo.

Los modelos farmacoeconómicos que compararon las opciones terapéuticas y proporcionaron herramientas para las decisiones presupuestarias fueron pocos. La calidad de los modelos creados para simular el curso clínico y los costos del TB también varía. El modelo de Steffens-Krishnan es más bien un algoritmo de decisiones clínicas al que se arriba a través del consenso. El modelo de Keck y col. no diferencia entre recaídas maníacas y depresivas, y tampoco tiene en cuenta los datos más recientes sobre terapia de mantenimiento. De los cuatro modelos, el modelo de Begley y col. y el de Davis y col. son amplios y abarcan todas las fases de la enfermedad y todas las fases del tratamiento. Ambos modelos de simulación proporcionan soporte adicional al tratamiento a largo plazo del TB comparado con el tratamiento del episodio.

*Modelo de rentabilidad de Chisholm y colaboradores:* La Organización Mundial de la Salud que elabora recomendaciones de intervenciones rentables, evaluó recientemente el TB. Chisholm y col.<sup>58</sup> llevaron a cabo un análisis de rentabilidad, que incluyó litio, valproato y enfoques psicosociales, dada la evidencia que sostiene que mejoran la adherencia al tratamiento farmacológico. El criterio de valoración primario fue un cambio en la discapacidad a nivel poblacional asociado con el TB (un promedio ponderado del tiempo que el paciente está en fase maníaca, depresiva o eutímica de la enfermedad). En relación con los tratamientos de fase aguda y preventivo, el litio y el valproato se asociaron con una mejoría del 50% comparado con el TB no tratado. El estudio hizo un ajuste para mejor adhesión al tratamiento con litio que con valproato, presunción inconsistente con los datos.<sup>24</sup> Sobre la base de datos retrospectivos que indicaron un posible efecto protector del litio contra el suicidio, los autores adjudicaron la

menor tasa de letalidad al litio (1.5 *versus* 2.5). Sobre la base de estas presunciones, ellos recomendaron que la intervención más económica del TB era uno de los agentes estabilizadores del estado de ánimo más antiguos y el tratamiento psicosocial en un contexto ambulatorio. Estos cálculos incluyeron el costo del TB tratado en una institución de salud mental.

*Las Américas:* En las subregiones de altos ingresos, donde los costos de internación son altos, el costo mayor del ácido valproico y los costos psicosociales son superados por su efecto beneficioso (Chisholm y col., 2005). En las regiones de bajos ingresos, incluida Latinoamérica, se estima que el litio es la opción más económica. También se señaló que si no se presume que el litio tiene un efecto antisuicida, el ácido valproico con tratamiento psicosocial o sin él tiene una ventaja sobre el litio. Globalmente, entre América del Norte y Latinoamérica, el litio y el ácido valproico son comparables en días libres de discapacidad, y en la mejoría agregada del tratamiento psicosocial asociado (Tabla 2).

*Lamotrigina:* Calvert y col. estudiaron la rentabilidad utilizando resultados de ensayos fundamentales con lamotrigina<sup>59</sup> en el tratamiento del TB I. Sólo se comparó ácido valproico y olanzapina, dado el diseño de los ensayos. Como se completó para el estudio de la OMS, los tres estados de salud fueron manía, depresión y eutimia. Es interesante señalar que los resultados dependieron del estado del cual el paciente se acababa de recuperar. En la manía, la lamotrigina fue más económica. En un episodio depresivo reciente, fue mejor el litio, aunque ambos fueron más económicos comparados con ninguna terapia de mantenimiento.

#### **Efectos colaterales y comorbilidades clínicas en el TB**

Las comorbilidades clínicas asociadas con el TB y relacionadas con las medicaciones psiquiátricas utilizadas para el tratamiento del TB representan una preocupación importante en términos de morbilidad. Tanto el litio como el valproato se asocian con mayor aumento de peso,<sup>60-62</sup> que es de hasta el 60% de los pacientes que reciben litio, mientras que el riesgo de aumento de peso es más bajo con carbamazepina y lamotrigina.<sup>63,64</sup> En términos de medicaciones antipsicóticas atípicas, la preocupación por el aumento de peso y los riesgos clínicos asociados como el síndrome metabólico son de máxima preocupación. Los estabilizadores del estado de ánimo también pueden contribuir a un riesgo mayor de disfunción tiroidea, renal o hepática.<sup>65</sup> Dados los costos económicos de las comorbilidades clínicas, es necesario considerar también

estos efectos colaterales al determinar las decisiones terapéuticas individuales. Por ejemplo, en un paciente que presenta una depresión leve a moderada, el agregado de tratamiento psicosocial puede a largo plazo ser más eficaz que algunos regímenes con múltiples fármacos.

Además de los efectos colaterales farmacológicos, el TB se asocia con distintas enfermedades clínicas. Como es de esperar, estas enfermedades clínicas se asocian con gran morbilidad en el TB comparado con la población general.<sup>66,67</sup> Por lo tanto, los modelos de costos en el TB deben considerar la comorbilidad clínica sobre economía, carga y calidad de vida.

#### **Opinión de los expertos y conclusión**

El TB es un trastorno debilitante que requiere terapia de mantenimiento para reducir la discapacidad funcional y la carga socioeconómica causada por los episodios recurrentes del estado de ánimo. Algunos datos recientes indican que los costos individuales del TB durante toda la vida exceden a los de la depresión mayor. Aunque tanto los síntomas maníacos como depresivos y su tratamiento contribuyen a estos costos, la sintomatología depresiva se asocia con mayor carga económica, mayor discapacidad y tasas de mortalidad sustancialmente más altas que la manía. La carga económica del TB se extiende a las familias y la sociedad, fundamentalmente debido a las hospitalizaciones por episodios agudos y la productividad perdida. El costo del TB se encuentra muy desviado hacia el subgrupo de pacientes que tienen enfermedades no controladas o mal controladas. Por lo tanto, existe la necesidad apremiante de contar en el nivel nacional como política de salud, así como objetivos terapéuticos para el paciente individual, con el compromiso de lograr y mantener el tratamiento eficaz mediante las terapias farmacológica y psicosocial. La prevención de los episodios y la sintomatología subsindrómica con un tratamiento de mantenimiento a largo plazo reduce los riesgos asociados para la salud y la carga económica de la enfermedad, sobre todo en la depresión bipolar, ya que es la expresión predominante de la enfermedad.

El tratamiento de mantenimiento con estabilizadores del estado de ánimo es más económico que el manejo exclusivo de los episodios agudos. Es considerablemente más probable que estos tratamientos se logren con la expansión reciente de aquellos basados en la evidencia sobre los distintos componentes del TB y la comprobación de que las terapias de combinación a menudo aumentan los resultados terapéuticos por encima de lo que puede lograrse con el empleo de modalidades únicas.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2012  
www.siicsalud.com

#### **Bibliografía**

- Hopkins HS, Gelenberg AJ. Treatment of bipolar disorder: how far have we come? *Psychopharmacology Bulletin* 30:27-38, 1994.
- Schulman KI, Tohen M, Kutcher SP. *Mood disorders across the life span*. New York, USA: John Wiley & Sons, Inc. 1996.
- Tohen M, Hennen J, Zarate CM Jr et al. Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *Am J Psychiatry* 157:220-228, 2000.
- Regier DA, Farmer ME, Rae DS et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study. *Journal of the American Medical Association* 264:2511-2518, 1990.
- Feinman JA, Dunner DL. The effect of alcohol and substance abuse on the course of bipolar affective disorder. *J Affect Disord* 37:43-49, 1996.
- Keck PE Jr, McElroy SL, Strakowski SM et al. Outcome and comorbidity in first- compared with multiple-episode mania. *J Nervous and Mental Disease* 183:320-324, 1995.
- Pini S, Cassano GB, Simonini E et al. Prevalence of anxiety disorders comorbidity in bipolar depression, unipolar depression and dysthymia. *J Affect Disorder* 42:145-153, 1997.
- Chen YW, Dilsaver SC. Comorbidity for obsessive-compulsive disorder in bipolar and unipolar disorders. *Psychiatry Res* 59:57-64, 1995.
- Uçok A, Karaveli D, Kundakci T et al. Comorbidity of personality disorder with bipolar mood disorders. *Psychiatric Research* 59:57-64, 1998.



## Entrevista exclusiva

Reportajes a prestigiosos profesionales del mundo entrevistados por los redactores, corresponsales, columnistas o consultores médicos de SIIC.

### B - Alteraciones de la Conducta Alimentaria en el Trastorno Bipolar



*Los trastornos de la conducta alimentaria son frecuentes entre los pacientes bipolares, pero a pesar de ello las publicaciones sobre el tema son escasas. La prevalencia de anorexia o bulimia varía entre 4% y 6% en estos pacientes.*

Entrevista exclusiva a

**Carla Torrent Font**

Psicóloga del Programa de Trastornos Bipolares, Departamento de Psiquiatría. Hospital Clínico y Provincial de Barcelona, España

Página de la autora: [www.siicsalud.com/dato/dat042/05228012a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat042/05228012a.htm)

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	 Especialidades médicas relacionadas, y referencias profesionales de la autora.

Barcelona, España (especial para SIIC)

**SIIC: ¿Cuáles son los métodos disponibles para evaluar las alteraciones alimentarias en general?**

CTF: En el diagnóstico de la anorexia y de la bulimia nerviosas, la identificación y el registro de los síntomas tienen relevancia decisiva. Estos síntomas van desde factores físicos hasta conductuales, cognitivos y emocionales. Algunos son más aparentes, como la pérdida de peso pronunciada, la amenorrea y los síntomas corporales secundarios; otros lo son menos, como la actitud hacia la comida, la imagen del propio cuerpo, los rasgos de la personalidad, la psicopatología previa y los déficit comunicativos, sociales y cognitivos.

En los trastornos de etiología y patogenia complejas, como los de la alimentación, son de vital importancia la adecuada exploración psicopatológica y conductual, el análisis y el registro estandarizado de las distintas áreas conflictivas, tanto durante la fase inicial de diagnóstico como durante la fase de tratamiento. Además de la evaluación médica, la evaluación psiquiátrica es básica y deberá incluir la historia clínica, un estudio psicológico y la evaluación familiar.

En los últimos años se describieron numerosas pruebas psicométricas y autoinformes para la exploración de los distintos factores presentes en estos pacientes, los más utilizados son: *Bulimic Investigatory Test Edinburgh* (BITE), Henderson, 1987; *Eating Disorder Inventory* (EDI) Garner, 1983; *Body Shape Questionnaire* (BSQ), Cooper, 1987; *Three Factor Eating Questionnaire* (TFEQ), Stunkard 1985; *Mizes Anorectic Cognitions* (MAC), Mizes, 1988; *Bulimia*

*Test, Revised* (BULIT-R), Smith, 1984; *Questionnaire on Eating and Weight Patterns, Revised* (QEWP-R), Spitzer, 1994, y *Eating Disorder Examination* (EDE), Fairburn, 1993. En ellas se evalúan distintas dimensiones relacionadas que afectan la conducta alimentaria de una persona: actitud frente a la alimentación, conducta, peso, imagen corporal, aspectos cognitivos...

**Para el trastorno bipolar, ¿cuáles de ellos son específicamente aplicables?**

Los instrumentos descritos en la pregunta anterior, además de ser bastante extensos, no tienen en cuenta las características especiales que conforman el trastorno bipolar, por lo tanto, hasta ahora no existía ningún instrumento para evaluar de forma específica las alteraciones alimentarias en el trastorno bipolar. Puesto que la mayoría de las personas con enfermedad bipolar presentan quejas inespecíficas o formas atípicas o incompletas de trastorno alimentario se diseñó un instrumento, la escala BEDS, que abarca un amplio abanico de problemas relacionados específicamente con los que refieren los pacientes bipolares, y que resulta sencilla y fácil de aplicar.

**¿Qué prevalencia general tienen los trastornos alimentarios?**

Los trastornos de la alimentación son patologías que incrementaron en mayor medida su incidencia en los últimos años. La mayoría de personas afectadas por estos trastornos son mujeres adolescentes, si bien cada vez es mayor la prevalencia en hombres y adultos. Es muy difícil precisar los datos epidemiológicos reales, pues en una gran mayoría de casos estos trastornos no son diagnosticados debido a que las pacientes raramente revelan o comunican sus síntomas a los profesionales de la salud y también es infrecuente que lo hagan en el ámbito familiar.

Tan sólo en EE.UU. cerca de 8 millones de adolescentes y adultos jóvenes tienen síntomas de trastornos alimentarios; de éstos, más del 90% son mujeres y más del 75% son adolescentes, se estima que la anorexia nerviosa y la bulimia nerviosa afectan aproximadamente 1.2 millones de mujeres en ese país. Otros autores afirman que, paradójicamente, la

incidencia de la anorexia nerviosa entre las mujeres jóvenes con mayor riesgo de padecerla no se incrementó significativamente, mientras que sí lo hizo entre las de 20 y 30 años.

Por término medio, la incidencia de la anorexia nerviosa es de 20 a 30 mujeres menores de 25 años por 100 000 habitantes, con una prevalencia de 0.5% a 1%. La incidencia y la prevalencia de la bulimia nerviosa presentan cifras variables, entre 1% y 13% y entre 1% y 20%, respectivamente. Además de la anorexia y la bulimia nerviosas, los síndromes parciales (trastornos alimentarios que no cumplen todos los criterios para los anteriores) tienen prevalencia e incidencia elevadas en la población adolescente. De este manera encontramos estudios con una prevalencia de 3.3% y 3.2% para el trastorno por atracón, y de prevalencias a lo largo de la vida para los trastornos de la conducta alimentaria no especificados de 3%.

### ***¿Cuál es la frecuencia de asociación entre los trastornos bipolares y otras patologías psiquiátricas?***

El trastorno bipolar presenta una elevada comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos. Las cifras más altas de comorbilidad corresponden a los trastornos por abuso y dependencia de sustancias y trastornos por ansiedad. Se estima que alrededor de 50% de los pacientes bipolares tiene un trastorno comórbido por abuso de sustancias. Respecto de los trastornos de ansiedad, que incluyen ansiedad generalizada, angustia, trastorno obsesivo compulsivo y fobias, podrían afectar hasta un 20% de los pacientes bipolares, aunque algunos de los autores elevan estas cifras al doble. El tercer diagnóstico comórbido más frecuente es el de trastorno de personalidad, varios estudios constataron que 40% a 50% de los pacientes cumplen criterios para ser diagnosticados con trastorno de la personalidad, con preponderancia de los grupos B y C. Algunos trastornos de personalidad que se presentan frecuentemente en pacientes bipolares son el obsesivo compulsivo, el límite, el narcisista y el evitativo; además, se aprecia también comorbilidad con trastorno de la personalidad antisocial e histriónico.

Los trastornos de la conducta alimentaria son frecuentes entre los pacientes bipolares, pero a pesar de ello las publicaciones sobre el tema son escasas. La prevalencia-vida del trastorno bipolar entre los pacientes afectados de anorexia o bulimia oscila entre 4% y 6%, si bien algunos autores sitúan estas cifras por encima del 10%.

Respecto de otras patologías psiquiátricas, la prevalencia del trastorno por control de impulsos en el trastorno bipolar se sitúa entre 13% y 23%. Un estudio reciente sugiere que el trastorno por déficit de atención con hiperactividad es sumamente prevalente en el trastorno bipolar. En ese estudio, 8 de 14 (57%) adolescentes bipolares que habían sido hospitalizados para el tratamiento de manía aguda o hipomanía también cumplían criterios para déficit de atención con hiperactividad.

