



INSTITUTO NACIONAL  
DE PSIQUIATRÍA  
RAMON DE LA FUENTE

# Información

## Clínica

Volumen 15

Número 11

Noviembre 2004

### Factores relacionados con el pronóstico de la evolución a largo plazo del trastorno bipolar

■ Uno de los aspectos aún no claramente definidos respecto al trastorno bipolar (TB), al igual que en el caso de otros padecimientos, es cómo conocer anticipadamente qué características clínicas y/o demográficas se pueden correlacionar con el tipo de su evolución a largo plazo. En la medida en que estas características se identifiquen, se podrá contar con elementos que permitan hallar forma de tratar a los pacientes de manera profiláctica. Es bien sabido que el TB es un padecimiento cuya característica fundamental es la tendencia a presentar episodios en forma recurrente a lo largo del tiempo. La frecuencia de los nuevos episodios, así como el tipo de episodio que se presenta varían de manera indeterminada entre los pacientes, de modo que no es posible establecer un patrón fijo de evolución. Los estudios que han dado seguimiento en forma natural a este padecimiento (es decir, sin ningún tipo de intervención específica efectuada en ensayos clínicos controlados), encuentran que el hecho de que no haya recurrencia después de un año (o más tiempo) de tratamiento, se observa solamente en una minoría de pacientes. Esto contrasta con los datos que documentan los ensayos clínicos controlados respecto a la eficacia profiláctica de varios agentes farmacológicos tales como el litio, la carbamazepina o el valproato. Los resultados de la mayoría de estos estudios muestran una eficacia terapéutica en más de 50% de los pacientes tratados. Esta diferencia se puede explicar en parte por el hecho de que en estos protocolos se excluye a los pacientes con otras comorbilidades tanto físicas como psiquiátricas, así como a aquellos con ideación o conducta suicida previa. Además, en ellos el parámetro de eficacia se establece como la ausencia de un nuevo episodio o bien como el no necesitar la administración de otro medicamento adicional debido a la emergencia de síntomas que ya habían estado previamente bajo control, lo cual deja en calidad de respondedores a muchos pacientes que tienen síntomas importantes, pero que no son suficientes para llenar los criterios de un episodio afectivo.

Estos estudios de seguimiento natural de pacientes con TB han examinado la participación de distintos factores que predicen el curso de la enfermedad; sin embargo los datos encontrados son inconsistentes. Tal es el caso del factor género: en algunos estudios, pero no en todos, se encuentra que las mujeres presentan más episodios de depresión que de manía, así como una tendencia

mayor a los ciclos rápidos y a un desajuste psicosocial más prominente. En cuanto a la edad de inicio, su relación se ha documentado en dos estudios; uno encuentra que el inicio antes de los 40 años predice un mayor grado de disfunción, mientras que otro indica que los sujetos en los que se que inició la enfermedad a una edad menor, desarrollaron menos síntomas. Dos estudios encuentran el efecto del subtipo del trastorno sobre la evolución: comparado con el TB tipo II, el tipo I se asocia con un mayor número de hospitalizaciones y con menor incidencia de ciclos rápidos. En cuanto a la comorbilidad psiquiátrica, la presencia del alcoholismo se relaciona con un mayor grado de desajuste psicosocial; el desarrollo de alcoholismo posterior, pero no previo al desarrollo del TB se relaciona así, también, con un mayor número de episodios; la dependencia a sustancias se relaciona con una lenta recuperación y la presencia de trastorno de pánico, con ciclos rápidos.

Con el fin de generar mayor información al respecto, un reciente estudio documenta la evolución encontrada, durante un año de seguimiento, en un grupo seleccionado de pacientes bipolares, que se caracterizaba por tener un alto grado de morbilidad y comorbilidad. De esta manera se seleccionaron, provenientes de varios centros de investigación, 258 pacientes con características clínicas de alta severidad: 27% se había mantenido sintomático la mayor parte del año previo al estudio, 40% se había mantenido enfermo de manera intermitente, y sólo 33% presentaba síntomas mínimos o bien se hallaba asintomático.

