ISSN - 0188 - 4883

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRIA RAMON DE LA FUENTE

Información Clínica

Volumen 17 Número 6 Junio 2006

Tratamiento farmacológico durante el embarazo y el posparto en el trastorno bipolar

Dado que el trastorno bipolar (TB) es una entidad nosológica de inicio frecuente durante la etapa reproductiva, hay una notable influencia del ciclo reproductivo femenino sobre su evolución. El embarazo no es un factor protector de recaídas en mujeres con TB; incluso hay un riesgo tres veces mayor de recaída en mujeres que han suspendido el litio durante el embarazo. En el caso del período posparto la incidencia de recaídas es aún mayor. El elevado riesgo de exacerbación sintomática para la mujer con TB en el embarazo o posparto, requiere una vigilancia farmacológica cuidadosa. En el embarazo hay modificaciones fisiológicas importantes: retardo en el vaciamiento gástrico, aumento en el volumen de distribución y aumento del metabolismo hepático. La motilidad intestinal disminuye así como la unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas. Se agrega también el factor del transporte placentario a través del cual muchos fármacos llegan al producto.Por otra parte, en el posparto se inicia la fase de producción láctea, por lo que hay que considerar la posibilidad de que el neonato alimentado al seno materno quede expuesto a algunos de los medicamentos administrados a la madre. Lo anterior obliga a observar en las mujeres bajo tratamiento tanto las condiciones fisiológicas del infante al nacer como las propiedades químicas del fármaco. A continuación se presentan en forma resumida los datos actuales en relación al uso de algunos medicamentos para el TB durante el embarazo y la lactancia.

Litio.- Continúa siendo un medicamento de elección en la profilaxis y tratamiento de los episodios del TB; sin embargo, para emplearlo durante el embarazo su uso ha estado restringido, sobre todo ante el temor de la presencia de malformaciones, de las que una de las más frecuentemente referidas es la de Ebstein (desplazamiento de la válvula tricuspídea en el ventrículo derecho con hipoplasia de ventrículo derecho). No obstante la existencia de un buen número de informes clínicos, en la actualidad se considera que el uso del litio durante el embarazo está justificado cuando existe una necesidad imperiosa de mantenerlo para continuar con la estabilidad de la enfermedad en la madre. En cuanto a toxicidad neonatal, existen algunas anomalías. El "floppy baby" (síndrome caracterizado por cianosis e hipotonía transitorias) es de los síndromes más frecuentemente descritos; le siguen el hipotiroidismo y la diabetes nefrogénica. Es preciso considerar que, conforme el embarazo progresa, la excreción renal del litio aumenta, por lo que se requiere un aumento en la dosis del medicamento para mantener niveles terapéuticos similares. Igualmente importante es la recomendación de realizarle un ecocardiograma al producto entre las semanas dieciséis y dieciocho de gestación, sobre todo si hubo exposición al litio durante el primer trimestre del embarazo. De ser necesaria la lactancia mientras se emplea el litio, se sugiere proceder de forma cautelosa y con medición de niveles séricos tanto en la madre como en el lactante.

Acido valproico.- Se le ha asociado con los defectos del tubo neural (5% - 9%) cuando se administra a la madre durante el primer trimestre del embarazo, y en especial durante la etapa de los 17 a los 30 días después de la concepción, afectando solamente el

Contenido

Tratamiento farmacológico durante el embarazo y el posparto en el trastorno bipolar 19

La importancia de la evaluación integral en el trastorno de ansiedad generalizada 21

Inducción de hipomanía o manía durante el tratamiento de la depresión bipolar 22

El riesgo de presentar depresión durante la transición hacia la menopausia 22

Riesgo y recomendaciones en el uso de psicofármacos 23

cierre del tubo, ya que no se han descrito hasta el momento anencefalias con el empleo de este medicamento. Su uso en etapas cercanas al nacimiento puede generar en el neonato alteraciones en el ritmo cardíaco, así como algunos síntomas de abstinencia (irritabilidad, nerviosismo, dificultad para alimentarse, tono anormal).Tal y como se recomienda para la epilepsia, en el caso de las mujeres que emplean ácido valproico para el TB, se sugiere cambiar a otro estabilizador antes de la concepción; y si se trata de un embarazo no planeado en el que se detecte que el anticonvulsivo ha sido administrado más allá del período de riesgo, es necesario evaluar el riesgo-beneficio para la madre al cambiar el fármaco. Finalmente, se sugiere la administración diaria de entre tres y cuatro miligramos de ácido fólico en mujeres epilépticas expuestas al ácido valproico durante el embarazo. El argumento que sostiene esta recomendación profiláctica, es que el ácido valproico inhibe la glutamatoformil transferasa, enzima clave en la vía de formación del ácido fólico, por lo que, al administrarlo de manera externa, evita el bloqueo en su formación. La Academia Norteamericana de Pediatría considera que el ácido valproico es un fármaco compatible con la lactancia.