### ***¿Podría explicar la influencia del patrón estacional en los trastornos bipolares?***

Entre 10% y 20% de los pacientes bipolares están influidos por el cambio de estación. Hay pacientes que tienen cierta tendencia a presentar el mismo tipo de episodio en coincidencia con determinada estación del año. Es lo que se conoce como patrón estacional. Generalmente se compone de depresión invernal e hipomanía o manía en primavera-verano pero también existe el patrón inverso. Esta alteración está

relacionada con los cambios en el número de horas de luz solar, por lo tanto, es mucho más común en países alejados del ecuador, en los que hay mucha más variación de disponibilidad de luz solar entre verano e invierno. Las depresiones invernales suelen incluir en sus síntomas el aumento de la ingesta y más específicamente el *craving* por carbohidratos (presente sobre todo en mujeres, con una proporción de 4:1). El *craving* por carbohidratos se asocia a un déficit serotoninérgico y existen datos sobre mejoría subjetiva del tono tímico una vez finalizado el episodio de *craving*. Los trastornos de la conducta alimentaria en las depresiones atípicas presentan cierto grado de similitud fenomenológica con los síntomas bulímicos, en particular por la existencia de pérdida de control sobre la conducta alimentaria.

El tratamiento para esta alteración del curso del trastorno bipolar es la fototerapia, este tratamiento se basa en el uso de lámparas de luz blanca hiperintensa que deben utilizarse a diario, preferentemente durante la mañana, en la época de menor período de luz (invierno).

### ***Entre los pacientes bipolares, ¿cuáles son los trastornos alimentarios prevalentes?***

Disponemos de pocos estudios llevados a cabo sobre patología alimentaria y trastorno bipolar, a pesar de la frecuente comorbilidad que podemos observar en la clínica diaria. Los escasos estudios realizados confirman la asociación mórbida entre trastornos bipolares y alimentarios y en particular entre bulimia y trastorno bipolar tipo II. Sin embargo, la mayoría de los problemas de conducta alimentaria presente en pacientes bipolares no cumplen, por sus características y gravedad, criterios para un trastorno específico de la conducta alimentaria.

Aunque se describió la concurrencia de bulimia nerviosa y depresión, la asociación entre bulimia nerviosa y manía carece de evaluaciones sistemáticas. Algunos estudios observaron índices elevados de trastorno bipolar en pacientes con bulimia nerviosa y sus familiares, lo cual sugiere una asociación entre estos trastornos. El índice de bulimia comórbida en el trastorno bipolar se sitúa en entre 2% y 15%. En un estudio de 1996 se observó que 13% de los pacientes cumplían criterios para trastornos por atracón, 25% mostraban síndrome de trastorno por atracón parcial, y 16% de los pacientes se daban atracones nocturnos además de durante el día. Otro estudio sugería que la bulimia nerviosa se presentaba con más frecuencia en pacientes mixtos que en los maníacos puros. Sin embargo, se observó un índice aumentado de trastorno bipolar, sobre todo de tipo II, en diversos estudios epidemiológicos de pacientes con bulimia nerviosa.

### ***¿Podría explicar qué es la BEDS?***

Para atender la necesidad de poder determinar la efectividad de los enfoques terapéuticos sobre los hábitos alimentarios del paciente bipolar resulta imprescindible disponer de un instrumento de medida de las alteraciones en la conducta alimentaria específico para dichos pacientes, que demuestre en términos de validez y sensibilidad el cambio de su adecuación para el estudio de esta sintomatología, y que demuestre factibilidad suficiente para su uso en el servicio de Psiquiatría, por esta razón se creó la *Bipolar Eating Disorder Scale Barcelona* (BEDS) que constituye el primer instrumento de *screening* de las alteraciones alimentarias en el trastorno bipolar. Es una escala sencilla, breve y autoaplicada que

proporciona una medida de intensidad de los problemas alimentarios de los pacientes bipolares, del mismo modo que una escala para la ansiedad permite evaluar dicho síndrome en pacientes con diagnóstico primario distinto de trastorno de ansiedad. Se seleccionaron los 10 puntos relacionados con los problemas más comúnmente expresados. Los puntos se pueden dividir en diferentes grupos: los que hacen referencia a la regularidad de los hábitos, a la influencia del estado de ánimo en la ingesta alimentaria, trastornos de la conducta alimentaria –como los atracones–, el mecanismo regulador de la saciedad, el hecho de comer de manera compulsiva y el *craving* de carbohidratos. Los puntos tienen cuatro posibles respuestas (0 = nunca, 1 = algunas veces, 2 = a menudo, 3 = siempre). El total se obtiene sumando la puntuación de cada ítem, por lo tanto, la puntuación total puede ir de 0 a 30. Los pacientes con puntuaciones superiores a 13 probablemente sufran alteraciones relevantes en su conducta alimentaria.

#### **¿Cuál es la aplicación de la BEDS y qué importancia tiene en el contexto del trastorno bipolar?**

Esta escala permite evaluar la intensidad y la frecuencia de las diversas alteraciones de la conducta alimentaria. La detección de estas alteraciones nos permitirá realizar una intervención individualizada para nuestros pacientes, para ver exactamente cuáles son sus mayores dificultades y cómo repercuten éstas en su calidad de vida. Para el trastorno bipolar es fundamental la medicación, pero también es muy importante la regularidad de los hábitos: del sueño, alimentarios... Muchas de las alteraciones de la conducta alimentaria que presentan los pacientes bipolares provocan un importante aumento de peso que genera gran malestar psicológico (deterioro de la autoimagen y la autoestima), así como posibles complicaciones físicas en un futuro. Asimismo, estudios recientes concluyeron que los pacientes obesos con trastorno bipolar presentan peor pronóstico que los pacientes que no tienen sobrepeso.

Todo ello hace necesario plantearse un enfoque conjunto que tenga en cuenta los diferentes factores relacionados con el aumento de peso a fin de poder mejorar el tratamiento y diseñar programas de intervención para regular el peso de nuestros pacientes y facilitar pautas destinadas a una educación nutricional para mejorar así su calidad de vida.

Por tanto, la BEDS será de ayuda en el contexto del trastorno bipolar, para optimizar el tratamiento de nuestros pacientes de forma multidisciplinaria, de modo que intervengan criterios nutricionales, farmacológicos y psicológicos, de esta forma lograremos mayor cumplimiento del tratamiento y mantenimiento del peso perdido a largo plazo.

#### **¿Cómo se construyó la escala y qué evalúa?**

La escala fue constituida a partir de dos fuentes: puntos de otras escalas de patología alimentaria ya existentes, adaptados a las preocupaciones planteadas al respecto por nuestros pacientes, en la práctica clínica diaria y las propias características de la enfermedad bipolar, y un listado de síntomas referido por una amplia muestra de 350 pacientes pertenecientes al programa de trastornos bipolares del Hospital Clínico de Barcelona, a los que se les preguntó acerca de dificultades en sus hábitos alimentarios. A partir de allí se realizó una selección de puntos, se eliminaron los menos citados y los redundantes y una comisión de expertos en trastorno bipolar y en patología alimentaria seleccionó los 10 más significativos. Posteriormente un grupo más amplio de expertos realizó algunas modificaciones en su redacción y el formato de la escala y dio su aprobación. El resultado es el diseño de esta sencilla escala, que implica muy poco tiempo de ejecución, y es autoaplicada. El punto de corte se estima a partir de la mediana de una muestra de controles sanos ( $n = 55$ ) más dos desviaciones estándar. La escala permite evaluar la intensidad y la frecuencia de las diferentes alteraciones de la conducta alimentaria en el trastorno bipolar.

#### **¿Qué cambios se esperan a partir de su aplicación?**

Antes que nada, estamos en vías de validar la escala en otros países europeos, y queremos que no sólo sirva como instrumento de *screening* sino que la escala BEDS pueda servir también de índice predictor de aumento de peso, evaluar los pacientes antes de iniciar un tratamiento farmacológico, y observar si correlacionan las puntuaciones más elevadas en la BEDS con el perfil de pacientes con más tendencia al aumento de peso, lo que nos podría dar muchas pistas respecto de qué tratamiento será más adecuado para cada paciente y también qué intervención se puede realizar desde el primer momento.

La autora no manifiesta conflictos de interés.

# Informes seleccionados

## Reseñas destacadas

Esta sección se compone de revisiones médicas estrechamente relacionadas con el ejercicio de la profesión. Los resúmenes SIIC de Reseñas destacadas tienen una extensión promedio de dos páginas.

### 1 - Asociación entre la Resistencia al Tratamiento Antidepresivo en Pacientes con Depresión Unipolar y el Trastorno Bipolar Posterior: Estudio de Cohortes

Li CT, Bai Y, Su T y colaboradores

Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwán

[Association between Antidepressant resistance in Unipolar Depression and Subsequent Bipolar Disorder: Cohort Study]

British Journal of Psychiatry 200(1):45-51, Ene 2012

*La resistencia al tratamiento antidepresivo afecta la evolución de los pacientes con depresión mayor en forma negativa, con el consiguiente aumento de los índices de hospitalización y mortalidad. Una de las causas posibles de resistencia al tratamiento antidepresivo es la existencia de un trastorno bipolar no diagnosticado.*

La respuesta inadecuada al tratamiento antidepresivo es frecuente en pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM). Más aun, la remisión completa sólo tiene lugar en algunos pacientes y cerca del 30% responden al tratamiento en forma parcial o no responden. La resistencia al tratamiento afecta la evolución en forma negativa, con el consiguiente aumento de los índices de hospitalización y mortalidad. Una de las causas posibles de resistencia al tratamiento antidepresivo es la existencia de un trastorno bipolar (TBP) no diagnosticado.

En general, el primer episodio que sufren los pacientes con TBP es de carácter depresivo. Esto favorece el diagnóstico erróneo de TDM y la aparente resistencia al tratamiento. Según lo informado, más del 50% de los pacientes con depresión unipolar resistente en realidad padecen TBP. Desafortunadamente, la información acerca de la asociación entre la resistencia al tratamiento antidepresivo en pacientes con depresión unipolar y el TBP subyacente es insuficiente.

El objetivo del presente estudio fue comparar la modificación de los índices de diagnóstico de TBP entre los pacientes con TDM que presentan diferentes patrones de respuesta al tratamiento. Los autores propusieron que los pacientes con TDM y un nivel elevado de resistencia al tratamiento presentan un índice superior de cambio del diagnóstico de depresión por el diagnóstico de TBP en comparación con los pacientes que responden mejor al tratamiento antidepresivo. En segundo lugar, se evaluó si el nivel de reconocimiento del TBP por parte de los profesionales influye sobre la modificación de los índices diagnósticos.

#### Pacientes y métodos

El período de estudio tuvo lugar entre 2000 y 2007. Se empleó la información incluida en la base de datos del National Health Insurance (NHI) correspondiente a individuos residentes en Taiwán. El NHI es un programa que hacia fines de 2004 ya cubría la atención del 99% de la población taiwanesa. Dicha base de datos incluye información demográfica y clínica obtenida en cada consulta médica. Los datos de interés fueron los correspondientes a los pacientes

que recibieron el diagnóstico de TDM en el año 2000. Con el fin de mejorar la calidad del análisis se incluyó una segunda cohorte de características similares en comparación con la primera, denominada "cohorte 2003".

Los integrantes de las cohortes 2000 y 2003 fueron clasificados según las características del tratamiento antidepresivo que recibieron entre 1999 y 2001 y entre 2002 y 2004, respectivamente. Los pacientes difíciles de tratar (DDT) fueron aquellos que recibieron modificaciones en su esquema de tratamiento antidepresivo en dos o más oportunidades. El tratamiento antidepresivo se consideró adecuado ante la administración de dosis terapéuticas de las drogas durante más de 60 días consecutivos. Los grupos de control estuvieron integrados por pacientes considerados fáciles de tratar (FDT) que no recibían antidepresivos (grupo FDT-1) o que sólo habían recibido un antidepresivo (grupo FDT-2). El cambio de antidepresivo en una sola oportunidad definió al grupo de pacientes con dificultad intermedia de tratamiento (DIT). Estos criterios resultaron en la conformación de cuatro grupos con diferente nivel de respuesta antidepresiva, denominados FDT-1, FDT-2, DIT y DDT.

El cambio de diagnóstico de TDM unipolar por TBP se evaluó en el período 2000-2007 en la cohorte 2000 y entre 2003-2007 en la cohorte 2003. Los parámetros de interés fueron el tiempo transcurrido hasta el cambio del diagnóstico de TDM por TBP y el índice y el porcentaje de cambios de diagnóstico en los cuatro grupos, definidos según el nivel de dificultad terapéutica. Los pacientes con TBP-I se definieron en presencia de más de dos internaciones psiquiátricas una vez reemplazado el diagnóstico de TDM por TBP. El resto de los pacientes fue considerado con trastorno bipolar de tipo II. Además, se tuvieron en cuenta variables como la presencia de distimia, ansiedad y uso indebido o dependencia de sustancias, la edad, el sexo y el tratamiento con antidepresivos solos o en combinación con otras drogas. Los autores evaluaron si dichas variables podían predecir la modificación del diagnóstico.

#### Resultados

La edad y el sexo no difirieron significativamente entre los pacientes según el nivel de dificultad del tratamiento antidepresivo. El 80% de los integrantes de la cohorte 2000 y el 70.9% de los integrantes de la cohorte 2003 no habían recibido antidepresivos o sólo habían sido tratados con un agente. Es decir, dichos pacientes pertenecían a los grupos FDT-1 o FDT-2. El 5.5% de los integrantes de la cohorte 2000 y el 10.7% de los integrantes de la cohorte 2003 presentaron un nivel elevado de resistencia al tratamiento antidepresivo. El 7.6% de la cohorte 2000 evaluada durante un período de 5 años, el 10.1% de la cohorte 2000, evaluada durante un período de 8 años, y el 12.1% de la cohorte 2003, evaluada durante un período de 5 años habían recibido el diagnóstico inicial de depresión unipolar y luego recibieron el diagnóstico de TBP.

El índice de modificación de diagnóstico fue máximo entre los pacientes DDT en comparación con el resto de los grupos. En cambio, los grupos FDT-1 y FDT-2 presentaron índices de cambio de diagnóstico significativamente inferiores y el grupo DIT presentó índices intermedios. La consideración de

los cuatro grupos resultó en un índice de cambio del diagnóstico estadísticamente significativo.

El índice de cambio del diagnóstico fue mayor y se modificó más rápido entre los pacientes DDT, tanto en la cohorte 2000 como en la cohorte 2003. Dicho cambio estuvo influido en forma significativa por la menor edad y la combinación de antidepresivos. Las comorbilidades psiquiátricas no tuvieron un efecto estadísticamente significativo. Las más frecuentes fueron la distimia, la ansiedad y los trastornos relacionados con el consumo de sustancias. La aplicación de un modelo de regresión logística permitió apreciar una asociación entre la edad y la modificación del diagnóstico, aunque la variable asociada en mayor medida con dicha modificación fue el antecedente de cambio del tratamiento antidepresivo. Los resultados también indicaron una asociación significativa entre el grupo DIT y el riesgo de modificación del diagnóstico. Los autores indicaron que la resistencia al tratamiento antidepresivo en pacientes con depresión unipolar es un indicador de vulnerabilidad para padecer TBP.

La modificación del diagnóstico fue más rápida en la cohorte 2003. Esto podría asociarse con un aumento de la conciencia de los profesionales acerca del TBP. En coincidencia, los autores hallaron un aumento de la prevalencia de TBP entre 2000 y 2007, con un aumento especialmente notorio entre 2003 y 2005. Esto permite explicar la velocidad mayor de modificación del índice diagnóstico en la cohorte 2003. Asimismo, los autores sugieren que el aumento del conocimiento por parte de los profesionales fue un factor importante en términos de aumento del índice de modificación diagnóstica.