### Contenido

<b>Factores relacionados con el pronóstico de la evolución a largo plazo del trastorno bipolar</b>	<b>61</b>
<b>El impacto del tipo de diseño de los estudios y las características de los pacientes sobre los resultados de los ensayos clínicos con antidepresivos</b>	<b>62</b>
<b>¿Los antipsicóticos aminoran o exacerban los síntomas del trastorno obsesivo compulsivo?</b>	<b>64</b>
<b>Diferencias de género en la fenomenología del trastorno bipolar</b>	<b>65</b>

Este grupo se evaluó durante el año de tratamiento posterior a su identificación con el fin de buscar elementos que se correlacionaran con el tipo específico de evolución. La mayoría recibió el diagnóstico de TB tipo I (n = 196) y un número menor el de tipo II (n = 53) o de tipo inespecífico (n = 9). Se recabaron en los participantes los datos demográficos habituales y se les pidió que refirieran desde el inicio la historia previa de su enfermedad. Fueron evaluados en intervalos de 2 a 4 semanas por medio de entrevistas directas y de información obtenida del instrumento clínico de registro cotidiano de los síntomas y su severidad. Como variables de evolución se consideraron el grado promedio de severidad de la enfermedad a lo largo del año, así como el número de episodios y la duración promedio de los mismos. Como correlatos de la evolución se tomaron, como variables independientes, seis grupos de factores potenciales de riesgo que incluyeron: 1) factores demográficos, 2) historia familiar de TB, depresión unipolar, alcoholismo y farmacodependencia, 3) abuso serio de tipo sexual o físico/verbal durante la infancia o la etapa adulta, 4) curso de la enfermedad (edad de inicio, número de episodios previos, primera depresión, primera manía, etc.), 5) comorbilidad y 6) variables sociales al ingresar al estudio (estado civil, funcionamiento ocupacional y nivel de ingresos económicos).

Los principales resultados encontrados fueron que: el antecedente de más de 10 episodios de manía y de síntomas maníacos, se asoció con un promedio mayor de severidad de manía en el año de seguimiento; el antecedente de más de 10 episodios de depresión y de síntomas depresivos se asoció con un promedio mayor de severidad de depresión en el año de seguimiento y que los antecedentes de ciclos rápidos se asociaron con un mayor promedio en el número total de episodios. Estos hallazgos significan, de acuerdo con los autores, que los datos obtenidos retrospectivamente (por medio de la historia personal) así como las condiciones iniciales del estudio, se duplicaron de manera prospectiva por medio de la evaluación clínica. Este patrón, encontrado de manera similar en otros estudios, implica que el TB tiende a tener continuidad sindrómica o estabilidad a lo largo del tiempo. El inicio de la enfermedad en edad temprana no se relacionó con una evolución específica del padecimiento. Inicialmente se le encontró una relación con el número de episodios pero ésta no se mantuvo cuando se le agregaron otras variables de curso. De manera sorprendente, la historia familiar positiva para trastornos afectivos no se asoció a ninguna variable de evolución, lo que sugiere que el riesgo genético de padecer trastornos afectivos no tiene un efecto poderoso sobre la severidad de los cuadros. En contraste, la historia familiar positiva de farmacodependencia se asoció con un mayor número de episodios y con una mayor severidad de los síntomas maníacos. Si bien es posible dar explicaciones alternas para este fenómeno (inclusive la asociación casual), los autores consideran que la vulnerabilidad genética o familiar al abuso de sustancias, constituye un factor de riesgo para hacerse acreedor a un pronóstico más pobre en el TB, sobre todo en cuanto a la frecuencia de los episodios y a la severidad de la manía. La existencia de los episodios traumáticos tempranos, considerados como antecedentes de abuso en la infancia, no demostró tener una correlación fuerte con ningún tipo específico de evolución de la enfermedad afectiva. No obstante, los autores consideran que este tipo de antecedentes puede dar origen a la presencia de cuadros más severos, pero sólo en las primeras etapas del padecimiento. La mayor parte de los pacientes incluidos en la muestra correspondían al subtipo I del padecimiento, estaban recibiendo tratamiento en centros de atención médica con características académicas y tenían un alto grado de motivación. Estos elementos hacen que los resultados

no necesariamente puedan ser extrapolados a pacientes con otro tipo de perfil.

Los datos obtenidos indican una continuidad sindrómica entre la información retrospectiva que aportan los pacientes y las evaluaciones que de manera prospectiva hacen los clínicos a lo largo de un año. Por lo tanto, el clínico deberá tomar en cuenta, al tratar a un paciente con trastorno bipolar, aspectos tales como la historia familiar de farmacodependencia, los antecedentes de abusos traumáticos durante la infancia, la historia de una evolución adversa del padecimiento, el consumo actual de sustancias psicoactivas o el pobre funcionamiento psicosocial. Estos aspectos podrán considerarse como precursores potenciales de un curso prospectivo complicado del padecimiento y podrán utilizarse eventualmente dentro de los lineamientos generales del tratamiento de la enfermedad.