Carbamazepina.- Está considerada como un teratógeno humano ya que aumenta el riesgo relativo de alteraciones congénitas. En los casos documentados, se han identificado defectos cráneo-faciales en 11%; hipoplasia ungueal en 26% y falla en el crecimiento y reducción de peso al nacimiento en 20%. La carbamazepina causa deficiencia de vitamina K, necesaria para un adecuado crecimiento medio facial y un buen funcionamiento de los factores de coagulación. Debido a que si bien las concentraciones de carbamazepina en la leche materna son detectables pero muy bajas, este anticonvulsivo es considerado compatible con la lactancia según las evaluaciones de la Academia Norteamericana de Pediatría

Lamotrigina.- Desde su aprobación como tratamiento de mantenimiento para el TB, se ha dado seguimiento a cierto número de casos de mujeres embarazadas que lo han recibido. Se ha encontrado 2% de malformaciones, mientras que para otros anticonvulsivos esta cifra alcanza alrededor de 3.2%. Lo anterior sugiere un menor riesgo de malformaciones con la exposición de lamotrigina durante el embarazo en comparación con otros fármacos del mismo grupo, y un riesgo similar al de la población en general.

Por el momento, no hay datos de teratogénesis conductual ni de alteraciones en el crecimiento intrauterino relacionados con el compuesto. Existe el riesgo de que se presente un rash en el neonato asociado con el uso de este anticonvulsivo durante el embarazo. Así también, se ha planteado el riesgo de intoxicación debido a la disminución lenta de los niveles circulantes en el neonato, debido a que este medicamento se metaboliza casi exclusivamente por glucuronidación y este proceso está inmaduro en el bebé al nacer, además de que el mecanismo eliminatorio de depuración también está alterado porque la función renal aún no es completa.

Antipsicóticos.- De este grupo, el mejor estudiado en cuanto a su uso durante la gestación es la clorpromazina, debido a que durante la década de los años cincuenta se prescribió en el manejo de la hiperemesis gravídica. Los resultados para medicamentos como clorpromazina, trifluoperazina y perfenazina son controversiales, pues aunque tradicionalmente se acepta que su uso durante el embarazo no se asocia con un aumento en el riesgo de malformaciones en el producto, existen algunos informes sobre un probable aumento en la cifra de malformaciones (en especial cardiovasculares). La propuesta de algunos estudiosos del tema, es utilizar preferentemente antipsicóticos de primera generación (por la mayor experiencia que se tiene en su uso y por el menor riesgo de malformaciones en comparación con los anticonvulsivos) en las mujeres embarazadas que estén en tratamientos con otros fármacos potencialmente más teratogénicos, o bien, en aquellas gestantes que hayan abandonado previamente el tratamiento pero presenten recurrencia de la sintomatología afectiva y/o psicótica propia del TB. No se ha comprobado alteración alguna en el neonato o en el lactante amamantados por mujeres en tratamiento con antipsicóticos. Con los antipsicóticos atípicos la experiencia es poca y probablemente uno de los que cuenta con más datos es la olanzapina, fármaco que se ha relacionado con 13% de riesgo de abortos espontáneos y 5% de riesgo de parto prematuro. A nivel materno, se habla de riesgo de aumento de peso, resistencia a la insulina, preeclampsia y diabetes gestacional, aunque los resultados no son concluyentes. Sobre el resto de los atípicos no se tiene todavía la suficiente experiencia.