En cuanto al efecto del subtipo de TBP, los autores hallaron que el 12.4% y 14% de los integrantes de la cohorte 2000 presentaban TBP I al ser evaluados durante un período de 5 y 8 años, respectivamente. Dicho diagnóstico tuvo lugar en el 6.7% de los integrantes de la cohorte 2003. Es posible que el aumento de la cantidad de pacientes considerados bipolares se haya debido principalmente al diagnóstico de TBP II.

## Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, el mayor nivel de resistencia al tratamiento antidepresivo en casos de TDM se asocia con índices mayores de cambio del diagnóstico por TBP. Este hallazgo coincide con la asociación entre el TBP no diagnosticado y la resistencia al tratamiento antidepresivo sugerida por diferentes profesionales. El 7.6% al 12.1% de los pacientes con TDM recibieron una modificación diagnóstica luego de un período medio de 1.89 a 2.98 años. El acortamiento del período transcurrido hasta la modificación del diagnóstico se habría asociado con el aumento de la conciencia de los profesionales acerca del TBP.

Un hallazgo a destacar fue la menor probabilidad de modificación del diagnóstico entre los pacientes con TDM más fáciles de tratar. En cambio, el aumento de la dificultad de tratamiento se asoció con una probabilidad superior de modificación del diagnóstico. Mientras que los grupos FDT-1 y FDT-2 presentaron índices de modificación diagnóstica del 6.8% al 8.8%, los grupos DIT y DDT presentaron índices de 12.7% a 18.5% y 25.6% a 26.6%, respectivamente. Puede sugerirse que la resistencia al tratamiento constituye un factor de asociación entre la depresión unipolar y el TBP, especialmente tipo II.

La respuesta inadecuada a los antidepresivos es frecuente en caso de depresión y representa un problema para el profesional y los pacientes. Estos últimos se verán favorecidos ante un diagnóstico y un tratamiento tempranos. La asociación entre la resistencia al tratamiento antidepresivo y la bipolaridad fue informada por diferentes autores, en coincidencia con lo observado en el presente estudio. En caso de TDM resistente al tratamiento, la administración

combinada de antidepresivos con antipsicóticos atípicos o estabilizadores del estado de ánimo resulta más efectiva en comparación con la monoterapia antidepresiva. Es decir, los pacientes con depresión mayor resistente al tratamiento obtienen beneficios al recibir drogas empleadas para tratar a los pacientes con TBP, lo cual constituye un punto de conexión entre ambas entidades.

En coincidencia con lo informado por otros autores como Akiskal y colaboradores, los resultados obtenidos indicaron que cerca del 10% de los pacientes con depresión unipolar tienen probabilidades de presentar bipolaridad con el correr del tiempo. Los autores del presente estudio sugieren que el nivel de dificultad terapéutica es un indicador de probabilidad de bipolaridad.

La relación entre el tipo de antidepresivo empleado y el riesgo de viraje maníaco es un tema en discusión. Los autores sugieren que no existe una asociación directa entre el tipo de antidepresivo y el riesgo posterior de cambio del diagnóstico de depresión unipolar por TBP. No obstante, la prevalencia de tratamiento con antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina fue mayor en el grupo DDT, lo cual se vincularía con su resistencia al tratamiento.

Los investigadores destacan algunas limitaciones del presente estudio, como la falta de aplicación de una entrevista diagnóstica estructurada. Tampoco se pudo definir con precisión el diagnóstico de TBP I o TBP II ni se evaluó el cumplimiento del tratamiento antidepresivo. Por último, no se contó con información sobre el porcentaje de virajes del estado de ánimo asociados con la administración de antidepresivos.

## Conclusión

Existe una asociación entre la respuesta inadecuada al tratamiento antidepresivo y el cambio del diagnóstico de TDM unipolar por TBP. Dicho cambio también se relacionó con la conciencia de los profesionales respecto del TBP. Es posible que el antecedente de respuesta inadecuada al tratamiento antidepresivo en pacientes con TDM constituya un indicador de probabilidad para padecer trastorno bipolar.

 Información adicional en [www.sicialud.com/dato/resiic.php/130005](http://www.sicialud.com/dato/resiic.php/130005)

## 2 - Consecuencias Clínicas del Deterioro Cognitivo y la Carga Alostática en Pacientes con Trastorno Bipolar

Vieta E, Popovic D, Kapczinski F

University of Barcelona Hospital Clinic, Barcelona, España; Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

*[Clinical Implications of Cognitive Impairment and Allostatic Load in Bipolar Disorder]*

European Psychiatry, Abr 2012

*El cerebro es especialmente vulnerable al efecto de la carga alostática. Paradójicamente, el cerebro cumple un papel fundamental para la integración de la respuesta al estrés y el desencadenamiento de la alostasis. Dicha vulnerabilidad sería aun mayor en presencia de trastorno bipolar.*

La carga alostática es una herramienta fisiológica requerida para la adaptación al estrés. Representa el costo inherente a los procesos alostáticos que protegen al individuo y resulta de la hiperactividad o inactividad crónica de los sistemas implicados en la adaptación al entorno. Los efectos de la



carga alostática son acumulativos y generalmente se ponen de manifiesto durante el envejecimiento y el estrés crónico. Según se informó, un monto elevado de carga alostática aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular, deterioro cognitivo y mortalidad.

La evaluación neuropsicológica es una herramienta que puede favorecer el hallazgo de trastornos mediante neuroimágenes y el conocimiento de endofenotipos potenciales que permitan comprender cuestiones neurofisiológicas. Los hallazgos obtenidos sobre el déficit neurocognitivo se aplicaron en forma reciente en la práctica clínica. Según algunos autores, el desempeño neurocognitivo es un predictor significativo de funcionamiento en pacientes con trastornos bipolar. También en estos pacientes, el deterioro cognitivo y la morbimortalidad física se vincularon con el concepto de carga alostática.

En el presente estudio de revisión se evaluó la relación entre el desempeño cognitivo, la salud física, la comorbilidad y el funcionamiento de los pacientes bipolares. Se prestó especial atención a la prevención o a la reversión de los efectos negativos de la carga alostática y sus consecuencias sobre la vida de los pacientes. Con dicho fin, los autores efectuaron una búsqueda de estudios en la base de datos PubMed.

### La carga alostática y sus mediadores

En casos de trastorno bipolar, la carga alostática aumenta progresivamente a medida que tienen lugar los episodios de alteración del estado de ánimo. Su consideración permite integrar cuestiones como la vulnerabilidad al estrés y el deterioro físico y cognitivo. Los mediadores de la alostasis incluyen los genes, las neurotrofinas, los neurotransmisores, las hormonas y otros factores cuyo exceso puede aumentar el riesgo de daño sistémico y neuronal. Si bien la carga alostática puede afectar cualquier órgano, el cerebro es especialmente vulnerable y, paradójicamente, cumple un papel fundamental para la integración de la respuesta al estrés y el desencadenamiento de la alostasis. Dicha vulnerabilidad sería aún mayor en presencia de trastorno bipolar.

El envejecimiento y el deterioro cognitivo se asocian con cambios cerebrales estructurales y funcionales vinculados con el aumento crónico de los niveles de glucocorticoides. Esto pone de manifiesto el efecto a largo plazo de la carga alostática. El estrés genera mecanismos adaptativos de neuroplasticidad, se asocia con una disminución de la neurogénesis en la circunvolución dentada y con una disfunción de los sistemas de neurotransmisión. Este último hecho puede aumentar la síntesis de radicales libres y provocar daño neuronal. Más allá de la afeción del hipocampo, la carga alostática afectaría otras estructuras cerebrales como la corteza prefrontal y la amígdala.

Dada la asociación entre la carga alostática, el deterioro cognitivo y la morbimortalidad, resulta esencial conocer los biomarcadores clínicos de la carga alostática. Uno de los mediadores principales de la carga alostática es el estrés oxidativo. Según lo informado, el trastorno bipolar se asocia con trastornos de los biomarcadores del estrés oxidativo. Se sugiere que el estrés oxidativo crónico aumenta la vulnerabilidad para padecer enfermedades asociadas con el envejecimiento como los trastornos cardiovasculares. Asimismo, la afeción del sistema dopaminérgico en pacientes con trastorno bipolar que cursan episodios maníacos es otra fuente de estrés oxidativo. A su vez, el estrés oxidativo activa vías de transducción de señales que se relacionan con los trastornos del estado de ánimo y con entidades crónicas como la obesidad, la diabetes y la enfermedad cardiovascular.

Los cambios cerebrales estructurales asociados con la carga alostática también se relacionaron con el trastorno bipolar. Además, existen factores de crecimiento cuya alteración tiene

lugar tanto en presencia de estrés como de bipolaridad. Esto es especialmente importante respecto del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) cuyo nivel disminuye tanto en presencia de manía como en caso de depresión. El riesgo de ciclado rápido y afeción cognitiva se relacionó con el polimorfismo Val66Met del gen que codifica el BDNF.

Dado que los pacientes bipolares eutímicos presentan niveles de BDNF similares en comparación con la población sana, los autores sugieren que el nivel de BDNF se asocia con la estabilidad del estado de ánimo. Otro hallazgo vinculado con la alteración aguda del estado de ánimo fue el aumento de los niveles de neurotrofina 3 y de factor neurotrófico derivado de la glía, el cual podría obedecer a un mecanismo compensatorio debido a la disminución del nivel de BDNF. Por último, existen cambios estructurales en pacientes bipolares que reflejan malformaciones de los circuitos responsables de conferir valencia emocional a las experiencias y, en consecuencia, de asignarles el carácter de estresantes. Si dicho sistema se encuentra afectado, es posible que los pacientes bipolares tengan un nivel mayor de vulnerabilidad ante el estrés, sus consecuencias y la carga alostática.

### Deterioro cognitivo y bipolaridad

El déficit cognitivo observado en pacientes bipolares persiste durante los períodos de eutimia y se asocia con la alteración de la atención, el funcionamiento ejecutivo y la memoria verbal. Su aparición se vincularía con un patrón anormal de activación cerebral que afecta la corteza prefrontal y la conexión córtico-subcortical-límbica y no es específico del trastorno bipolar. Hasta el momento no queda claro si la alteración del funcionamiento ejecutivo se asocia con los trastornos de la memoria verbal en pacientes bipolares. Tampoco se cuenta con información concluyente acerca del papel del deterioro neuropsicológico durante la etapa premórbida. En general, se considera que el funcionamiento cognitivo premórbido de los pacientes bipolares es adecuado. No obstante, el estudio de los familiares de primer grado de los pacientes bipolares indicó que puede existir cierto déficit vinculado con el procesamiento psicomotor y el funcionamiento ejecutivo y que dicho déficit se asociaría con la vulnerabilidad para padecer trastorno bipolar. En cuanto a la memoria verbal, no se halló una asociación entre su afeción y el aumento del riesgo de trastorno bipolar. En cambio, dicha esfera cognitiva se vería afectada con el transcurrir de los episodios de afeción anímica, por la presencia de síntomas subclínicos y por el tratamiento farmacológico y podría constituir un indicador terapéutico. Dado que la alteración cognitiva difiere entre los pacientes bipolares, el estudio de los subtipos de bipolaridad puede ser importante para la aplicación de estrategias terapéuticas y preventivas efectivas.

Los estudios efectuados mediante neuroimágenes permiten sugerir que los pacientes bipolares que cursaron múltiples episodios de alteración del estado de ánimo, especialmente episodios maníacos, tienen un riesgo de agrandamiento ventricular y atrofia de la sustancia gris en comparación con los pacientes que cursan un primer episodio. Dichos hallazgos no mejoran en forma notoria a pesar del tratamiento efectivo. Hasta el momento no se describió la evolución de los pacientes bipolares con deterioro cognitivo hacia la demencia.

Los síntomas neurocognitivos son importantes para la evaluación de la patogénesis y de los endofenotipos vinculados con el trastorno bipolar, además de tener valor clínico. En la actualidad, se discute la inclusión de los trastornos cognitivos entre los criterios diagnósticos de trastorno bipolar y esquizofrenia. Un hallazgo a destacar es la falta de correlación precisa entre los trastornos cognitivos referidos por los pacientes y los resultados de las pruebas neuropsicológicas. De hecho, se sugirió que el deterioro

cognitivo subjetivo se asocia en mayor medida con la depresión subclínica y con los efectos adversos del tratamiento en comparación con los trastornos objetivos. Estos últimos se vincularían con las consecuencias de los episodios de alteración del estado de ánimo y con la carga alostática.

Tanto la etiología como el tratamiento del déficit cognitivo observado en los pacientes bipolares pueden asociarse con cuestiones vinculadas con la medicación. La información al respecto obtenida en pacientes es limitada. De acuerdo con lo observado en voluntarios sanos, la administración de litio puede afectar el aprendizaje verbal, la memoria y la creatividad. Es posible que ciertos fármacos tengan un perfil cognitivo más favorable, aunque hasta el momento no se obtuvieron conclusiones al respecto. En cuanto a la afección estructural, su presencia en niños y adolescentes bipolares indicó que no es una consecuencia del tratamiento farmacológico o de la repetición de los episodios de afección anímica. Por último, existen factores psicosociales que influyen sobre el funcionamiento cognitivo de los pacientes bipolares e incluyen el fracaso académico, la disminución del interés por la lectura y las actividades culturales y la institucionalización. Es necesario contar con estudios adicionales al respecto.

### Clasificación

Los niveles de BDNF disminuyen durante los episodios de alteración del estado de ánimo y su normalización se ve obstaculizada por la repetición de los episodios. En coincidencia, los pacientes bipolares que cursan los primeros estadios de la enfermedad responden mejor al tratamiento, presentan períodos de eutimia más prolongados y tienen una evolución clínica más satisfactoria. De acuerdo con lo antedicho, Berk y colaboradores propusieron la necesidad de clasificar los pacientes según el estadio de la enfermedad y definir las características clínicas y las necesidades terapéuticas propias de cada instancia.

El espectro de progresión del trastorno bipolar oscila entre el pródromo y los cuadros refractarios no remitentes. Los factores que favorecen la progresión clínica incluyen los episodios agudos, el abuso de sustancias, el estrés y los factores de vulnerabilidad heredados. Durante las primeras etapas de la enfermedad serán necesarias estrategias neuroprotectoras, en tanto que durante los últimos estadios el paciente requerirá estrategias de rehabilitación. Los parámetros neurobiológicos, neurocognitivos y psicosociales y la evaluación longitudinal deben tenerse en cuenta, ya que permitirán comprender mejor los mecanismos responsables de la progresión de la enfermedad y aplicar estrategias terapéuticas más adecuadas.

### Prevención y tratamiento

Los correlatos de la carga alostática en pacientes con trastorno bipolar incluyen las comorbilidades médicas y psiquiátricas. Entre las primeras se destacan las enfermedades cardiovasculares, metabólicas, infecciosas, neurológicas y respiratorias. La carga alostática tendría un papel importante respecto de la aparición de muchos de esos cuadros. De hecho, se informó que la disminución de la carga alostática se asocia con una disminución de la mortalidad. Esto indica que la carga alostática puede ser un blanco terapéutico. El tratamiento farmacológico también influye sobre las comorbilidades médicas que presentan los pacientes bipolares. Por ejemplo, los antipsicóticos atípicos pueden aumentar el riesgo de trastornos metabólicos. Por el contrario, los antidepresivos y los estabilizadores del estado de ánimo pueden disminuir la carga alostática asociada con los episodios depresivos y el estrés oxidativo. La comorbilidad psiquiátrica se corresponde en la mayoría de los casos con el

abuso de sustancias y los trastornos de ansiedad y tiene un efecto negativo sobre la evolución de los pacientes y su respuesta al tratamiento. Dado que se observó una similitud entre los cambios neuroadaptativos asociados con el estrés en pacientes adictos y los cambios asociados con la carga alostática, se sugiere que el abuso de sustancias es un mediador de la carga alostática. Según otros autores, existe un subtipo de pacientes bipolares en quienes el consumo de sustancias desencadena la alteración del estado de ánimo. En este caso serían útiles la prevención primaria, la psicoeducación y la farmacoterapia.