(Ingrid Vargas)

### **Bibliografía**

FRYE MA, ALTSHULER LL, McELROY SL y cols: Gender differences in prevalence, risk and clinical correlates of alcoholism comorbidity in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 160: 883-889, 2003. NOLEN WA, LUCKENBAUGH DA, ALTSHULER LL y cols: Correlates of 1-year prospective outcome in bipolar disorder: results from the Stanley Foundation Bipolar Network. *Am J Psychiatry*, 161: 1447-1454, 2004.

## **El impacto del tipo de diseño de los estudios y las características de los pacientes sobre los resultados de los ensayos clínicos con antidepresivos**

■ Un hecho que llama la atención es que de todos los estudios para comprobar la eficacia de los antidepresivos que recientemente ha aprobado la FDA, más de la mitad no pudo demostrar su superioridad sobre el placebo. Una de las explicaciones de este fenómeno es que con el tiempo se ha observado una tendencia creciente en el porcentaje de pacientes que responden tanto al placebo como (en menor grado) a los antidepresivos, sin que se sepa hasta ahora por qué. Hay quien ha postulado que posiblemente esto se deba a que el tipo de sujetos que participan en estos ensayos esté cambiando a lo largo de los años. Hay, no obstante, otro tipo de factores que pueden contribuir al incremento de la respuesta al placebo; entre estos se pueden mencionar la tendencia a incluir a pacientes con baja intensidad de síntomas afectivos al momento del ingreso al estudio o el uso de dosis con un régimen flexible más que fijo. Por otra parte, se considera que en los estudios de corta duración se observa con mayor claridad una diferencia antidepresivo/placebo ya que la respuesta al placebo se incrementa conforme aumenta la duración del tiempo de observación. Así también, los estudios cortos no permiten que ocurra el efecto terapéutico pleno. Adicionalmente, es claro que en los estudios que incluyen un mayor número de alternativas terapéuticas para su comparación (mayor número

de brazos de tratamiento) incrementan sin proponérselo, la magnitud del efecto placebo. Por lo tanto, varios investigadores han postulado que para entender las dificultades que presentan muchos antidepressivos para demostrar eficacia superior, es necesario analizar el impacto que podrían tener al respecto, tanto las características del diseño de los estudios farmacológicos como las características clínicas de los pacientes que participan en ellos.

Un grupo de estos investigadores en los Estados Unidos de Norteamérica, con el fin de conocer el impacto de estos aspectos sobre los resultados de los estudios con antidepressivos, se dio a la tarea de analizar el resumen de los informes que utilizó la FDA para aprobar el uso de 9 antidepressivos que aparecieron en el mercado entre los años 1985 y 2000. Su hipótesis fue que habían encontrado que las características del diseño metodológico usado, así como las características clínicas de los pacientes participantes, diferirían más entre los ensayos exitosos (aquellos con mayor diferencia antidepressivo/placebo) que entre los ensayos menos exitosos (aquellos con menor diferencia antidepressivo/placebo). Los datos que analizaron fueron obtenidos de la información que proporcionaron las empresas farmacéuticas para obtener la aprobación de los siguientes medicamentos: fluoxetina, sertralina, paroxetina, venlafaxina, venlafaxina de acción prolongada, nefazodona, mirtazapina, bupropion y citalopram. Su análisis abarcó un total de 52 ensayos clínicos controlados que incluían un total de 92 brazos de tratamiento (69 de sustancias bajo investigación y 23 de controles activos). Identificaron 9 características que estuvieron presentes en todos los estudios incluidos: 1) severidad basal de la depresión, 2) duración del tratamiento, 3) dosis flexible *versus* dosis fijas, 4) número de sitios en los que se llevó a cabo la investigación, 5) número de brazos de tratamiento, 6) número de pacientes en cada condición, 7) edad de los pacientes, 8) porcentaje de mujeres en el grupo que recibió antidepressivos y 9) porcentaje de mujeres en el grupo que recibió placebo. Se calcularon los valores promedio para cada una de estas características del estudio y de los pacientes. Se utilizaron las diferencias en el promedio del cambio de la calificación en la escala de Hamilton para la depresión entre antidepressivo y placebo para definir el grado de éxito del ensayo antidepressivo, de la siguiente manera: si el cambio promedio (desde el inicio hasta la terminación del estudio) en la calificación total de la escala de Hamilton fue de 12 puntos en el grupo tratado con antidepressivo y de 8 en el grupo tratado con placebo, entonces la diferencia antidepressivo-placebo sería de 4. En el total de los 52 ensayos incluidos, la diferencia promedio entre el antidepressivo y el placebo fue de 3.07 puntos (rango -2.3 a 9.4), por lo que se procedió a dividirlos en los que quedaron igual o por arriba de ese promedio (N = 26) y los que quedaron por debajo (N = 26). De esta forma los que quedaron por debajo conformaron el grupo de ensayos con el menor éxito y los que quedaron por arriba conformaron el grupo de ensayos con el mayor éxito. Adicionalmente los grupos se dividieron en cuatro, con base en su diferencia promedio, de tal forma que se pudiese comparar el más exitoso contra el menos exitoso. Finalmente los datos se sometieron a una serie de análisis estadísticos, principalmente de correlación, para evaluar la presencia de relaciones lineales entre las características identificadas y el grado de éxito del ensayo clínico medido por la diferencia del efecto entre el antidepressivo y el placebo.