Benzodiazepinas.- La inquietud clínica sobre el efecto de las benzodiazepinas en el producto por su uso durante la gestación, es mucha, aunque los informes de la bibliografía no concuerdan. Para el prototipo de este grupo de fármacos, el diazepam, el riesgo es controversial, ya que hay informes de la década de los años setenta que apuntan hacia un riesgo aumentado (hasta 11:10,000 nacimientos) de presencia de labio y paladar hendidos, mientras que datos más recientes no apoyan esta asociación. Al nacimiento, se ha observado en el recién nacido alteración en la regulación de temperatura, apnea y calificaciones de Apgar alteradas a los minutos 1 y 5, así como hipotonía muscular y fallas en la alimentación cuando en el embarazo se han administrado benzodiazepinas en el período cercano al parto. Además, se han descrito dos casos de retraso motor y de desarrollo en dos niños cuyas madres emplearon una combinación de benzodiazepinas y ácido valproico durante el embarazo. Este grupo de medicamentos sí se excretan en la leche materna, sin embargo, no se han documentado intoxicaciones en relación con la lactancia al emplear lorazepam o clonazepam.

Es necesario continuar la investigación del tratamiento de la mujer bipolar durante el embarazo y la lactancia para proceder a la identificación de los mecanismos no sólo de la enfermedad en estos períodos, sino de la acción farmacológica de los medicamentos empleados. Una limitación es que las implicaciones éticas del uso de compuestos farmacológicos en mujeres gestantes no siempre permite la obtención de grandes muestras o de muestras con todos los medicamentos. Sin embargo, es necesario que se vayan borrando los estigmas en torno a algunos grupos farmacológicos de gran importancia en el manejo psiquiátrico del TB. Tal es el caso del litio, satanizado por décadas pero que ahora, gracias a la evidencia que se ha ido recabando con los años, devuelve una importante alternativa de tratamiento y profilaxis del TB en un período de mucho riesgo.

(Ingrid Vargas Huicochea)

Bibliografía

CURTIS V: Women are not the same as men: specific clinical issues for female patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 7 (supl. 1):16-24, 2005.

FREEMAN M P, GELENBERG A J: Bipolar disorders in women: reproductive events and treatment considerations. *Acta Psychiat Scand*, 112: 88-96, 2005.

La importancia de la evaluación integral en el trastorno de ansiedad generalizada

El trastorno de ansiedad generalizada (TAG), considerado durante muchos años como de limitada importancia entre los trastornos de ansiedad, ha recobrado recientemente un renovado interés. Las razones de ello son diversas: por una parte, se eliminó su estatus de categoría residual tal y como aparecía en las clasificaciones previas al DSM-IV, y por otra, sus criterios diagnósticos se han afinado y ya no son tan empíricos como antes. Adicionalmente, ha quedado claro, por medio de estudios epidemiológicos, que éste es un trastorno más frecuente de lo previsto. Su prevalencia en un periodo anual se estima entre 2.1% y 3.2% en la población general. Como resultado de múltiples revisiones sobre su diagnóstico, se considera actualmente que la preocupación incontrolable (expectación aprensiva) es el síntoma primordial del trastorno. Además se agregan a éste 6 síntomas asociados, centrados fundamentalmente en los de tensión motora (contracción muscular, dolores articulares o inquietud) y de vigilancia (sentirse al borde de una crisis o presentar dificultades para la concentración). Tal y como se concibe actualmente en el DSM-IV-TR el diagnóstico del TAG incluye ansiedad y preocupación sobre un número de sucesos o actividades la mayor parte del tiempo y por lo menos durante 6 meses consecutivos. La preocupación es difícil de controlar y es indispensable que el individuo experimente tres o más síntomas asociados que incluyen inquietud, fatiga, dificultad en la concentración, irritabilidad, tensión muscular y trastornos del sueño. El foco de la preocupación no debe depender de la presencia de otro trastorno de ansiedad (p. ej. vergüenza o humillación ante situaciones sociales, como en el trastorno de ansiedad social). De particular importancia es considerar que para diagnosticar el trastorno, los síntomas tienen que generar una afectación funcional significativa.

Debido a sus características de prevalencia, disfunción y de carga a los servicios de atención, el diagnóstico acertado del TAG es de fundamental importancia en al ámbito de los servicios primarios de salud y también en el de las especialidades. Una evaluación confiable de su severidad puede ayudar a determinar la naturaleza y duración de las intervenciones terapéuticas.