La disfunción cognitiva y los episodios afectivos a repetición contribuyen a la carga alostática en pacientes bipolares. La afección cognitiva favorece la disfunción social y es un blanco potencial de prevención.

Entre los marcadores de neurodegeneración y deterioro cognitivo se incluyen las neurotrofinas y las citoquinas inflamatorias. Tanto el BDNF como el litio pueden neutralizar los efectos deletéreos del factor de necrosis tumoral (TNF) alfa y otros mediadores de la inflamación. Además, el litio y el valproato pueden inhibir el daño oxidativo y prevenir la afección cognitiva generada por la carga alostática. Otros mecanismos implicados en la mejoría del aprendizaje y la memoria generada por el litio incluyen la estimulación del BDNF, la síntesis de bcl-2 y la inhibición de la GSK-3beta, con lo cual el litio disminuiría los correlatos de la carga alostática.

La persistencia de la carga alostática y el daño acumulativo generado por ella en pacientes con trastorno bipolar se sumarían a los mecanismos de sensibilización y *kindling* asociados con las recurrencias. De hecho, la cantidad elevada de episodios se relaciona con un índice superior de comorbilidades y complicaciones, con un aumento de la vulnerabilidad para padecer nuevos episodios y con una disminución de la respuesta al tratamiento farmacológico, a la psicoterapia y a la psicoeducación. Puede concluirse que los cambios neuroplásticos inherentes a la progresión de la enfermedad afectan la evolución de los pacientes con trastorno bipolar.

### Conclusión

La afección estructural observada en pacientes bipolares tiene lugar desde los primeros estadios de la enfermedad. Si bien la comprensión de los mecanismos asociados con dicha afección es creciente, es necesario contar con más estudios al respecto. Las intervenciones terapéuticas tempranas son fundamentales, en especial durante las etapas prodrómicas y en pacientes con familiares afectados por la enfermedad. En este sentido, la psicoeducación puede ser de utilidad para que los pacientes eviten los factores estresantes y reconozcan los síntomas iniciales.

La carga alostática y la neuroprogresión afectan la evolución de los pacientes al favorecer el deterioro cognitivo y la aparición de comorbilidades. Es fundamental otorgar importancia al tratamiento a largo plazo y a los abordajes psicosociales y psicoeducativos vinculados con el cumplimiento terapéutico. Los estabilizadores del estado de ánimo favorecen el efecto de los factores neuroprotectores y, en consecuencia, limitan las recurrencias y el deterioro clínico. Su administración debe tener lugar en todos los estadios de la enfermedad, solos o en combinación con otras drogas.

Finalmente, el tratamiento de los pacientes con trastorno bipolar debe incluir estrategias destinadas a la disminución de la carga alostática y sus correlatos. Esto resultará en un descenso del riesgo de deterioro cognitivo y funcional, de comorbilidades psiquiátricas y médicas y de mortalidad.

### 3 - Trastorno Diferencial del Procesamiento Semántico Automático en Pacientes con Manía Bipolar y Esquizofrenia: Estudio N400

Ryu V, Kyoon An S, Cho H

Konyang University, Daejeon; Yonsei University, Kangwon-do, Corea del Sur

[*Differential Alteration of Automatic Semantic Processing in Treated Patients Affected by Bipolar Mania and Schizophrenia: An N400 Study*]

**Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, Mar 2012

*El procesamiento semántico puede evaluarse mediante paradigmas de imprimación o priming semántico. La aplicación de este tipo de paradigma permite apreciar diferencias entre los pacientes esquizofrénicos y los pacientes maníacos en términos de pensamiento formal y lenguaje.*

Los pacientes con trastorno bipolar y con esquizofrenia presentan trastornos del pensamiento formal similares desde el punto de vista cuantitativo, pero diferentes desde una perspectiva cualitativa. Mientras que la manía puede asociarse con fuga de ideas, discurso complejo, presión del habla y un componente emocional significativo, los pacientes esquizofrénicos pueden presentar asociaciones laxas y desorganizadas, pensamiento desordenado y lenguaje extraño. Las asociaciones laxas o bizarras podrían deberse a la activación excesiva de las redes responsables del procesamiento semántico.

El procesamiento semántico puede evaluarse mediante paradigmas de imprimación o *priming* semántico. Estos consisten en la presentación de una palabra que funciona como estímulo que el paciente deberá leer para dar una respuesta correcta lo más rápido posible. Como resultado de este estímulo disminuyen los tiempos de reacción. El paradigma de imprimación semántica incluye una red de nodos compuestos por palabras que se encuentran organizados e interconectados. El aumento de la imprimación se caracteriza por el acortamiento del intervalo entre la presentación de la palabra estímulo y la evocación de la palabra objetivo. Dicho intervalo se denomina asincronía de aparición de estímulo (AAE) y cuando aumenta la imprimación es menor o igual a 400 ms. Esto se observa especialmente en pacientes esquizofrénicos y se asocia con un aumento del procesamiento automático y una disminución del procesamiento controlado.

La onda negativa N400 se caracteriza por presentar un pico de 400 ms luego de la aparición de una palabra objetivo que puede o no estar precedida por una palabra estímulo. La amplitud de la onda será más negativa si no existen palabras estímulo y, en consecuencia, el individuo percibe palabras incongruentes con el contexto. El efecto N400 se define como la disminución de la amplitud de la onda N400 en presencia de palabras objetivo precedidas por palabras estímulo congruentes en comparación con lo observado en presencia de palabras estímulo incongruentes o no imprimadas. Dicha amplitud se interpreta como un índice de esfuerzo por contextualizar una palabra y depende de la información almacenada y de su evocación.

El estudio de la onda N400 en pacientes esquizofrénicos arrojó resultados heterogéneos que indican una propagación anormal de la activación semántica o un uso inadecuado del contexto semántico. Se desconoce si dichos hallazgos son específicos de la esquizofrenia o se vinculan específicamente con el trastorno del pensamiento. La información sobre la onda N400 en pacientes con trastornos del estado de ánimo es más escasa y permite sugerir que los pacientes con

depresión o distimia no presentan un procesamiento semántico anormal.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de comparar la onda N400 generada como respuesta ante la aplicación de una prueba de decisión léxica en pacientes maníacos o esquizofrénicos y en un grupo control. Se prestó especial atención a la onda N400 y a la relación entre las características de la imprimación y los síntomas maníacos.

#### Pacientes y métodos

Se incluyeron 20 pacientes con trastorno bipolar tipo I que cursaban episodios maníacos y 20 pacientes esquizofrénicos. Los diagnósticos se efectuaron de acuerdo con los criterios incluidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). El grupo control estuvo integrado por 20 individuos sanos sin antecedentes psiquiátricos, de características similares a los pacientes en términos de sexo y edad. Todos los pacientes estaban internados en el *Severance Mental Health Hospital del Yonsei University Health System*.

Con el fin de realizar o descartar los diagnósticos correspondientes se aplicó la *Mini-International Neuropsychiatric Interview* (MINI). Todos los participantes eran diestros según el resultado del *Annett's Handedness Questionnaire*. Para valorar el cociente intelectual se empleó la *Korean Wechsler Adult Intelligence Scale* (K-WAIS). Los síntomas subjetivos de depresión fueron evaluados mediante el *Beck Depression Inventory* (BDI). También se aplicaron la *Young Mania Rating Scale* (YMRS), la *Brief Psychiatric Rating Scales* (BPRS) y la *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS).

Los grupos no difirieron significativamente en cuanto a la edad, el sexo, el cociente intelectual y el nivel educativo. Los pacientes maníacos presentaron un puntaje de  $25.2 \pm 4.9$  en la YMRS. La aplicación de la BPRS al grupo de pacientes maníacos y esquizofrénicos arrojó puntajes de  $19.2 \pm 4.9$  y  $40.5 \pm 7$ , respectivamente. Los pacientes maníacos recibían litio o divalproato y los antipsicóticos atípicos quetiapina, risperidona u olanzapina. Los pacientes esquizofrénicos eran tratados con risperidona, quetiapina, olanzapina o haloperidol.

Se aplicó una prueba de correspondencia de palabras según la cual los pacientes debían indicar si un par compuesto por una palabra estímulo y una palabra objetivo se encontraba relacionado con respecto a su significado. La palabra estímulo fue presentada durante 250 ms, seguida por un intervalo de 75 ms luego del cual se presentó una palabra objetivo durante 250 ms. Los pacientes debían indicar la congruencia entre el par de palabras mediante la activación de un botón. En total se presentaron 60 pares de palabras y la probabilidad de congruencia o incongruencia fue equilibrada.

Los pacientes fueron evaluados mediante electroencefalograma (EEG) en condiciones de estabilidad clínica. Los registros se obtuvieron en un sitio poco iluminado, silencioso y aislado desde el punto de vista eléctrico. Los pacientes debían concentrarse en el área central de un monitor ubicado a 50 cm de distancia y, en la medida de lo posible, evitar el pestañeo. El índice promedio de respuestas correctas para las palabras incongruentes y congruentes fue  $92.5 \pm 13.6\%$  y  $95.9 \pm 4\%$ , respectivamente. Los grupos no difirieron en cuanto a la precisión de sus respuestas.

#### Resultados

La realización de un análisis de varianza (ANOVA) indicó que el tiempo de reacción ante la presentación de palabras incongruentes entre sí fue mayor que el tiempo de reacción

ante la presentación de palabras congruentes entre sí. No se hallaron diferencias al respecto entre los grupos. La amplitud de la onda N400 estuvo significativamente influida por la imprimación. Los pares de palabras incongruentes generaron ondas más negativas en comparación con los pares de palabras congruentes. Los grupos también difirieron en cuanto a la amplitud de la onda N400. En este caso, los pacientes maníacos presentaron ondas de mayor amplitud en comparación con los pacientes esquizofrénicos ante la presentación de palabras congruentes.

La imprimación tuvo un efecto significativo en todos los grupos. Al considerar las palabras congruentes, los pacientes maníacos presentaron ondas N400 más negativas en comparación con los grupos restantes. En presencia de palabras incongruentes, la onda N400 fue menos negativa entre los pacientes esquizofrénicos en comparación con los pacientes maníacos y los individuos sanos. El efecto de imprimación se correspondió con la diferencia de amplitud de la onda N400 en presencia y ausencia de imprimación. El efecto de la imprimación fue significativamente menor entre los pacientes maníacos en comparación con el grupo control.

El puntaje de la YMRS en el grupo de pacientes maníacos no se correlacionó con la amplitud de la onda N400, tanto en presencia de pares de palabras congruentes como en presencia de pares de palabras incongruentes. Tampoco se halló una correlación entre el puntaje de la BPRS en el grupo de pacientes esquizofrénicos y la amplitud de la onda N400 ante la presentación de palabras congruentes o incongruentes. El tiempo requerido para completar el *Trail Making Test A* y el *Trail Making Test B* no se correlacionó significativamente con la amplitud de la onda N400.

El tratamiento farmacológico no guardó correlación alguna con la amplitud de la onda N400 en los pacientes con trastorno bipolar. Tampoco se halló una diferencia significativa de amplitud de la onda N400 entre los grupos tratados con litio o valproato ante la aplicación de una prueba de la *t* independiente. El análisis de varianza no arrojó diferencias significativas de amplitud de la onda N400 en presencia de estímulos incongruentes entre los pacientes tratados con litio o valproato y el grupo control. En cambio, se halló una diferencia significativa de amplitud de la onda N400 en presencia de estímulos congruentes entre dichos grupos. Finalmente, la aplicación de un análisis *post hoc* reveló una diferencia significativa únicamente entre los pacientes tratados con valproato y el grupo control.

## Discusión

Los resultados obtenidos coinciden con lo informado por otros autores y permiten indicar que la amplitud de la onda N400 es menor en ausencia de imprimación al comparar a los pacientes esquizofrénicos con los individuos sanos. En cambio, la amplitud de la onda N400 en presencia de imprimación fue mayor en pacientes maníacos en comparación con los individuos sanos. No se observaron diferencias de amplitud de la onda N400 en ausencia de imprimación al comparar a los pacientes con el grupo control.

Los autores sugirieron que los beneficios de la imprimación se encuentran disminuidos en presencia de manía. Es posible que el estado maníaco genere desinhibición e impulsividad y

disminuya la capacidad para procesar la información externa de un modo selectivo y flexible. Además, se sugirió que los pacientes maníacos que presentan una respuesta "no imprimada", en lugar de responder normalmente ante estímulos familiares, son cautivados fácilmente por estímulos ambientales, lo cual disminuye tanto su capacidad para prestar atención como los beneficios de la imprimación.

En el presente estudio se aplicaron intervalos de AAE relativamente breves, los cuales se asocian con el mecanismo de activación automática de la red semántica. Al prolongarse la AAE se ponen de manifiesto procesos controlados y estratégicos también implicados en los mecanismos de imprimación. No obstante, la aplicación de una AAE breve disminuye la posibilidad de confusión y facilita la interpretación de los resultados. Es sabido que la amplitud de la onda N400 se relaciona en forma inversa con la fuerza de integración contextual. Los autores propusieron que el aumento de dicha amplitud en presencia de estímulos imprimados observado en pacientes maníacos reflejaría un déficit de la memoria de trabajo que afecta la capacidad para mantener la integración contextual. En cambio, los pacientes depresivos no presentaron anomalías relacionadas con la imprimación semántica y la onda N400, lo cual indica la existencia de procesos semánticos intactos. Es posible que las emociones relacionadas con la manía influyan en forma específica sobre el procesamiento semántico.

En los casos de esquizofrenia se observaron ondas N400 significativamente menores en presencia de palabras no imprimadas, en comparación con lo observado en individuos sanos. Esto indicaría que los pacientes esquizofrénicos otorgan congruencia a las palabras incongruentes, lo cual refleja la falta de sensibilidad ante la presentación de palabras incongruentes y la existencia de hiperactividad de la red semántica. No se hallaron correlaciones entre la amplitud de la onda N400 y la gravedad del cuadro maníaco y los trastornos del pensamiento vinculados con tal cuadro. Dicha amplitud tampoco se relacionó con la gravedad de los trastornos del pensamiento observados en pacientes esquizofrénicos. En consecuencia, es posible que la alteración semántica se vincule con cuestiones de rasgo y no de estado en los casos de esquizofrenia. Lo mismo se sugirió respecto de la manía, aunque es necesario contar con estudios adicionales efectuados con pacientes eutímicos para obtener conclusiones definitivas al respecto.

Entre las limitaciones del presente estudio se menciona que no se controló el tratamiento farmacológico que recibían los pacientes en forma adecuada. En segundo lugar, no se aplicaron herramientas que permitan efectuar una evaluación cognitiva exhaustiva y estimar con precisión el cociente intelectual de los pacientes. Finalmente, los autores utilizaron la primera versión del BDI a pesar de la existencia de una versión más reciente de dicho instrumento.

## Conclusión

En comparación con los individuos sanos, los pacientes maníacos presentaron una onda N400 más amplia en presencia de palabras imprimadas. En cambio, los pacientes esquizofrénicos presentaron una respuesta de menor amplitud en presencia de palabras no imprimadas. Los autores sugieren que los pacientes maníacos y los esquizofrénicos presentan una disminución y un aumento inadecuado de los efectos de la imprimación, respectivamente. Esto se debería a la existencia de diferencias cualitativas del pensamiento formal y del lenguaje entre los pacientes maníacos y los esquizofrénicos.