Los resultados mostraron que la división de los ensayos entre los 26 más exitosos y los 26 menos exitosos propuesta por los autores del estudio, demostró ser válida ya que hubo diferencias claras entre uno y otro grupo. Un porcentaje mayor de los más exitosos, utilizó esquemas de dosis flexibles; tuvieron así también un porcentaje menor de mujeres tanto con antidepressivo como

con placebo e incluyeron a pacientes con un grado mayor de severidad (calificación basal del Hamilton elevada). No variaron con respecto a la duración del ensayo el número de sitios en donde se llevó a cabo, el número de pacientes por condición de tratamiento o bien su edad. En el segundo análisis que dividió al grupo en 4, se compararon los dos subgrupos extremos (el de la diferencia más alta contra el de la diferencia más baja) y tal como se esperaba los ensayos más exitosos contrastados con los opuestos, tendieron a utilizar dosis flexibles, a tener un número menor de mujeres incluidas tanto en antidepressivo como en placebo y a tener una calificación basal mayor en la escala de Hamilton. La única diferencia con respecto al primer análisis fue que los ensayos más exitosos del segundo análisis tuvieron menos brazos de tratamiento que los del primero. Finalmente, el análisis de correlación lineal mostró que una mayor diferencia antidepressivo/placebo se asoció positivamente con una mayor calificación basal de la escala de severidad y con el uso de esquemas de dosis flexibles. Por otra parte, se asoció de manera negativa con el número de brazos de tratamiento y con el porcentaje de pacientes femeninas en los grupos de placebo y de antidepressivo. No existió ningún tipo de correlación entre los resultados de eficacia y la duración del ensayo, el número de centros de investigación, el número de pacientes ni su edad.

Los resultados de este trabajo generan una serie de datos que deben considerarse importantes tanto para quienes se encargan de diseñar ensayos clínicos con antidepressivos como para quienes evalúan los resultados de dichos estudios. En primer término parece ser que la eficacia de un determinado tratamiento depende de manera directa de la severidad del estado depresivo antes de la asignación de las maniobras, de utilizar un procedimiento de dosificación flexible (contra uno fijo), de tener menos brazos de tratamiento y de contar con un porcentaje menor de sujetos del sexo femenino incluidos en el estudio. De estos factores, el que llama más la atención es el relacionado con el género de los pacientes. Si bien hay estudios que demuestran que los hombres responden a los antidepressivos de modo diferente que las mujeres, este resultado viene a ser paradójico. De acuerdo con lo encontrado, los ensayos clínicos con menor número de mujeres fueron más exitosos que los que incluyeron a un número mayor. Alternativamente los ensayos que incluyeron a mayor número de hombres fueron más exitosos que los que incluyeron a un número menor. Esto implica entonces, que la diferencia de respuesta entre el placebo y el antidepressivo fue mayor en los hombres que en las mujeres. Sin embargo este hallazgo debe considerarse poco sustentable ya que los datos proporcionados por la FDA, y que los autores analizaron, no incluían las calificaciones individuales de cada uno de los participantes en relación con el sexo al que pertenecían. Por otra parte, fue hasta cierto punto sorprendente el encontrar que ni la duración del ensayo, ni el número de pacientes por tratamiento, ni el número de centros que participaron en los estudios tuviesen relación con el grado de respuesta encontrada. Así también fue notorio que la edad de los pacientes haya sido similar tanto en los ensayos exitosos como en los no exitosos. Es posible que otras características, no evaluadas en este trabajo, puedan tener una relación con el grado de respuesta, tal como por ejemplo el tipo de instrumentos clinimétricos utilizados para evaluar severidad, las diferencias culturales en la forma de expresión de la depresión cuando se incluyen centros de investigación de distintos países, y otros más. Aspectos tales como la frecuencia de rasgos de melancolía, la cronicidad de los episodios o bien la historia de resistencia a responder a tratamientos previos son indudablemente elementos que participan en la forma de responder a los medicamentos. Por lo tanto este tipo de datos debe limitar su extrapolación sólo