Para evaluar su severidad se puede utilizar un procedimiento cuantitativo (p. ej: una escala del 0 al 10), uno cualitativo (p. ej: clasificaciones categóricas de leve, moderado o severo), o bien una combinación de ambos. Estos procedimientos deberán aplicarse a los dominios sintomáticos más relevantes (p. ej: preocupación, síntomas asociados, malestar subjetivo o incapacidades). Por ejemplo, un estudio epidemiológico efectuado recientemente en los Estados Unidos de Norteamérica en una amplia muestra de población general encontró que de los pacientes con TAG, 32.3% se clasificaron como severos, 44.6% como moderados y 23.1% como leves. Los casos graves se determinaron por la presencia de un intento reciente de suicidio, incapacidad laboral, o abuso de sustancias. Una forma complementaria de evaluar la gravedad en el TAG es enfocando los síntomas específicos. Existen diversos instrumentos psicométricos que cumplen esta función. En ellos los síntomas se ponderan de acuerdo a una clasificación jerárquica, de severidad y de persistencia. Otra forma alternativa de medición es por medio de la evaluación clínica sistematizada. En esta área hay múltiples instrumentos clínicos que se han utilizado desde hace tiempo. Por ejemplo, la escala de ansiedad de Hamilton se diseñó para evaluar la presencia de ansiedad en general. Se compone de dos subescalas de ansiedad: la somática y la psíquica. Esta última es de particular importancia para evaluar la severidad en términos subjetivos de cognición y de componentes afectivos. En contraste, la subescala somática es menos específica ya que incluye síntomas físicos que se pueden generar en otros trastornos diferentes al TAG. Su principal limitación es que carece de un componente que evalúe de manera precisa la presencia de preocupación excesiva o incontrolable. En la actualidad se están preparando nuevas escalas que pueden ser más específicas para la evaluación del TAG. Las escalas autoaplicables tienen la ventaja de ser breves y de fácil administración. El inventario de ansiedad de Beck y el inventario de ansiedad estado/rasgo son dos ejemplos de las escalas más utilizadas. Ambas muestran ser sensibles al cambio, por lo que se pueden emplear para evaluar la respuesta a las maniobras terapéuticas.

Hay otras dimensiones de este trastorno que deben considerarse cuando se efectúa su evaluación global, ya que pueden contribuir a la severidad de los cuadros. Entre éstas, es necesario considerar que los sujetos con un TAG tienen con frecuencia pensamientos o creencias erróneas que generan una mala adaptación. Algunos por ejemplo, consideran que sus preocupaciones excesivas cumplen una función de protección, ya que los previenen de la aparición de sucesos negativos e indeseables. Si se les pregunta cuáles son sus creencias al respecto, esta información ayudará al clínico a centrar sus objetivos terapéuticos. Otra área importante de examen es la del funcionamiento emocional. Se ha documentado que los sujetos con TAG tienen dificultades para identificar sus emociones o que incluso conscientemente intentan evitarlas utilizando la preocupación como una estrategia de evitación. Si bien esta conducta de evitación no es tan clara como en las fobias, ciertos comportamientos sutiles de estas características se pueden observar claramente en los pacientes. El clínico observador y cuidadoso podrá, a lo largo de las evaluaciones, identificar áreas de evitación. El funcionamiento interpersonal también es otra área que puede estar alterada. Las relaciones íntimas y sociales suelen ser foco de preocupación excesiva en ellos. Por lo general tienen temor de ser descalificados, de ser evaluados negativamente o bien de parecer incompetentes ante la opinión de los demás. Estos puntos deben ser abordados por el clínico. Por ultimo, es de suma importancia identificar si hay comorbilidad tanto con otros padecimientos psiquiátricos como con trastornos específicos de la personalidad. El TAG es un trastorno con índices elevados de comorbilidad. La presencia de comorbilidad por lo tanto, incrementa la severidad de los cuadros. Sobre todo habrá que evaluar la presencia de cuadros de depresión y de abuso de sustancias.

Todo lo anterior pone en evidencia que este padecimiento tiene un lugar muy importante tanto en la clínica psiquiátrica como en el terreno de la salud pública en general. Muy probablemente, la poca importancia que se le dio fue producto de una evaluación incompleta de sus manifestaciones y de sus consecuencias. Las alternativas de tratamiento con las que se cuenta en la actualidad justifican una vez más que es importante que los clínicos estén alertas en presencia de estos cuadros y de su valoración integral.

(Josué Vázquez)

Bibliografía

GRANT BF, HASIN DS, STINSON FS y cols.: Prevalence, correlates, co-morbidity, and comparative disability of DSM-IV generalized anxiety disorder in the USA: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychol Med*, 35:1747-1759, 2005.