#### 4 - Comparación entre la Continuidad del Tratamiento con Quetiapina y su Reemplazo por Placebo para la Terapia de Mantenimiento de los Pacientes con Trastorno Bipolar Tipo I

Weisler R, Nolen W, Paulsson B y colaboradores

Duke University Medical Center, Durham, EE.UU.

[Continuation of Quetiapine versus Switching to Placebo or Lithium for Maintenance Treatment of Bipolar I Disorder (Trial 144): A Randomized Controlled Study]

Journal of Clinical Psychiatry 72(11):1452-1464, Nov 2011

*La quetiapina es el primer y único antipsicótico atípico eficaz para la terapia de mantenimiento de los pacientes bipolares que previene la recurrencia de episodios maníacos y depresivos.*

Los antipsicóticos atípicos pueden emplearse para el tratamiento de los pacientes bipolares. Por ejemplo, la quetiapina resulta útil en caso de manía y depresión agudas. Asimismo, la combinación entre olanzapina y fluoxetina se encuentra aprobada para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar. En cuanto al tratamiento a largo plazo, tanto la olanzapina como el aripiprazol fueron de mayor utilidad para la prevención de los episodios maníacos en comparación con los episodios depresivos.

La quetiapina se encuentra aprobada para el tratamiento agudo de los pacientes con trastorno bipolar (TBP) que cursan episodios maníacos, tanto sola como combinada con litio o divalproato, entre otros fármacos. La quetiapina también está aprobada para la monoterapia de los episodios depresivos agudos. Finalmente, este fármaco fue aprobado para la terapia de mantenimiento de los pacientes con TBP I en combinación con el litio y el divalproato.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de la monoterapia con quetiapina durante la fase de mantenimiento en pacientes con TBP I que habían recibido el fármaco durante el tratamiento agudo. Dicho tratamiento se comparó frente al reemplazo de la quetiapina por placebo o litio.

##### Pacientes y métodos

Participaron pacientes con TBP tipo I que recibían tratamiento ambulatorio. El estudio incluyó una primera etapa de tratamiento abierto con quetiapina de hasta 24 semanas de duración llevada a cabo en pacientes con TBP I que cursaban episodios depresivos, maníacos o mixtos. Aquellos que lograron la estabilización en la semana 20 y mantuvieron dicho estado durante 4 semanas ingresaron en una fase de estudio a doble ciego y aleatorizada de 104 semanas de duración, durante la cual se continuó el tratamiento con quetiapina o se reemplazó dicha droga por litio o placebo.

El tratamiento abierto se llevó a cabo con 300 a 800 mg/día de quetiapina. La dosis fue titulada en forma paulatina y se definió según la tolerabilidad y la eficacia que presentaban los pacientes. En la segunda etapa del estudio, los pacientes estabilizados continuaron el mismo tratamiento o recibieron una dosis de litio destinada a la obtención de concentraciones de 0.6 a 1.2 mEq/l. El criterio principal de valoración fue el tiempo transcurrido hasta la recurrencia de características depresivas, maníacas o mixtas. En segundo lugar se evaluó el tiempo transcurrido hasta la aparición de recurrencias maníacas o depresivas y hasta la interrupción, sin importar el motivo de ésta. La gravedad sintomática se valoró mediante la *Young Mania Rating Scale* (YMRS), la *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) y las

escalas *Clinical Global Impressions-Bipolar* (CGI-BP) *Severity of Illness* y *CGI-BP Global Improvement*. Los síntomas psicóticos fueron evaluados mediante la subescala de síntomas positivos de la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS-P). También se aplicaron la *Sheehan Disability Scale* (SDS), la *Medical Outcomes Study Cognitive Scale* (MOS-Cog), el *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire* (WPAI) y el *Trail Making Test* (TMT).

La seguridad del tratamiento se evaluó según la incidencia y la gravedad de los eventos adversos y el abandono generado por estos. También se llevaron a cabo análisis de laboratorio y electrocardiográficos y se evaluaron los signos vitales, el peso y el índice de masa corporal. Para valorar la aparición de trastornos del movimiento se aplicaron la *Simpson Angus Scale* (SAS), la *Barnes Akathisia Rating Scale* (BARS) y la *Abnormal Involuntary Movement Scale* (AIMS). Por último, se valoró la tendencia suicida.

##### Resultados

En las etapas inicial y aleatorizada del estudio se incluyeron 2 438 y 1 226 pacientes, respectivamente. No se hallaron diferencias significativas entre los pacientes que recibieron quetiapina, litio o placebo en términos demográficos, de cumplimiento terapéutico y de empleo de otros fármacos en forma concomitante. La dosis media de quetiapina durante las etapas inicial y aleatorizada de estudio fue 497 y 546 mg, respectivamente. La duración promedio del tratamiento con quetiapina fue 158 días. En cuanto al litio, la concentración sérica media fue 0.63 mEq/l y la duración promedio del tratamiento fue de 83 días. Finalmente, la exposición al placebo tuvo una duración promedio de 74 días.

La continuidad del tratamiento con quetiapina se asoció con un período medio transcurrido hasta la aparición de recurrencias significativamente más prolongado en comparación con lo observado ante la administración de placebo o litio. La quetiapina permitió disminuir el riesgo de recurrencias un 74%. El análisis de la población que fue incluida en la etapa aleatorizada de estudio indicó que el tiempo transcurrido hasta la aparición de recurrencias fue significativamente más prolongado entre los pacientes que recibieron quetiapina o litio en comparación con aquellos asignados al placebo, en tanto que no arrojó diferencias significativas entre ambas drogas.

El período transcurrido hasta la interrupción del tratamiento fue significativamente mayor entre los pacientes que recibieron quetiapina o litio en comparación con los que recibieron placebo. Asimismo, el tratamiento con quetiapina fue significativamente más ventajoso al respecto en comparación con el tratamiento con litio. Tanto la quetiapina como el litio resultaron significativamente superiores en comparación con el placebo para prolongar el período transcurrido hasta la aparición de eventos maníacos y depresivos. También se comprobó la superioridad significativa de la quetiapina frente al litio respecto del tiempo transcurrido hasta la aparición de recurrencias depresivas. No se obtuvo el mismo resultado respecto de las recurrencias maníacas.

Las ventajas de la quetiapina y el litio tuvieron lugar sin importar las características del episodio índice. Además, los beneficios de la quetiapina en términos de tiempo transcurrido hasta la aparición de recurrencias también se observaron en pacientes cicladores rápidos. La quetiapina mejoró significativamente el puntaje de las escalas YMRS, MADRS, CGI-BP, PANSS-P, SDS y MOS-Cog. En cuanto al WPAI, este fármaco mejoró significativamente los resultados correspondientes al presentismo y la actividad laboral.

El 70% de los pacientes tratados con quetiapina refirieron algún evento adverso durante la fase abierta de estudio, el 52.5% de los cuales se consideró relacionado con el



tratamiento. La interrupción vinculada con la aparición de eventos adversos tuvo lugar en el 7% de los pacientes. Los cuadros que más suspensiones generaron fueron la sedación y la somnolencia. No se observaron fallecimientos vinculados con la administración de quetiapina. El 2.1% de los pacientes presentó eventos adversos graves pero no fatales. El 50.2%, 59.8% y 56.4% de los sujetos que recibieron quetiapina, litio y placebo durante la fase aleatorizada manifestaron eventos adversos, de los cuales el 24.5%, 34.2% y 25.2% se consideraron vinculados con el tratamiento, respectivamente. La interrupción asociada con la aparición de eventos adversos tuvo lugar en el 3.5%, 4.8% y 3.2% de los casos, respectivamente. Finalmente, el 1.2%, 2.4% y 2.7% de los pacientes refirieron eventos adversos graves, en el mismo orden. No se registraron fallecimientos durante la etapa aleatorizada del estudio.

Los eventos adversos extrapiramidales tuvieron lugar en el 8.7% de los pacientes durante la fase abierta de estudio. En cuanto a la fase aleatorizada, el 4%, 9.1% y 4.5% de los pacientes que recibieron quetiapina, litio y placebo presentaron eventos adversos potencialmente asociados con síntomas extrapiramidales. Los resultados de las escalas SAS, BARS y AIMS no difirieron significativamente entre los grupos durante la etapa aleatorizada de tratamiento. Los grupos tampoco presentaron diferencias significativas en cuanto a la tendencia suicida, la cual fue baja durante la fase aleatorizada del estudio.

El aumento clínicamente significativo de la glucemia tuvo lugar en el 8.5%, 4.4% y 3.5% de los pacientes tratados con quetiapina, litio o placebo, respectivamente. La incidencia de eventos adversos relacionados con la diabetes fue 1.5%, 1.4% y 0.2%, en el mismo orden. No se observaron cambios significativos de los parámetros de laboratorio correspondientes a la función tiroidea. Asimismo, los grupos no difirieron significativamente en términos de modificación de los signos vitales, los parámetros electrocardiográficos y el examen físico.

### Discusión

La quetiapina es el primer y único antipsicótico atípico eficaz para la terapia de mantenimiento de los pacientes bipolares que previene la recurrencia de episodios maníacos y depresivos. Dicho efecto tuvo lugar al emplear la droga como monoterapia o en combinación con litio o divalproato. De acuerdo con los resultados obtenidos, la continuidad del tratamiento con quetiapina se asoció con un período transcurrido hasta la aparición de recurrencias significativamente más prolongado en comparación con el reemplazo del fármaco por placebo. Los beneficios mencionados tuvieron lugar sin importar la naturaleza del episodio índice, lo cual indica la utilidad de la droga en pacientes con cuadros de ambos tipos de polaridad. Además, la dosis media de quetiapina no difirió significativamente según las características del episodio índice.

Los resultados obtenidos se suman a lo informado en otros estudios sobre la eficacia de la quetiapina en combinación con el litio o el divalproato para el tratamiento de mantenimiento de los pacientes con TBP tipo I. Según otros autores, la continuidad del tratamiento con quetiapina en pacientes que respondieron al fármaco en forma aguda aumenta significativamente el tiempo transcurrido hasta la aparición de recurrencias depresivas en comparación con la administración de placebo. En cambio, no se observaron diferencias significativas al considerar el tiempo transcurrido hasta las recurrencias maníacas o hipomaníacas.

El litio resultó eficaz durante la terapia de mantenimiento en comparación con el placebo para prevenir los episodios maníacos y depresivos. En otros estudios se informó que el litio solo es útil para la prevención de los episodios maníacos.

En comparación con el litio, la administración de quetiapina se asoció con un período significativamente más prolongado hasta la aparición de recurrencias. No obstante, los resultados del presente estudio podrían estar sesgados por la inclusión de pacientes que habían respondido bien a la quetiapina durante la fase inicial de tratamiento. Además, la concentración promedio de litio se encontró en el nivel más bajo del rango recomendado. Es necesario contar con estudios adicionales con el fin de obtener conclusiones definitivas.

La tolerabilidad del tratamiento con quetiapina fue buena y el índice de eventos adversos disminuyó durante la fase aleatorizada en comparación con lo observado al inicio del estudio. Esto podría relacionarse con un aumento de la probabilidad de interrupción durante el inicio del tratamiento ante la aparición de eventos adversos. No fue posible evaluar con precisión el riesgo de diabetes mellitus en pacientes que recibieron quetiapina. Se recomienda a los profesionales monitorear el perfil metabólico ante la administración de quetiapina, al igual que ante el empleo de otros antipsicóticos.

### Conclusión

La monoterapia de mantenimiento con quetiapina en pacientes con TBP I es eficaz para la prevención de episodios maníacos y depresivos en pacientes que lograron estabilizarse al recibir el fármaco durante la etapa de tratamiento agudo. Esto representa un aumento de las opciones para los pacientes bipolares que requieren tratamiento a largo plazo.

 Información adicional en [www.sicialud.com/dato/resiic.php/130049](http://www.sicialud.com/dato/resiic.php/130049)

## 5 - Efectividad de los Psicofármacos para la Terapia de Mantenimiento de los Pacientes con Trastorno Bipolar: Metanálisis de Estudios Controlados y Aleatorizados

Vieta E, Günther O, Paulsson B

University of Barcelona, Barcelona, España

*[Effectiveness of Psychotropic Medications in the Maintenance Phase of Bipolar Disorder: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials]*

**International Journal of Neuropsychopharmacology (IJNP)**  
14(8):1029-1049, Sep 2011

---

*Las drogas disponibles para la terapia de mantenimiento de los pacientes con trastorno bipolar difieren significativamente en cuanto a su eficacia. No obstante, a la hora de administrarlas debe tenerse en cuenta tanto su eficacia como su perfil de seguridad y tolerabilidad.*

---

El trastorno bipolar (TBP) es una entidad recurrente caracterizada por la aparición de episodios de manía, hipomanía, depresión y eutimia. En general, los pacientes bipolares reciben terapia de mantenimiento a largo plazo con el objetivo de prevenir las recaídas y las recurrencias. Una cuestión fundamental respecto de dicha terapia es la tolerabilidad de las drogas administradas. Los agentes de primera línea recomendados para la terapia de mantenimiento de los pacientes bipolares incluyen el litio, el divalproato, la lamotrigina y la olanzapina.

Las recomendaciones para la terapia de mantenimiento de los pacientes con TBP elaboradas por diferentes entidades son heterogéneas. Por ejemplo, en el *Texas Implementation of Medication Algorithms* se recomienda que la terapia de

mantenimiento se adecue a la naturaleza del último episodio agudo. Si dicho episodio fue maníaco o hipomaníaco, los pacientes deberían recibir litio o divalproato. En cambio, ante un episodio depresivo, se recomienda administrar lamotrigina sola o combinada con una droga antimaníaca. Dicha heterogeneidad se debe a la escasez de estudios de comparación directa, a la disponibilidad de las drogas, a las opiniones y experiencias personales de los autores y a la aparición de drogas nuevas. Una estrategia de los profesionales para tomar decisiones terapéuticas es la evaluación de la información obtenida en revisiones sistemáticas y metanálisis. De todos modos, las revisiones y metanálisis tienen limitaciones y no siempre incluyen información actualizada.

El presente análisis se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la eficacia relativa de las drogas disponibles para la terapia de mantenimiento de los pacientes bipolares. Los autores prestaron especial atención a la existencia de fundamentos para elegir las drogas a administrar según su mecanismo de acción. También se evaluó si existen drogas eficaces tanto para el tratamiento de los episodios maníacos/mixtos como para el tratamiento de los episodios depresivos.

### Pacientes y métodos

Los autores consideraron la información correspondiente al tratamiento de pacientes adultos con TBP. Los estudios evaluados se seleccionaron mediante una búsqueda en las bases de datos Medline, Embase y Cochrane Library. Además, se seleccionaron estudios citados en las referencias de otras revisiones. Sólo se incluyeron ensayos a doble ciego, controlados, de una duración mínima de 6 meses. Cada grupo de pacientes debía estar conformado por 15 o más integrantes. Los resultados se analizaron en términos de riesgo relativo (RR) de recaídas en pacientes en remisión y de RR de interrupción, sin importar su causa.

### Resultados

Se analizó la información incluida en 21 estudios realizados con 5 364 pacientes cuya duración osciló entre 26 y 130 semanas. El período medio de seguimiento fue de 68 semanas. En la mayoría de los estudios se incluyó una fase de estabilización destinada al control del episodio agudo. En caso de respuesta, los pacientes fueron incluidos en la fase de mantenimiento. Los tratamientos combinados evaluados consistieron en la administración de olanzapina más un estabilizador del estado de ánimo (EEA), oxcarbazepina más litio, perfenazina más un EEA, risperidona de acción prolongada inyectable más un EEA o carbamazepina y quetiapina más un EEA. Las monoterapias evaluadas incluyeron la administración de risperidona de acción prolongada inyectable, quetiapina, divalproato, lamotrigina, aripiprazol, olanzapina y litio.