a poblaciones de enfermos que participan en ensayos clínicos, pero no a todo tipo de pacientes deprimidos. Otro aspecto no mencionado por los autores, pero que tiene un papel muy importante en la respuesta terapéutica de los trastornos afectivos es el efecto de la relación que se establece entre el clínico y el paciente. Esta variable de difícil control puede, en muchos casos, marcar en forma inadvertida la diferencia entre experimentar mejoría y no experimentarla.

(Carlos Berlanga)

### Bibliografía

KHAN A, RUSSELL LK, THASE ME y cols.: Research design features and patient characteristics associated with the outcome of antidepressant clinical trials. *Am J Psychiatry*, 161:2045–2049, 2004.

## ¿Los antipsicóticos aminoran o exacerban los síntomas del trastorno obsesivo compulsivo?

■ Se considera al trastorno obsesivo compulsivo (TOC) como uno de los trastornos mentales más discapacitantes y difíciles de tratar, con una prevalencia entre 1 y 3%. Este trastorno sigue un curso crónico, fluctuante y rara vez se resuelve espontáneamente. El tratamiento de primera elección para el mismo incluye la terapia conductual y los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) o la clorimipramina. Sin embargo, de 40 a 60% de los pacientes con TOC, no responde de manera adecuada a un primer ensayo con estos agentes. Aunque existe una clara falta de evidencia para guiar al clínico en el tratamiento del TOC refractario, las estrategias generalmente se consideran en el siguiente orden: 1) optimización del antidepressivo a dosis máximas toleradas, 2) agregar a los ISRS benzodiazepinas o antipsicóticos, 3) monoterapia con un inhibidor de la MAO, 4) clorimipramina intravenosa, 5) terapia electroconvulsiva y 6) psicocirugía.

Algunos informes indican que los antipsicóticos exacerban los síntomas del TOC y otros mencionan que los reducen. Esta revisión incluyó todos los informes comprendidos entre 1980 y 2003, excepto los informes individuales de casos. Todos los ensayos, excepto uno con clozapina, eran ensayos de potencialización. En los ensayos controlados con placebo, se observó una respuesta de 46 a 71% con la adición de haloperidol, quetiapina, risperidona u olanzapina, y la respuesta a placebo fue de 0%. La mayoría de los estudios definió la respuesta como un incremento  $\geq 35\%$  de mejoría en el puntaje de la escala de severidad de Yale-Brown (YB) o menos de 16 y un puntaje en la escala de Impresión Global Clínica de “mejorado” o “muy mejorado”. El ensayo con monoterapia con clozapina en 12 casos refractarios no mostró respuesta.

McDougle y cols. realizaron un estudio añadiendo pimozide a casos de TOC refractarios a tratamiento y se observó una respuesta de 53% en una muestra de 17 pacientes. En cuanto al haloperidol, sólo existe un estudio doble ciego, controlado con placebo, en pacientes resistentes a monoterapia con fluvoxamina (300 mg por un mínimo de siete semanas) y se demostró que sí es efectivo comparado con el placebo; 11 de los 17 pacientes

fueron respondedores a las cuatro semanas de tratamiento.

De los antipsicóticos atípicos se han estudiado la risperidona, la olanzapina, la quetiapina y la clozapina. Del primero existen múltiples informes de casos, cuatro ensayos abiertos y un estudio doble ciego donde se indica que 50% de los pacientes fueron respondedores y que la respuesta fue rápida y sostenida. Existen cinco ensayos abiertos que documentaron que la clozapina combinada con ISRS fue efectiva de 30% a 60%. Hay dos estudios con quetiapina donde se documenta mejoría en 50% o más de los pacientes, indicándose en uno de ellos, más de 60% de mejoría en la escala YB, en tanto que no se encontró mejoría en el grupo placebo. No existen ensayos doble ciego de clozapina con un ISRS o clorimipramina; sin embargo, existe un estudio abierto de este antipsicótico con monoterapia en 12 adultos severamente resistentes al tratamiento, en el que se documenta falta de eficacia.