KESSLER RC, CHIU WT, DEMLER O y cols.: Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 62:709-714, 2005.

Inducción de hipomanía o manía durante el tratamiento de la depresión bipolar

■ En el enfermo con trastorno bipolar (TB) las fases de depresión responden difícilmente ante los intentos terapéuticos con antidepresivos. Por otra parte, es común la preocupación por el riesgo de inducir cambios o virajes hacia el polo de la manía cuando se utilizan estos fármacos. Los estudios que se han publicado hasta el presente dan resultados contradictorios y no proporcionan lineamientos claros para evitar este riesgo. La Red Bipolar de la Fundación Stanley, ha patrocinado diversos ensayos clínicos para responder a las interrogantes que se generan con respecto al TB. En uno de ellos un grupo de clínicos de varias instituciones internacionales inició la valoración del riesgo que presupone utilizar antidepresivos en el TB, en cuanto a la inducción de episodios de hipomanía o de manía. Recientemente publican una serie de datos interesantes que pueden tener repercusión entre los clínicos sobre cómo y con qué manejar las fases depresivas de estos pacientes. Su objetivo fue comparar el porcentaje de pacientes que viran hacia el polo de la manía con el uso de tres diferentes antidepresivos: el bupropión, la venlafaxina y la sertralina, agregados a varios tipos de estabilizadores del ánimo (litio, anticonvulsivos y antipsicóticos atípicos). Compararon resultados tanto de la fase aguda (10 semanas consecutivas), como la de largo plazo (un año). Una aportación metodológica interesante, es que no determinaron dicotómicamente la presencia o ausencia de estados de manía, sino que valoraron los cambios dentro de un contexto continuo que incluía las siguientes condiciones: 1) episodio hipomaniaco breve, 2) episodio hipomaniaco recurrente, 3) viraje a hipomanía completa y 4) viraje a manía. Del total de pacientes incluidos (n = 159), 72.3% recibió el diagnóstico de TB tipo I y 25.2% el de ciclos rápidos. Todos aquellos con diagnóstico de TB que pasaban por una fase depresiva y que estuviesen recibiendo tratamiento profiláctico con al menos un estabilizador del ánimo, fueron asignados al azar para recibir adicionalmente: bupropion, sertralina o venlafaxina. Quienes no respondieron durante la primera fase fueron reasignados para recibir alguno de los dos antidepresivos alternos al que habían recibido inicialmente. Los autores postularon que no encontrarían diferencias entre los tres grupos en cuanto a viraje en la fase aguda, mientras que en el largo plazo la venlafaxina produciría la tasa más elevada de viraje. Durante todo el estudio mantuvieron las mismas dosis de los estabilizadores. Utilizaron el Método de la Bitácora Vital (*Life Chart Method*) para identificar los distintos grados del espectro de manía. En este método los pacientes grafican diariamente su estado afectivo de acuerdo con una escala preestablecida. Además, la respuesta clínica la determinaron con el uso de la escala Impresión Clínica Global para trastorno bipolar (ICG-TB).

La tasa de respuesta antidepresiva y la de viraje en la fase aguda fue como sigue: 48% de todos los participantes alcanzó una categoría de mejorados o muy mejorados de acuerdo con la escala ICG-TB. Un 4.8% presentó hipomanía breve y 7% hipomanía breve recurrente. El viraje a hipomanía completa fue de 11.4% y hacia manía de 7.9%. Esto generó una tasa global de viraje de 19.3% en las 10 semanas de tratamiento antidepresivo. En cuanto a la fase de continuación, 21.8% tuvo un viraje a hipomanía completa y 14.9% a manía. Las tasas de viraje no tuvieron relación con el tipo de estabilizador utilizado. Al hacer un análisis de sobre vida encontraron que los virajes a episodios completos de hipomanía y de manía fueron más frecuentes entre los bipolares I que entre los bipolares II. Las variables sociodemográficas y las clínicas no mostraron tasas diferentes de riesgo incrementado al viraje. Sin embargo, un hallazgo inesperado fue que los sujetos sin antecedentes de depresión unipolar o bipolar en familiares de primer grado, presentaron un riesgo mayor que aquéllos que sí contaban con estos antecedentes. Los autores no encuentran una explicación para este dato.