El RR de recaídas ante la administración de todas las monoterapias consideradas fue significativamente diferente de 1, lo cual indica los beneficios del tratamiento. El RR general de recaídas de cualquier naturaleza ante la administración de una droga en comparación con el placebo fue 0.68. Las terapias combinadas asociadas con un RR significativamente diferente de 1 fueron oxcarbazepina más litio, quetiapina más litio/divalproato, risperidona más un EEA y ziprasidona más litio/divalproato. Dicho RR fue 0.49 al comparar la terapia combinada frente a la monoterapia con litio, divalproato o un EEA. En este caso, la heterogeneidad entre los estudios fue moderada. El menor RR se correspondió con la administración de quetiapina más litio/divalproato y fue 0.38. No obstante, el 47% de dicha estimación se vinculó con la administración de quetiapina.

Todas las terapias se asociaron con un RR de recaídas maníacas/mixtas inferior a 1. Tanto la diferencia frente al

placebo como la magnitud de la disminución del riesgo fueron heterogéneas. La monoterapia con divalproato, lamotrigina, litio y quetiapina se asoció con intervalos de confianza mayores de 1. El RR general de recaídas maníacas/mixtas para la monoterapia en comparación con el placebo fue 0.65 y se asoció con un nivel moderado de heterogeneidad entre los estudios. Las terapias combinadas asociadas con un RR significativamente inferior a 1 de recaídas maníacas/mixtas en comparación con otro tratamiento fueron quetiapina más litio/divalproato, risperidona de acción prolongada más un EEA y ziprasidona más litio/divalproato. En este caso, el RR fue 0.42 y se asoció con un nivel bajo de heterogeneidad entre los estudios.

Todas las monoterapias se asociaron con un RR de recaídas depresivas inferior a 1, con excepción de la risperidona inyectable de acción prolongada. No obstante, dicho RR sólo fue significativamente inferior a 1 ante la administración de quetiapina y divalproato. El RR general de recaídas depresivas ante la monoterapia fue 0.7 y se asoció con un nivel moderado de heterogeneidad entre los estudios. En cuanto a las terapias combinadas, el RR general fue 0.48 y también tuvo una heterogeneidad moderada según el estudio considerado. En este caso, el único esquema asociado con un RR significativamente inferior a 1 fue la combinación de quetiapina con litio o divalproato. La quetiapina fue responsable del 57% del valor estimado para la terapia combinada.

El RR de interrupción durante la monoterapia de mantenimiento con quetiapina, lamotrigina y divalproato fue significativamente inferior a 1. En cambio, la olanzapina se asoció con un RR de 2.42, aunque dicho hallazgo tuvo lugar en un único estudio y la combinación de olanzapina con un EEA se asoció con un RR de 0.77, lo cual limita su validez. El RR general correspondiente a la interrupción de la monoterapia en comparación con el placebo fue 0.93 y tuvo una heterogeneidad moderada entre los estudios. La terapia combinada con olanzapina más litio/divalproato, quetiapina más litio/divalproato y ziprasidona más litio/divalproato se asoció con un RR de interrupción significativamente menor de 1. La combinación entre la risperidona de acción prolongada y un EEA se asoció con un RR inferior a 1 en comparación con la monoterapia con un EEA, aunque dicha inferioridad no fue significativa. La estimación general arrojó un RR de interrupción de la terapia combinada en comparación con el tratamiento con un EEA de 0.75 y se asoció con un nivel elevado de heterogeneidad. El menor índice de interrupción tuvo lugar ante la terapia combinada con ziprasidona más litio/divalproato.

### Discusión

Los resultados del presente análisis indicaron que la eficacia de las terapias de mantenimiento disponibles para los pacientes bipolares varía en forma notoria. Mientras que la monoterapia con litio, divalproato, aripiprazol, olanzapina, quetiapina o risperidona fue efectiva para prevenir las recaídas depresivas o maníacas, la monoterapia con lamotrigina o con oxcarbazepina no resultó útil. En cuanto a la terapia combinada, la administración de ziprasidona más litio/divalproato y risperidona más litio/divalproato disminuyeron significativamente el riesgo de recaídas maníacas. Sólo la administración combinada de quetiapina más litio/divalproato disminuyó el riesgo de recaídas maníacas como depresivas de un modo significativo. Los resultados obtenidos acerca del RR de interrupción también fueron heterogéneos.

Los autores destacan que a la hora de comparar los índices de interrupción obtenidos en los diferentes estudios se debe tener en cuenta que la interrupción de un tratamiento puede obedecer a diferentes motivos.

Los resultados heterogéneos de los estudios evaluados podrían relacionarse con las características de la población incluida. Por ejemplo, en algunos estudios se excluyeron los pacientes que no respondieron al tratamiento durante la fase de estabilización. Esto puede interpretarse como una selección de pacientes con mayor probabilidad de responder o más estables desde el punto de vista clínico. Otra diferencia entre los estudios se relacionó con el episodio índice que suscitó el tratamiento inicial. La polaridad de dicho episodio influye sobre la probabilidad de prevenir episodios futuros de igual polaridad. En consecuencia, la naturaleza de los episodios índice puede ser una fuente potencial de heterogeneidad. Las diferencias de respuesta al placebo también generan heterogeneidad, aunque dicha respuesta no se correlacionó con los resultados obtenidos en términos de RR.

Mientras que la cantidad de estudios sobre el tratamiento con ciertas drogas como el aripiprazol fue baja, los estudios sobre el litio fueron más numerosos. Esto coincide con la importancia del litio para la terapia de mantenimiento de los pacientes con trastorno bipolar. Los autores también destacan que la comparación entre los estudios se vio limitada por la aplicación de definiciones heterogéneas de recaída, lo cual influyó sobre la eficacia de los tratamientos. Más aun, a pesar del empleo de las mismas escalas de evaluación, los puntos de corte aplicados fueron heterogéneos. Además, no se consideró la duración de los estudios ni de la exposición a los fármacos.

A la hora de analizar la eficacia de los antipsicóticos atípicos para la terapia de mantenimiento deben considerarse sus efectos adversos. El presente análisis no tuvo como objetivo analizar la tolerabilidad de los antipsicóticos, aunque determinados hallazgos merecen ser destacados. Por ejemplo, el aripiprazol puede generar temblor, acatisia y xerostomía, en tanto que la olanzapina puede provocar somnolencia, aumento del apetito, sedación, temblor y aumento ponderal, entre otros cuadros. Los efectos adversos de la quetiapina incluyen, por ejemplo, la aparición de xerostomía, sedación, somnolencia, síntomas extrapiramidales y aumento ponderal. La risperidona puede generar aumento ponderal e hiperprolactinemia, en tanto que la ziprasidona se asoció con aumento ponderal. Finalmente, se destaca la importancia de considerar el riesgo de síndrome metabólico ante la administración de antipsicóticos atípicos.

De acuerdo con los resultados obtenidos, la utilidad potencial de las drogas no se distingue según su mecanismo de acción. Puede indicarse que el litio es efectivo para la terapia de mantenimiento de los pacientes bipolares. Además, el aripiprazol, la olanzapina y la quetiapina tienen un efecto estabilizador del estado de ánimo en pacientes que respondieron a su administración durante el tratamiento agudo. Por lo tanto, la clasificación de dichas drogas como antipsicóticos no debe guiar su elección. Por último, sólo el tratamiento combinado con quetiapina más litio/divalproato se asoció con una disminución del riesgo de recaídas tanto depresivas como maníacas.

## Conclusión

Existen diferentes opciones para la terapia a largo plazo de los pacientes con trastorno bipolar. Los fármacos disponibles difieren significativamente en cuanto a su eficacia. No obstante, a la hora de aplicar una terapia de mantenimiento para estos pacientes debe tenerse en cuenta tanto su eficacia como su perfil de seguridad y tolerabilidad.

## 6 - Monoterapia con Quetiapina en Pacientes con Depresión Bipolar

Janicak P, Rado J

Rush University Medical Center, Chicago, EE.UU.

[*Quetiapine Monotherapy for Bipolar Depression*]

**Expert Opinion on Pharmacotherapy** 12(10):1643-1651, Jul 2011

---

*El diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con trastorno bipolar representan un desafío. Si bien la frecuencia de depresión en esta población es elevada, su tratamiento dista de ser satisfactorio y habitualmente incluye el tratamiento con múltiples fármacos.*

---

Según lo estimado, los pacientes bipolares transcurren del 32% al 50% del tiempo deprimidos, mientras que la manía o la hipomanía tienen lugar durante el 9% y 1% del tiempo, respectivamente. En estos pacientes, la depresión aumenta el riesgo de suicidio, aunque sea subclínica. Además, supone una carga máxima para los cuidadores. Hasta el momento no se cuenta con información clara respecto del tratamiento óptimo de los pacientes con depresión bipolar, quienes habitualmente reciben estabilizadores del estado de ánimo, antidepresivos y otras drogas. Mientras que ningún tratamiento se asoció con beneficios claros, su administración puede aumentar el riesgo de complicaciones, viraje maniaco y tendencia suicida.

La quetiapina fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento agudo y de mantenimiento de los pacientes esquizofrénicos. En casos de depresión mayor, la droga puede emplearse como complemento terapéutico. La quetiapina también se encuentra autorizada para el tratamiento de los adolescentes y adultos con trastorno bipolar que cursan episodios agudos maníacos o mixtos, tanto como monoterapia o en combinación con litio o valproato. En caso de depresión bipolar, la quetiapina se encuentra aprobada para la terapia de mantenimiento en combinación con el valproato o el litio. Finalmente, la monoterapia con quetiapina es, junto con la terapia combinada con fluoxetina y olanzapina, la única estrategia aprobada por la FDA para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar aguda.

La quetiapina estabiliza el estado de ánimo mediante un mecanismo desconocido. Su afinidad por los receptores dopaminérgicos D1 y D2 y serotoninérgicos 5-HT1A y 5-HT2A es moderada, en tanto que la droga posee una afinidad moderada a alta por los receptores alfa 1 y 2 adrenérgicos. Tiene un índice elevado de antagonismo 5-HT2A:D2 y una constante de disociación rápida de los receptores dopaminérgicos. Esto último disminuye el riesgo de síntomas extrapiramidales ante su administración. La afinidad de la quetiapina por los receptores histaminérgicos H1 resulta en la aparición de sedación y trastornos metabólicos. Su metabolito principal, la norquetiapina, inhibe la recaptación de noradrenalina y, a diferencia de la quetiapina, tiene una afinidad elevada por los receptores colinérgicos muscarínicos tipo 1. Luego de ser administrada por vía oral, la quetiapina se absorbe en forma rápida y alcanza su concentración máxima en 1.5 horas. Tiene una vida media de 3 a 7 horas y llega al estado estacionario en 2 a 3 días. Su unión a proteínas es del 80% y se metaboliza en el hígado gracias a la acción de la isoenzima 3A4 del sistema enzimático citocromo P450. En la actualidad se cuenta con una formulación de quetiapina de liberación prolongada que permite su administración en una toma diaria.

La presente revisión se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la información disponible sobre la monoterapia con quetiapina en pacientes con depresión bipolar aguda.

### Métodos

Se llevó a cabo una búsqueda de estudios en la base de datos Medline. Además se evaluaron las recomendaciones elaboradas por los profesionales y la información obtenida en conferencias relevantes. La selección resultó en la inclusión de seis estudios publicados, aleatorizados y controlados con placebo sobre la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de la monoterapia con quetiapina en pacientes con depresión bipolar.

### Resultados

El estudio BOLDER I se llevó a cabo con 542 pacientes adultos ambulatorios con trastorno bipolar tipo I o II. Todos cursaban un episodio depresivo mayor de acuerdo con los resultados de la *Hamilton Depression Rating Scale* y de la *Young Mania Rating Scale*. Los pacientes recibieron 300 o 600 mg/día de quetiapina o placebo durante 8 semanas. La dosis fue titulada hasta alcanzar el nivel deseado. Los resultados del tratamiento se evaluaron mediante la aplicación de la *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS). Ambas dosis de quetiapina generaron una disminución significativa del puntaje de la MADRS en comparación con el placebo. La evaluación de los pacientes con trastorno bipolar tipo I o II indicó que la diferencia entre la quetiapina y el placebo sólo fue significativa en el primer grupo. La respuesta y la remisión tuvieron lugar en el 58% y 52.9% de los pacientes tratados con quetiapina, respectivamente. En cambio, sólo el 36.1% y 28.4% de los pacientes que recibieron placebo presentaron respuesta y remisión, respectivamente.

El estudio BOLDER II tuvo un diseño similar al del estudio anterior. Un total de 338 pacientes con trastorno bipolar tipo I y 171 pacientes con trastorno bipolar tipo II fueron distribuidos para recibir 300 o 600 mg/día de quetiapina o placebo durante 8 semanas. Ambas dosis de quetiapina generaron una mejoría significativa en comparación con el placebo. La proporción de pacientes que respondieron al tratamiento con quetiapina a las 2 semanas de estudio también fue significativamente superior en comparación con lo observado ante la administración de placebo. Los índices de remisión luego de 8 semanas de seguimiento fueron significativamente superiores entre los pacientes tratados con quetiapina en comparación con los que recibieron placebo.

El análisis conjunto de los resultados de los estudios BOLDER I y II llevado a cabo por Weisler y colaboradores incluyó 694 pacientes con trastorno bipolar tipo I. Los resultados indicaron un cambio del puntaje de la MADRS de -19.4, -19.6 y -12.6 ante la administración de 300 o 600 mg/día de quetiapina o placebo, respectivamente. El subgrupo de cicladores rápidos incluidos en el estudio BOLDER I presentó un cambio del puntaje de la MADRS de -20.7, -21.1 y -11.6, respectivamente. En el estudio BOLDER II, dicho cambio fue -19.99, -19.24 y -13.73, respectivamente. De todos modos, el tratamiento no influyó sobre el índice de ciclado. También se observó una mejoría significativa del nivel de ansiedad, de la calidad de vida y del sueño ante la administración de quetiapina según el resultado de la *Hamilton Rating Scale for Anxiety* (HAM-A), del *Short Form Quality Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire* y del *Pittsburgh Sleep Quality Index*, respectivamente. Dicha mejoría no tuvo lugar entre los pacientes que recibieron placebo.

De acuerdo con los resultados de los estudios BOLDER, los eventos adversos más frecuentes del tratamiento con quetiapina fueron la xerostomía y la sedación. Los índices de

abandono vinculados con la aparición de eventos adversos ante la administración de 600 o 300 mg/día de quetiapina o placebo en el estudio BOLDER I fueron 26%, 16.1% y 8.8%, respectivamente. En cambio, los porcentajes hallados en el estudio BOLDER II fueron 11.2%, 8.1% y 1.2%, respectivamente. La administración de 600 mg de quetiapina en el estudio BOLDER I se asoció con una frecuencia de somnolencia, mareos, fatiga, constipación y cefaleas del 24.4%, 22.8%, 11.7%, 11.1% y 10%, respectivamente. La administración de 300 mg de la droga se asoció con resultados similares, al igual que lo observado en el estudio BOLDER II. Dos participantes del estudio BOLDER I cometieron intentos de suicidio. No obstante, no se registraron suicidios ni fallecimientos en ninguno de los estudios. La manía fue más frecuente en el estudio BOLDER II ante la administración de placebo en comparación con los grupos tratados con quetiapina. De hecho, se observó una diferencia significativa al respecto entre la administración de placebo o de 300 mg de quetiapina.