Algunos estudios consideraron la presencia o ausencia de tics o de trastorno esquizotípico de la personalidad (TEP). Diversos estudios sugieren una asociación entre estas condiciones comórbidas con una respuesta positiva. En el ensayo con pimozide, siete (88%) de los ocho pacientes con tics crónicos o TEP fueron respondedores, mientras que dos (22%) de los nueve pacientes sin estos diagnósticos respondieron. El haloperidol resultó de poco beneficio para tratar pacientes con TOC sin tics. En los estudios con antipsicóticos atípicos, la comorbilidad con tics y TEP no estuvo fuertemente asociada con una disminución de los síntomas obsesivos.

Los ensayos de potencialización controlados con placebo duraron de 4 a 8 semanas. La respuesta más alta (71% en el estudio de quetiapina) se observó en el ensayo de mayor duración. Este hallazgo es congruente con la lenta respuesta de los síntomas TOC con los medicamentos.

La media de la dosis utilizada en los ensayos con antipsicóticos atípicos fue menor a la dosis recomendada para el tratamiento de trastornos psicóticos. La dosis utilizada en el ensayo con haloperidol fue de  $6.2 \pm 3.0$  mg/día.

Ha habido numerosos informes de casos publicados donde los antipsicóticos atípicos indujeron o exacerbaron síntomas de TOC. Todas las descripciones de la inducción clínica o del empeoramiento de los síntomas de TOC ocurrieron en pacientes con un trastorno psicótico primario. En la mayoría de los pacientes las obsesiones comenzaron de tres a 15 meses después de haber iniciado el antipsicótico y fueron transitorias.

Se desconoce el mecanismo exacto del efecto bidireccional de los antipsicóticos atípicos respecto a los síntomas de TOC. Sin embargo, se puede explicar parcialmente tomando en cuenta la ocupación de receptores de dopamina ( $D_2$ ) y serotonina ( $5-HT_2$ ) en los antipsicóticos atípicos. De acuerdo con varios estudios, los antipsicóticos atípicos causan niveles altos de antagonismo  $5-HT_2$  a bajas dosis, mientras que se necesitan altas dosis para producir un antagonismo de dopamina  $D_2$  significativo. Dado que el antagonismo  $5-HT_2$  puede inducir o exacerbar los síntomas de TOC, y que el antagonismo  $D_2$  puede aumentar el efecto antiobsesivo de los inhibidores de la recaptura de 5-HT, puede especularse que el efecto de los antipsicóticos es más pronunciado en mayores dosis.

Las limitaciones de los estudios discutidos incluyen una falta de congruencia en los criterios de respuesta, duración y diseño. Algunos ensayos no tomaron en cuenta la comorbilidad con tics o TEP. Se necesita realizar estudios controlados para valorar el uso de antipsicóticos como terapia de mantenimiento en el TOC.

No existen estudios sistematizados que evalúen la prevalencia de la exacerbación o inducción con antipsicóticos atípicos. Los informes sobre la exacerbación de los síntomas del TOC sólo se

han observado en individuos con un trastorno psicótico. Sin embargo, se necesita evaluar sistemáticamente la prevalencia de este fenómeno.

Dentro de las opciones farmacológicas en el tratamiento del TOC refractario, la evidencia mayor apoya el uso de los antipsicóticos típicos y atípicos. En pacientes con TOC con comorbilidad con tics y TEP, existe más evidencia de la efectividad de los primeros. Aunque el tiempo de duración con el antipsicótico como coadyuvante no se ha establecido, se recomienda una duración de 8-12 semanas.

La experiencia de los autores en una clínica de tercer nivel sugiere que el antipsicótico como coadyuvante es una opción útil para el tratamiento con TOC refractario. Sin embargo, se necesitan más estudios que comparen directamente varias alternativas secundarias para determinar una opción óptima en el tratamiento de pacientes con TOC resistente.

(Mónica del Río)

### **Bibliografía**

SAREEN J y cols.: Do antipsychotics ameliorate or exacerbate obsessive compulsive disorder? A critical review. *J Affect Disord*, 82:167-174, 2004.