En cuanto al grado de respuesta y a las tasas de viraje asociadas de manera individual a cada uno de los antidepresivos utilizados, se encontraron los siguientes datos: no hubo diferencias importantes entre los fármacos, considerando el grado de respuesta antidepresiva alcanzada, ni en la fase aguda ni en la de continuidad. Con respecto al rango de viraje a fases subumbrales (hipomanías), el rango menor correspondió al bupropión mientras que la venlafaxina tuvo un riesgo triple en este parámetro. La sertralina estuvo más cerca del rango del bupropión que del de la venlafaxina. Los cicladores rápidos tuvieron una tendencia mayor a virar, sin ser ésta significativa. Con los datos encontrados, los autores discuten al final de su trabajo sin ser ésta significativa los siguientes aspectos: el utilizar diversos grados de viraje hacia el polo de la manía ayuda a comprender las discrepancias en estudios previos donde sólo se usan clasificaciones dicotómicas. Es claro que los bipolares II tienen un riesgo menor de viraje. Comprueban asimismo los datos previamente publicados por otros grupos en cuanto a que la venlafaxina tiene un mayor riesgo de inducir virajes. No obstante, consideran que sus datos no son del todo generalizables en otras poblaciones clínicas de bipolares. También consideran que la reasignación de pacientes a otro tratamiento cuando el primer antidepresivo falló, es una probable fuente de sesgo. Finalmente, la falta de un grupo con placebo impide conocer si los virajes fueron realmente por efecto farmacológico o por la propia evolución natural del padecimiento. Por todo lo anterior, no aconsejan que este trabajo norme el criterio del clínico como único punto de referencia para decidir sobre el tipo de antidepresivo que se debe usar en estos pacientes.

(Claudia Becerra Palars)

Bibliografía

LEVERICH G S, ALTSHULER LL, FRYE MA y cols.: Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry,* 163: 232-239, 2006.

El riesgo de presentar depresión durante la transición hacia la menopausia

■ La relación entre la depresión y la etapa de la menopausia ha sido desde hace tiempo un tema de gran interés y controversia. Mientras algunos estudios clínicos y epidemiológicos muestran que la prevalencia del trastorno afectivo se incrementa en este

periodo del ciclo vital femenino, otras investigaciones no han logrado corroborar dicha relación. Dos estudios recientemente publicados y efectuados en forma independiente, coinciden en demostrar que las mujeres presentan riesgo mayor de padecer depresiones solamente en el periodo de transición hacia la menopausia. Este incremento se identificó aun en aquéllas que no contaban con antecedentes de depresión en el pasado. La interrelación entre la menopausia y el desarrollo de depresiones se ha sustentado en el hipotético efecto que la reducción hormonal tiene sobre ciertas funciones del cerebro. Sin embargo, no existe todavía evidencia suficientemente documentada que conecte los cambios hormonales con el desarrollo de cuadros afectivos.

En el primero de los estudios mencionados, se evaluaron los datos de 231 mujeres premenopáusicas sin historia depresiva. Su edad fluctuó entre los 35 y los 47 años. El trabajo se desarrolló en la Escuela de Medicina de la Universidad de Pennsylvania, en los Estados Unidos de Norteamérica. Los autores encontraron que en su estudio, los cambios en el estatus menopáusico y las variaciones en los niveles de las hormonas ováricas se asociaron con calificaciones elevadas en la Escala de Depresión del Centro para Estudios Epidemiológicos (CES-D). Estos datos se mantuvieron igual aun después de incluir en el análisis como co-variables el tabaquismo, el índice de masa corporal, el síndrome premenstrual, los síntomas vasomotores, el insomnio, el estado general de salud, el empleo y el estado civil. Este grupo de mujeres tuvo un seguimiento a lo largo de 8 años consecutivos. Al final de ese término, se constató que las calificaciones por arriba de 16 puntos en la escala CES-D se presentaron con una frecuencia cuatro veces mayor en las mujeres que estaban en el periodo de la transición hacia la menopausia, en comparación con las mujeres premenopáusicas. Además, el diagnóstico de depresión mayor fue 2.5 veces más común en el periodo de la transición que antes de éste. Los autores concluyen que es necesario dar seguimiento durante periodos más largos a estos grupos, para determinar si el aumento en la prevalencia de la depresión se limita o no sólo al periodo perimenopáusico, y así determinar también si los factores de riesgo identificados se asocian con depresiones más severas o persistentes.