En el estudio EMBOLDEN I se comparó la efectividad de la monoterapia con 300 o 600 mg/día de quetiapina, 600 a 1800 mg/día de litio o placebo. Participaron 802 pacientes con depresión bipolar tipo I o II. En este caso el parámetro principal de eficacia también fue el cambio del puntaje de la MADRS. La quetiapina tuvo un efecto significativo sobre el puntaje de la MADRS en comparación con el placebo. Dicha diferencia significativa no tuvo lugar ante la administración de litio. Lo mismo se observó al considerar la respuesta y la remisión. No obstante, en el 34.9% de los casos la dosis de litio administrada fue menor en comparación con lo recomendado.

En el estudio EMBOLDEN II se comparó la monoterapia con 300 o 600 mg/día de quetiapina o 20 mg/día de paroxetina frente a la monoterapia con placebo en 740 pacientes ambulatorios bipolares con depresión. Mientras que la quetiapina resultó significativamente superior en comparación con el placebo, la paroxetina no generó el mismo efecto. La administración de quetiapina también se asoció con una frecuencia significativamente superior de casos de respuesta en comparación con la administración de placebo, lo cual no se verificó ante la administración de paroxetina. En cuanto a la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión, se observaron diferencias significativas a favor del tratamiento con 600 mg/día de quetiapina en comparación con la administración de placebo. En cambio, el tratamiento con 300 mg/día de la droga o con paroxetina no difirió significativamente frente al placebo en términos de remisión.

Los resultados del estudio EMBOLDEN I indicaron una frecuencia de interrupción debida a la aparición de eventos adversos del 10.4%, 13.9%, 8.8% y 8.4% ante la administración de 300 o 600 mg de quetiapina, litio y placebo, respectivamente. En general, la incidencia de eventos adversos fue baja y la mayoría tuvieron una gravedad leve a moderada. Los cuadros más frecuentes ante la administración de quetiapina fueron la somnolencia y la xerostomía. El aumento de los niveles de prolactina fue más frecuente entre los pacientes tratados con 300 mg de quetiapina en comparación con el resto de los grupos. La ideación suicida se observó principalmente entre los pacientes que recibieron placebo. En el estudio EMBOLDEN II no se observaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la aparición de eventos adversos. Los cuadros graves fueron más frecuentes ante la administración de paroxetina y se vincularon con cambios del estado anímico. La administración de quetiapina se asoció con una frecuencia mayor de aumento ponderal y de modificación de los niveles de insulina y triglicéridos en comparación con la



administración de paroxetina o placebo. No obstante, el aumento ponderal fue moderado.

En el quinto estudio considerado se comparó el tratamiento con 300 mg/día de quetiapina de liberación prolongada frente al tratamiento con placebo. La quetiapina generó una mejoría significativa en el puntaje de la MADRS en comparación con el placebo desde la semana 1 hasta el final del estudio. La superioridad significativa de la droga también se verificó en términos de respuesta y remisión.

Los eventos adversos más frecuentes ante la administración de quetiapina de liberación prolongada fueron la xerostomía, la sedación, la somnolencia, el aumento del apetito y los mareos. Dicho tratamiento generó un mayor aumento ponderal y de los niveles de triglicéridos y una frecuencia significativa de interrupción debida a la aparición de eventos adversos en comparación con la administración de placebo.

El último estudio incluido tuvo una duración de 8 semanas. En este caso se comparó el tratamiento con quetiapina o placebo en niños. Los pacientes fueron evaluados mediante la *Children's Depression Rating Scale-Revised Version* (CDRS-R). Los autores no hallaron ventajas significativas ante la administración de la droga en comparación con el empleo de placebo.

No obstante, la cantidad de participantes fue limitada y la respuesta al placebo fue elevada, lo cual podría haber influido sobre los resultados obtenidos. En cuanto a la tolerabilidad del tratamiento, la frecuencia de mareos fue mayor ante la administración de quetiapina en comparación con la administración de placebo.

### Discusión

El diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con trastorno bipolar representan un desafío para el profesional. Si bien la frecuencia de depresión en esta población es elevada, su tratamiento dista de ser satisfactorio y habitualmente incluye la polifarmacia. Esto aumenta el riesgo de eventos adversos, interacciones farmacológicas e incumplimiento terapéutico. Lo antedicho permite comprender el valor de una monoterapia estabilizadora del estado de ánimo con efectos antipsicóticos, antimaniacos y antidepresivos que sirva como complemento de la terapia de mantenimiento. Los resultados obtenidos para la quetiapina se aproximan a dicho objetivo, lo cual la posiciona entre los agentes terapéuticos de primera línea.

La información analizada se correspondió con el estudio de aproximadamente 2 800 pacientes con trastorno bipolar tipo I o tipo II que cursaban cuadros depresivos. El tratamiento agudo con quetiapina resultó significativamente superior en comparación con el placebo en casos de depresión bipolar tipo I.

En cuanto a la depresión bipolar tipo II, los resultados fueron menos sistemáticos, posiblemente debido a cuestiones metodológicas. En general, la administración de quetiapina se asoció con eventos adversos leves a moderados. Además, los resultados de los estudios EMBOLDEN I y II no indicaron un aumento del riesgo de viraje maniaco, suicidio o eventos adversos inesperados ante el tratamiento con quetiapina.

Es necesario contar con estudios que permitan definir la estrategia de dosificación más adecuada, comparar la quetiapina en forma directa con otros tratamientos y comprender mejor su papel terapéutico en pacientes con depresión bipolar.

También debe estudiarse el papel de la quetiapina en niños y adolescentes con depresión bipolar, así como sus beneficios relativos en pacientes con trastorno bipolar tipo I y II en presencia de tendencia suicida.

Finalmente, sería útil evaluar en profundidad el perfil de eventos adversos de la quetiapina, las estrategias para su manejo y los efectos de la droga sobre el funcionamiento y la calidad de vida de los pacientes a largo plazo.

Si bien la información disponible permite indicar que los beneficios del tratamiento con quetiapina son superiores frente a la administración de placebo más allá de la fase aguda, su continuidad deberá ser evaluada por el profesional debido a la ausencia de información concluyente al respecto.

### Conclusión

La quetiapina es la única droga aprobada para la monoterapia de los pacientes con trastorno bipolar con depresión, manía o hipomanía y como complemento para la terapia de mantenimiento. La droga tiene propiedades antipsicóticas y estabilizadoras del estado de ánimo que permiten simplificar el tratamiento de los pacientes con trastorno bipolar.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/130039](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/130039)



## Originales destacados

Los resúmenes de la sección *Originales destacados* corresponden a estudios publicados en prestigiosas revistas internacionales, clínicas o especializadas. La extensión promedio de cada trabajo de esta sección es de una página.

### 7 - Demuestran la Utilidad de un Programa de Psicoeducación para los Cuidadores de Pacientes con Trastorno Bipolar

*European Psychiatry* 27(4):281-284, May 2012

Los programas de psicoeducación con múltiples grupos familiares (MGF) parecen vincularse con beneficios para los cuidadores de los sujetos con trastorno bipolar, si bien no se reconocen diferencias entre los programas de psicoeducación con MGF y la psicoterapia focalizada.

La mayor difusión de la psiquiatría ambulatoria ha traído como consecuencia una participación creciente de la familia en el enfoque de los pacientes con afecciones graves de la salud mental. Entre estas enfermedades se menciona el trastorno bipolar, considerado un problema relevante de salud pública en función de sus repercusiones sobre las familias y cuidadores de estos sujetos. La gran carga de los cuidadores resulta deletérea tanto para estas personas como para la evolución y el pronóstico de los pacientes.

Se dispone de escasos estudios acerca de las intervenciones dirigidas a reducir esta carga de los cuidadores de los pacientes con trastorno bipolar. Sobre la base de estos datos, los autores se propusieron un protocolo de evaluación de los programas de psicoeducación dirigidos a los cuidadores, con el objetivo de definir su utilidad para mejorar el conocimiento y disminuir la carga relacionada con su tarea. Participaron pacientes ambulatorios adultos con trastorno bipolar, con un cociente intelectual no menor de 80. El 65% de los pacientes eran mujeres, con un promedio de evolución de la enfermedad para toda la cohorte de 14 años. La media de edad de los enfermos y sus cuidadores era de 42 y 52 años, en ese orden. Los enfermos y sus cuidadores se dividieron de modo aleatorio para la participación en un programa de psicoeducación para MGF (n = 18), psicoterapia focalizada (n = 19) o tratamiento convencional (n = 10). Los programas de psicoeducación comprendían cinco sesiones de 2 horas distribuidas en un período de cinco semanas, adaptadas para individuos con trastorno bipolar, con la participación en el grupo de un enfermero especializado en psiquiatría y trabajadores sociales. La psicoterapia focalizada incluyó cinco sesiones en un período similar. El tratamiento convencional consistió en la asistencia por un equipo multidisciplinario sin intervenciones adicionales.

No se distinguieron diferencias en las características iniciales de los participantes de cada grupo. Por otra parte, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre los programas de psicoeducación para MGF y la psicoterapia focalizada después de 1 o 2 años de seguimiento. Por el contrario, se advirtió una diferencia acentuada y significativa entre los resultados de los programas de psicoeducación y el tratamiento convencional en ambos períodos en términos del conocimiento de la enfermedad por parte de los cuidadores. Se describieron resultados similares para los cuidadores en términos de la carga cuantificada mediante la escala *Involvement Evaluation Questionnaire* (IEQ), las repercusiones psicológicas definidas por el cuestionario *General Health Questionnaire* (GHQ12) y la calidad de vida estimada por la versión abreviada de la escala WHOQOL.

De este modo, los expertos manifiestan que los programas de psicoeducación para MGF se asocian con beneficios para los cuidadores de los pacientes con trastorno bipolar en comparación con la terapéutica convencional, aunque no se advirtieron diferencias con los programas de psicoterapia focalizada.

En este contexto, los investigadores proponen que la instrumentación de los programas de psicoeducación y otras intervenciones psicosociales sobre los cuidadores de estos enfermos podría asociarse con mayor eficacia a partir de su aplicación en los estadios precoces del trastorno bipolar.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/insiic.php/130007](http://www.siicsalud.com/dato/insiic.php/130007)

### 8 - Advierten la Escasa Investigación acerca de la Comorbilidad entre la Ansiedad y el Trastorno Bipolar

*Journal of Affective Disorders* 137(1):161-164, Mar 2012

Se advierte que los trastornos de ansiedad constituyen una afección de elevada prevalencia entre los individuos con trastorno bipolar. En estudios epidemiológicos se informó que hasta el 74.9% de los pacientes con trastorno bipolar presentan al menos un trastorno de ansiedad durante su vida, entre los que sobresalen la ansiedad social, las fobias específicas y el trastorno de ansiedad generalizada. Asimismo, estas afecciones comórbidas se vinculan con repercusiones sobre la evolución del trastorno bipolar y la respuesta al tratamiento. No obstante, se dispone de escasas investigaciones acerca de la coexistencia de ambas enfermedades, en relación con los procesos subyacentes y de la adaptación de las terapias para lograr una mayor eficacia.

Sobre la base de esta información, los autores llevaron a cabo una revisión bibliográfica de los ensayos publicados acerca de la comorbilidad de ansiedad y trastorno bipolar en las bases de datos biomédicas de referencia. Según se verificó en el análisis escalonado de los artículos, se comprobó un incremento creciente del interés acerca de la coexistencia de estas afecciones a partir de la década de 1990. No obstante, la mayor parte de los ensayos disponibles representaban estudios descriptivos, en los cuales se hacía mención a las características clínicas y las repercusiones de los trastornos de ansiedad en los enfermos con trastorno bipolar. Por el contrario, se reconoció falta de información acerca de los parámetros biológicos, neurológicos, genéticos, cognitivos y emocionales, así como de las alternativas terapéuticas. En este sentido, se advirtió que la mayoría de los ensayos relacionados con el tratamiento correspondían a casuísticas de terapia farmacológica, con muy escasos datos acerca de las intervenciones psicosociales.

En este contexto, los investigadores reconocen que, pese a la relativa disponibilidad de contenidos descriptivos acerca de la comorbilidad de la ansiedad y el trastorno bipolar, existen pocos

datos en relación con los procesos subyacentes y el enfoque conjunto de ambas afecciones. Se propone la realización de estudios con mayor cantidad de pacientes para el abordaje de estas temáticas. Se hace hincapié en la necesidad de mayor información vinculada con estrategias psicosociales como las terapias cognitivo conductuales y cognitivas concientes (*mindfulness-based therapies*). Se hace énfasis en que las psicoterapias constituyen una alternativa promisoriosa al tratamiento farmacológico, ya que los fármacos empleados para el abordaje de los trastornos de ansiedad pueden generar interacciones con el trastorno bipolar. Se señala que los antidepresivos se aplican como terapia principal de los individuos con ansiedad, pero pueden agravar los efectos adversos de los estabilizadores del estado de ánimo y, en algunos casos, constituyen un factor precipitante de episodios de manía. Por otra parte, la administración de benzodiazepinas para la terapia de la ansiedad se ha relacionado con fenómenos de dependencia, por lo cual se las contraindica en los sujetos con trastorno bipolar con mayor riesgo de adicción.

Se especula que la próxima aparición de la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-V) podría representar un estímulo para el análisis de la comorbilidad de los trastornos de ansiedad y el trastorno bipolar al introducir a la ansiedad como especificador para describir los episodios afectivos. El crecimiento de la investigación sobre la ansiedad en las décadas pasadas se ha atribuido a la publicación de ediciones previas del DSM, en las cuales se propuso la clasificación en subtipos para estos trastornos. Los autores concluyen señalando que se requieren más ensayos para evaluar la comorbilidad de estas afecciones, que consideran insuficientemente estudiada.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/insiic.php/130043](http://www.siicsalud.com/dato/insiic.php/130043)

## 9 - Describen Posibles Beneficios Asociados con la Combinación de Quetiapina y Lamotrigina

**Journal of Affective Disorders** 137(1):139-145, Mar 2012

El trastorno bipolar (TBP) es una entidad con consecuencias psicosociales graves e índices de mortalidad elevados. La prevención de los episodios de manía o depresión disminuye la progresión de la enfermedad. El antipsicótico atípico quetiapina es la única droga aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) tanto para el tratamiento de los cuadros agudos de manía y depresión como para la fase de mantenimiento. Si bien el estabilizador del estado de ánimo lamotrigina tiene un buen perfil de tolerabilidad, sólo cuenta con aprobación para la terapia de mantenimiento de los pacientes con trastorno bipolar.

Los autores del presente estudio realizaron una investigación con 197 pacientes sobre la efectividad de la lamotrigina en comparación con los antipsicóticos durante un período de 434 días. El abandono de la lamotrigina sólo tuvo lugar en el 26.5% de los casos, principalmente debido a ineficacia y no a cuestiones de tolerabilidad.

En otro estudio, la combinación de quetiapina con otros psicofármacos, entre ellos lamotrigina, se asoció con una frecuencia de interrupción del 38.5%. Dichas interrupciones se debieron principalmente a efectos adversos relacionados con el sistema nervioso central. Lo antedicho permite indicar que la combinación de lamotrigina y quetiapina es frecuente y que

ambas drogas pueden tener perfiles complementarios. Es decir, mientras que la lamotrigina brinda ventajas en términos de tolerabilidad, la quetiapina las ofrece en términos de eficacia.

El presente estudio observacional se llevó a cabo con pacientes ambulatorios con el fin de evaluar la efectividad de la combinación de quetiapina y lamotrigina en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con trastorno bipolar.