## **Diferencias de género en la fenomenología del trastorno bipolar**

■ A diferencia de la depresión unipolar, las diferencias de género en la fenomenología del trastorno bipolar (TB), no han sido suficientemente estudiadas y los resultados obtenidos por lo general son discrepantes. Tres estudios han encontrado que las mujeres experimentan episodios depresivos con mayor frecuencia que los hombres, mientras que éstos experimentan más episodios maníacos. No obstante hay otros estudios que no encuentran diferencias de género en cuanto a polaridad. Tampoco se ha encontrado una prevalencia por género en la presencia de episodios de depresión psicótica. Una de las razones que explican estas discrepancias es que la mayor parte de los estudios que han analizado estos aspectos provienen de centros terciarios de investigación o de instituciones especializadas en la atención de este tipo de pacientes. Por lo tanto, los pacientes incluidos presentan un sesgo de selección lo cual genera una influencia impredecible sobre la composición por género de los diversos subtipos del TB. Por otro lado, se considera que también puede influir el hecho de que la mayoría de los estudios son retrospectivos, lo cual habitualmente produce fallas en la forma en la que los pacientes recuerdan el tipo de episodios que han sufrido con anterioridad. Una excepción a este último problema es el centro de registro de investigación psiquiátrica en Dinamarca, el cual de manera rutinaria registra los diagnósticos de los trastornos mentales elaborados en todo el país, con el fin de reducir las fallas en la clasificación debido a problemas en el modo de recordarlos.

Por medio de este procedimiento se hizo un análisis que pudiese producir información más fidedigna y confiable con respecto a la influencia del género en el TB. En Dinamarca todos los servicios de atención médica son gubernamentales, de tal manera que, por medio de la asignación de un número de identificación que poseen todos los habitantes, se puede registrar cualquier tipo de contacto médico que un individuo tenga a lo largo de su vida. Así también, la 10ª versión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (ICD 10) se ha utilizado rutinariamente en ese país a partir de 1994.

El análisis consistió en identificar en primer lugar una muestra de estudio. Esta muestra se definió como todos los pacientes externos o internos atendidos en los centros de atención psiquiátrica a lo largo del país, que tuvieran un diagnóstico principal de episodio maniaco único, o de TB. Se incluyó a todos los sujetos con estas condiciones, que fueron atendidos entre el mes de enero de 1995 y el mes de diciembre del 2002. El análisis estadístico de los datos obtenidos se efectuó mediante la aplicación de la prueba Chi cuadrada para los datos categóricos, y con la prueba de Mann-Whitney para las variables de tipo continuo.

Un total de 1719 pacientes (787 hombres y 932 mujeres) se identificó con alguno de los diagnósticos previamente mencionados. Hubo una diferencia significativa, entre el número mayor de las mujeres que recibieron atención en forma externa (consulta externa) y las que la recibieron en forma interna (atención hospitalaria) (57.8% vs 51.9%,  $X^2 = 5.8$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0.02$ ). La edad de las mujeres en el primer contacto médico fue mayor que la de los hombres tanto en la consulta externa como en las hospitalizaciones, pero sólo en el primer caso se alcanzó una diferencia significativa. La duración de las hospitalizaciones también fue mayor en las mujeres que en los hombres. Todos estos hallazgos permanecieron sin modificaciones aun cuando se hicieron los ajustes para las diferencias por edad.

Del total de 682 pacientes externos sólo se especificó el tipo de episodio afectivo en 491 de ellos (72%), y de los 1037 pacientes hospitalizados el tipo se especificó en 956 (92%) mientras que para el resto de pacientes no se encontró especificación. Posteriormente se comparó la prevalencia de los distintos subtipos de episodios afectivos, de acuerdo con el ICD-10 entre hombres y mujeres. Ni en pacientes externos ni en internos, se encontraron diferencias significativas por género en cuanto a la proporción de episodios depresivos *versus* episodios maníacos/mixtos, la proporción de episodios hipomaniacos, los episodios maníacos sin síntomas psicóticos o con ellos, o bien en cuanto a la proporción con episodios depresivos moderados, episodios depresivos severos sin síntomas psicóticos y episodios depresivos severos con psicosis. Las únicas diferencias significativas entre los géneros fue que las mujeres presentaron con mayor frecuencia episodios mixtos durante la hospitalización, y los hombres presentaron, con mayor frecuencia, tanto problemas de abuso/dependencia a sustancias, como diagnóstico en comorbilidad. En 75% de los casos el abuso más frecuente fue el del alcohol.