Se incluyeron pacientes adultos con TBP tipo I, tipo II o no especificado atendidos en forma ambulatoria en la *Stanford University Bipolar Disorders Clinic*. Todos los participantes fueron evaluados mediante la *Systematic Treatment Enhancement for Bipolar Disorder (STEP-BD) Affective Disorders Evaluation* y la *STEP-BD Clinical Monitoring Form (CMF)*. Los pacientes recibían tratamiento combinado con quetiapina y lamotrigina. Dicho tratamiento se administró solo o en combinación con otras drogas. Todos debían tener el antecedente de eutimia durante 8 semanas de tratamiento combinado.

El criterio principal de valoración de la efectividad fue el índice de abandono del tratamiento con quetiapina, lamotrigina, quetiapina más lamotrigina. En segundo lugar, se evaluó el índice de intervenciones farmacoterapéuticas adicionales debido a la alteración del estado de ánimo. También se consideró el tiempo transcurrido hasta el abandono y sus motivos, la necesidad de farmacoterapia adicional debido a la afección del estado de ánimo, el estado clínico, el índice de síntomas de depresión o manía y el resultado de las escalas *Clinical Global Impression - Severity of Illness (CGI-S)* y *Global Assessment of Function (GAF)*, entre otros parámetros.

La terapia combinada con quetiapina y lamotrigina tuvo lugar en 54 pacientes. La mayoría de ellos (68.5%) habían recibido quetiapina como complemento del tratamiento con lamotrigina, en tanto que el resto (31.3%) había recibido lamotrigina para complementar la terapia con quetiapina. Los grupos que recibieron tratamiento complementario con quetiapina o lamotrigina fueron similares, excepto en lo referente a la duración de la enfermedad, que fue menor en el grupo que recibió tratamiento complementario con quetiapina. Dado que los resultados obtenidos para ambos grupos fueron similares, se llevó a cabo un análisis conjunto de la mayoría de los parámetros de interés. La mayoría de los pacientes eran de origen caucásico y sexo femenino.

La dosis media de quetiapina o lamotrigina al inicio de la terapia combinada fue  $251 \pm 211$  y  $272 \pm 119$  mg/día, respectivamente. Luego de 8 semanas de eutimia, dicha dosis fue  $187 \pm 199$  y  $275 \pm 114$  mg/día, respectivamente. La dosis media de lamotrigina fue significativamente superior en el grupo que recibió quetiapina como complemento del tratamiento en comparación con el grupo restante. La dosis media de lamotrigina aumentó significativamente solo en el grupo que recibió la droga como complemento terapéutico. La dosis media final de quetiapina y lamotrigina fue 87.5 y 300 mg/día, respectivamente.

Al inicio del tratamiento combinado, el 68% de los pacientes presentaba depresión clínica o subclínica, en tanto que el 22% y el 10% presentaban eutimia o elevación del estado de ánimo, respectivamente. El período medio transcurrido hasta la eutimia entre los pacientes que presentaban síndromes clínicos de alteración anímica fue 188 días. En el momento de la recuperación, los pacientes recibían un promedio de  $2.1 \pm 1.6$  drogas además de la quetiapina y la lamotrigina. En la mayoría de los casos dichas drogas fueron otros estabilizadores del estado de ánimo o antidepresivos. Más aun, el 63% de los pacientes recibía al menos dos psicofármacos además de la lamotrigina y la

quetiapina, en tanto que el 16.7% y 20.4% de los pacientes recibían tres drogas o únicamente lamotrigina más quetiapina, respectivamente.

El tratamiento con quetiapina más lamotrigina tuvo una duración media de 401 días. El 50% de los pacientes interrumpieron dicho tratamiento luego de una media de 294 días. En el 35.2% de los casos la quetiapina se interrumpió luego de una media de 303 días, en tanto que en el 11.1% se abandonó la lamotrigina luego de un período medio de 268 días. Finalmente, el 3.7% de los pacientes abandonaron ambas drogas en forma simultánea debido a la planificación del embarazo o al embarazo no planificado. No se observaron diferencias significativas en términos de período transcurrido hasta la interrupción del tratamiento con quetiapina, lamotrigina o ambas drogas. El 18.5% de los abandonos se vincularon con la aparición de eventos adversos luego de una media de 306 días, en tanto que el 13% de las interrupciones se vincularon con la falta de eficacia y tuvieron lugar luego de una media de 111 días. Por último, el 9.3% de los abandonos se vincularon con la falta de cumplimiento del tratamiento y tuvieron lugar luego de una media de 425 días. El tiempo transcurrido hasta la interrupción no difirió significativamente según el motivo.

El 40% de los pacientes requirieron farmacoterapia adicional debido a la aparición de síntomas, principalmente de tipo depresivo. Dicho tratamiento no predijo la interrupción de la terapia con lamotrigina y quetiapina. Durante el último control efectuado en pacientes tratados con quetiapina más lamotrigina se verificó que el 64.8% presentaba eutimia, el 25.9% mostraba síntomas depresivos clínicos o subclínicos y el 9.3% presentaba elevación del estado de ánimo. El tratamiento combinado se asoció con una mejoría estadísticamente significativa del nivel de fatiga y de la verborragia, aunque la mejoría clínica fue moderada. No se observaron cambios significativos de otros síntomas depresivos o maníacos. Los hallazgos mencionados también tuvieron lugar en el grupo que recibió quetiapina como complemento del tratamiento con lamotrigina. En cambio, los pacientes que recibieron lamotrigina en forma complementaria al tratamiento con quetiapina presentaron una mejoría de la ideación suicida y de la hiperactividad.

El resultado en la escala CGI-S no se modificó significativamente. En cambio, el puntaje de la escala GAF disminuyó significativamente, posiblemente debido a la disminución observada entre los pacientes tratados con quetiapina en forma complementaria al tratamiento con lamotrigina. El 55.6% de los pacientes presentaron al menos una recurrencia luego de un período de  $187 \pm 158$  días, en su mayoría de características depresivas. Dichas recurrencias no predijeron la interrupción del tratamiento combinado. Además, el tiempo transcurrido hasta las recurrencias no difirió significativamente entre los pacientes que presentaron recurrencias depresivas o hipomaníacas.

El aumento ponderal medio durante la terapia combinada fue significativo solo en el grupo que recibió quetiapina en forma complementaria al tratamiento con lamotrigina. Esto no se observó en el grupo restante. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto al nivel de efectos adversos. Entre los pacientes que interrumpieron el tratamiento combinado debido a la aparición de efectos adversos, el único cuadro que empeoró en forma significativa durante el período de estudio fue la sedación.

Los resultados obtenidos permitieron apreciar la efectividad del tratamiento combinado con quetiapina y lamotrigina a largo plazo en pacientes con TBP. Si bien los índices de abandono y recurrencias fueron similares a los observados en estudios anteriores, en el presente estudio se observó un índice superior de interrupciones relacionadas con la aparición

de efectos adversos y de aumento ponderal. Esto podría deberse a cuestiones vinculadas con el diseño del presente estudio, el cual se asemejó a lo observado en la práctica clínica.

La mitad de los pacientes interrumpieron el tratamiento combinado debido a la aparición de efectos adversos o a su ineficacia. El abandono del tratamiento con quetiapina fue más frecuente que la interrupción del tratamiento con lamotrigina o de ambas drogas. La mayoría de las interrupciones vinculadas con la aparición de eventos adversos tuvieron lugar en pacientes tratados con quetiapina. Esto coincide con el mejor perfil de tolerabilidad de la lamotrigina.


La dosis final de quetiapina fue de aproximadamente 200 mg/día, valor inferior en comparación con lo recomendado en la actualidad. Esto podría deberse a cuestiones de tolerabilidad, aunque coincide con lo informado en otros estudios de efectividad.


En cuanto a la lamotrigina, la dosis media final fue aproximadamente 300 mg/día, valor superior en comparación con las recomendaciones vigentes. En este caso se propuso que el empleo de dichas dosis de lamotrigina se debería a cuestiones de eficacia y al buen perfil de tolerabilidad de la droga. Es necesario contar con estudios adicionales que permitan definir la dosis adecuada a administrar en pacientes que reciben tratamiento combinado con lamotrigina y quetiapina.

Entre las limitaciones del presente estudio se destaca la ausencia de un grupo placebo y la inclusión de una cantidad limitada de participantes, en su mayoría de sexo femenino y de origen caucásico.

Es necesario contar con estudios adicionales sobre la efectividad del tratamiento combinado con quetiapina y lamotrigina durante la terapia de mantenimiento de los pacientes con TBP.

La combinación de lamotrigina y quetiapina podría ser efectiva en pacientes con TBP resistente al tratamiento. Es necesario contar con estudios adicionales que permitan corroborar dicho hallazgo.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resiic.php/130042](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/130042)

 Información adicional en [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com): autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

## Eventos recomendados

Los acontecimientos científicos recomendados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) se destacan por su utilidad para la actualización de los profesionales iberoamericanos.

- **International Congress of the Royal College of Psychiatrists**  
Liverpool, Reino Unido  
10 al 13 de julio de 2012  
reception@rcpsych.ac.uk  
www.rcpsych.ac.uk/events/internationalcongress2012.aspx
- **30<sup>th</sup> ICP Congress 2012. International Congress of Psychology**  
Ciudad del Cabo, Sudáfrica  
22 al 27 de julio de 2012  
info@icp2012.com  
www.icp2012.com
- **XVI Congreso Nacional de Psiquiatría**  
Bilbao, España  
25 al 28 de septiembre de 2012  
psiovi@uniovi.es  
www.psiquiatriabilbao2012.org
- **62<sup>nd</sup> Annual Conference of Canadian Psychiatric Association (CPA)**  
Montreal, Canadá  
27 al 29 de septiembre de 2012  
conference@cpa-apc.org  
www.cpa-apc.org/browse/documents/92
- **XXX Congreso Brasileño de Psiquiatría**  
Natal, Brasil  
10 al 13 de octubre de 2012  
congresso2@abpbrasil.org.br  
abp.org.br/2011/congresso
- **25<sup>th</sup> European College of Neuropsychopharmacology Congress**  
Viena, Austria  
13 al 17 de octubre de 2012  
secretariat@ecnp.eu  
www.ecnp-congress.eu
- **XX Congreso Mexicano de Psicología y III Congreso Iberoamericano de Psicología y Salud**  
Campeche, México  
17 al 19 de octubre de 2012  
socmex@psicologia.org.mx  
www.psicologia.mx
- **World Psychiatric Association International Congress 2012**  
Praga, República Checa  
17 al 21 de octubre de 2012  
wpaic2012@guarant.cz  
www.wpaic2012.org
- **XIX reunión anual de la Sociedad Española de Psicogeriatría (SEPG) y XII reunión del International College of Geriatric Psychopharmacology (ICGP)**  
Sevilla, España  
24 al 27 de octubre de 2012  
icgp-sepg2012@pacifico-meetings.com  
www.icgp-sepg-sevilla2012-meetings.org/index.php/es
- **XIV Jornadas Nacionales de Patología Dual**  
Madrid, España  
25 al 27 de octubre de 2012  
jornadas@patologiadual.es  
www.patologiadual.es
- **12<sup>th</sup> International Forum on Mood and Anxiety Disorders**  
Barcelona, España  
7 al 9 de noviembre de 2012  
ifmad@publiccreations.com  
www.ifmad.org/2012
- **XXVII Congreso de la Asociación Psiquiátrica de América Latina**  
Buenos Aires, Argentina  
16 al 19 de noviembre de 2012  
secretaria@apalcongreso2012.org  
apalcongreso2012.org
- **VIII Congreso de la Sociedade Portuguesa de Psiquiatria e Saúde Mental**  
Oporto, Portugal  
29 de noviembre al 1 de diciembre de 2012  
sppsm.psi@gmail.com  
www.sppsm.org
- **CINP Thematic Meeting on Pharmacogenomics and Personalised Medicine in Psychiatry**  
Jerusalem, Israel  
21 al 23 de abril de 2013  
cinp2013@targetconf.com  
www.cinp2013.com/welcome
- **10<sup>th</sup> International Conference on Bipolar Disorders**  
Miami Beach, EE.UU.  
13 al 15 de junio de 2013  
info@10thbipolar.org  
10thbipolar.org/en/?page\_id=10
- **WPA 2013 - World Psychiatric Association International Congress**  
Viena, Austria  
1 de octubre al 30 de noviembre de 2013  
www.wpaic2013.org





# Autoevaluaciones de lectura

Por cada artículo de las secciones Artículos originales y Reseñas distinguidas se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del trabajo, se indica en el sector Respuestas Correctas, acompañada del fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciados	Seleccione sus opciones
1	¿Qué porcentaje de pacientes con depresión unipolar tiene probabilidades de presentar bipolaridad con el correr del tiempo?	A) 5%. B) 10%. C) 30%. D) 70%.
2	¿Cuáles son los mediadores de la alostasis?	A) Los genes. B) Las neurotrofinas. C) Las hormonas. D) Todas son correctas.
3	¿Qué puede observarse en pacientes maníacos o esquizofrénicos ante la aplicación de un paradigma de imprimación semántica?	A) Los pacientes maníacos presentan aumento inadecuado de los efectos de la imprimación. B) Los pacientes esquizofrénicos presentan disminución inadecuada de los mismos efectos. C) Los pacientes maníacos presentan disminución inadecuada de los efectos de la imprimación. D) Ambos tipos de pacientes obtienen resultados idénticos ante la aplicación del paradigma.
4	Señale la opción correcta sobre el tratamiento con quetiapina en pacientes bipolares tipo I:	A) La monoterapia de mantenimiento es útil para prevenir los episodios depresivos. B) La monoterapia de mantenimiento es útil para prevenir los episodios maníacos únicamente. C) El fármaco sólo es útil en combinación con otros. D) La monoterapia no es de utilidad durante la fase de mantenimiento.
5	¿Cuál de los siguientes esquemas disminuye significativamente el riesgo de recaídas maníacas y depresivas en pacientes bipolares?	A) La administración combinada de quetiapina y litio. B) La administración combinada de quetiapina y sertralina. C) La monoterapia con quetiapina. D) La administración combinada litio y benzodiazepinas.
6	¿En qué casos se encuentra aprobado el tratamiento con quetiapina?	A) Depresión bipolar. B) Manía. C) Hipomanía. D) Todas son correctas.

## Respuestas correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	10%.	Cerca del 10% de los pacientes con depresión unipolar tiene probabilidades de presentar bipolaridad con el correr del tiempo.	B
2	Todas son correctas.	Los mediadores de la alostasis incluyen los genes, las neurotrofinas, los neurotransmisores, las hormonas y otros factores cuyo exceso puede aumentar el riesgo de daño sistémico y neuronal.	D
3	Los pacientes maníacos presentan una disminución inadecuada de los efectos de la imprimación.	Los pacientes maníacos y los esquizofrénicos presentan una disminución y un aumento inadecuado de los efectos de la imprimación, respectivamente.	C
4	La monoterapia de mantenimiento es útil para prevenir los episodios depresivos.	La monoterapia de mantenimiento con quetiapina en pacientes con trastorno bipolar tipo I es eficaz para la prevención de episodios maníacos y depresivos en pacientes que lograron estabilizarse al recibir el fármaco durante la etapa de tratamiento agudo.	A
5	La administración combinada de quetiapina y litio.	La administración combinada de quetiapina y litio o divalproato es la única estrategia que disminuye el riesgo de recaídas maníacas como depresivas de un modo significativo.	A
6	Todas son correctas.	La quetiapina es la única droga aprobada para la monoterapia de los pacientes bipolares con depresión, manía o hipomanía y como complemento para la terapia de mantenimiento.	D