Este estudio es especial en el sentido de que documenta por primera vez las diferencias de género en la prevalencia de subtipos de episodios afectivos bipolares en una muestra amplia y homogeneizada. Se evitó el sesgo de la distorsión del recuerdo ya que se trata de datos obtenidos de manera prospectiva. Se encontraron pocas diferencias en los distintos subtipos de episodios bipolares agudos, de tal manera que la prevalencia de episodios depresivos y de episodios maniacos/mixtos entre hombres y mujeres tanto en forma hospitalaria como en consulta externa no fue diferente. De la misma manera, la severidad de los episodios maniacos (hipomaniacos/maniacos con y sin psicosis) y la severidad de los episodios depresivos (moderados/severos y con y sin psicosis) no fue distinta entre los géneros. Entre los pacientes externos hubo más hombres que tuvieron problemas asociados de alcoholismo y farmacodependencia, mientras que entre los pacientes hospitalizados, fue más frecuente que las mujeres presentaran episodios de tipo mixto. Hay que considerar que se trata de una muestra homogénea, en el sentido de que fue obtenida de manera consecutiva, en un sólo país, donde existe una similitud marcada en cuanto al nivel social y étnico de la población. Se incluyó además a la población total de enfermos tratados en los distintos servicios de atención psiquiátrica en todo el país, atención que por otra parte, es libre de costo para el paciente, de tal forma que no hubo limitaciones por factores de tipo económico.

Los resultados que muestran que no hubo diferencias entre género en cuanto a polaridad de la enfermedad son similares a los de algunos pero no a los de todos los estudios previos que han abordado este problema. En este estudio en particular conviene subrayar que no hubo influencia de sesgos de selección o de recuerdo. Con respecto al hallazgo de que los episodios mixtos son más frecuentes en las mujeres, este ha sido un dato documentado en estudios previos, la mayoría de los cuales han utilizado la definición de episodio mixto de acuerdo con el DSM-IV, definición que es estrecha. La definición del ICD-10 utilizada en este estudio es de mayor amplitud y a pesar de ello, la diferencia se mantuvo. Es probable entonces que este subtipo específico tenga diferencias importantes en cuanto a sus bases biológicas.

A pesar de las características favorables de este estudio en cuanto a que incluyó a una muestra no seleccionada, abarcó a una población amplia y homogénea y evitó el error de la obtención de información por recuerdo, no deja de tener ciertas limitaciones. En primer lugar, hay que considerar que los diagnósticos fueron hechos por diversos clínicos con distinto tipo de entrenamiento y que no utilizaron un procedimiento de diagnóstico estandarizado.

Esto pone en duda la certeza diagnóstica en todos los casos incluidos. En segundo término el estudio fue de tipo natural, es decir, no hubo un procedimiento unificado sobre el tratamiento de los casos, lo cual podría influir en la forma en que fueron diagnosticados y posteriormente tratados. Es conveniente también considerar que el trabajo incluyó sólo a los pacientes que superaron el umbral requerido para buscar atención médica. Es muy probable que exista un importante porcentaje de pacientes que deciden no atenderse, en quienes los síntomas no son suficientes como para considerar buscar ayuda. En este sentido, los resultados obtenidos deberán complementarse con los resultados que se obtengan en estudios de tipo epidemiológico, con lo cual se completaría un panorama mucho más integral que podría dar una visión más real sobre las diferencias de género en este padecimiento en particular.

(Claudia Becerra)

### Bibliografía

KESSING LV: Gender differences in the phenomenology of bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 6: 421-425, 2004.

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente

Director Emérito  
Dr. Ramón de la Fuente.

Editor de la publicación  
Dr. Gerardo Heinze.

Jefe del Departamento de Publicaciones  
Dr. Héctor Pérez-Rincón.

Dirección: Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco  
Deleg. Tlalpan, 14370 México, D.F. Teléfono: 5655-28-11.  
Fax: 5655-04-11.

#### Suscripción anual 2004

	Nacional	Extranjero*
Instituciones	\$ 220.00	USD 60.00
Personas físicas	\$ 220.00	USD 50.00
Estudiantes con credencial vigente	\$ 110.00	USD 50.00
Números sueltos o atrasados	\$ 30.00	USD 6.00

\* Estos precios incluyen el correo aéreo.

Departamento de Publicaciones:

Norma Vollrath, Mario Aranda Marqués, Laura de los Angeles Díaz y Elizabeth Cisneros.