En un estudio con un tema relacionado, investigadores del Hospital General de Boston evaluaron el impacto que podría tener la transición hacia la menopausia en los síntomas depresivos. Para ello identificaron y estudiaron a un grupo de 460 mujeres con una edad comprendida entre los 36 y los 45 años, que no presentaban antecedentes de episodios depresivos en el pasado. Encontraron que las premenopáusicas, al entrar al periodo de la perimenopausia tuvieron dos veces más probabilidades de desarrollar depresión, en comparación con las mujeres evaluadas en la premenopausia, aun considerando el impacto de la edad y de los sucesos vitales negativos. El riesgo de deprimirse fue ligeramente mayor en aquéllas que presentaban síntomas vasomotores.

Los datos provenientes de estos trabajos tienen implicaciones importantes tanto en el campo de la salud pública como en la clínica psiquiátrica. Además de la presencia del llamado espectro sintomático de la menopausia (síntomas vasomotores, reducción de la densidad ósea y disfunción sexual), la aparición adicional de síntomas depresivos afecta aún más las condiciones de salud de estas mujeres. El problema es que en muchas ocasiones la depresión no es identificada ni tratada de manera adecuada. Muchos clínicos suelen pensar que las manifestaciones de tristeza, anhedonia, ansiedad y apatía que aparecen en esta etapa son una consecuencia "natural", producto de los cambios físicos y psicológicos que las mujeres enfrentan. El parámetro que más se ha tomado en consideración para hacer una búsqueda más profunda de un síndrome depresivo en la perimenopausia ha sido la presencia de antecedentes de depresión en la familia o de antecedentes personales de episodios previos. Como queda demostrado en estos estudios, el riesgo de tener depresión está presente aun en las mujeres sin antecedentes de esta índole. Es por lo tanto necesario valorar cuidadosamente a las pacientes que transitan hacia la menopausia, con el objeto de identificar oportunamente los cuadros depresivos e implementar tratamientos adecuados. Sólo de esta manera se podrá dar un manejo integral y preventivo de las complicaciones.

(Gabriela Villarreal Valdez)

Bibliografía

FREEMANN EW, SAMMEL MD, LIN H y cols.: Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry*, 63:375-382, 2006.

COHEN LS, SOARES CN, VITONIS AF, y cols.: Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard Study of Mood and Cycles. *Arch Gen Psychiatry*, 63: 385-390, 2006.

Riesgo y recomendaciones en el uso de psicofármacos

■ Un editorial y un artículo publicados hace poco tiempo, han atraído la atención de la comunidad médica sobre el delicado tema de los peligros y beneficios que representa el prescribir o no, ciertos medicamentos. Recientemente, el comité de seguridad y riesgo en el manejo de fármacos de la agencia federal norteamericana FDA decidió, por un mínimo margen de votación, recomendar la inclusión de una nota de advertencia sobre los riesgos cardiovasculares, en la información para prescribir los psicoestimulantes empleados en el tratamiento del trastorno por déficit la atención con hiperactividad (TDAH). A consideración de la comunidad médica, esta advertencia fue algo prematuro e inesperado ya que la FDA no había solicitado previamente la revisión de la información para la prescripción de este grupo de fármacos. El grupo de medicamentos incluidos lo conforman las anfetaminas y el metilfenidato. Estos compuestos son farmacológicamente similares y corresponden al grupo de las aminas simpaticomiméticas. Ejercen un efecto potente sobre los sistemas cardiovascular y nervioso. Las indicaciones médicas del metilfenidato son en la actualidad limitadas; sin embargo, en años recientes ha crecido su uso como fármaco ilícito. Por su parte, la metanfetamina fumada o aplicada por vía endovenosa, genera hipertermia, rabdomiolisis, infarto del miocardio y muerte súbita. Los efectos cardiovasculares de los compuestos simpaticomiméticos se encuentran descritos ampliamente en la bibliografía médica. Principalmente inducen un incremento de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca. Hay estudios que demuestran que tanto las anfetaminas como el metilfenidato administrados en forma aguda a sujetos sanos, incrementan la presión arterial hasta cerca de 5 mm. de Hg. Se sabe que a largo plazo, este incremento de presión se asocia con índices elevados de morbilidad y mortalidad. Asimismo, el incremento de la frecuencia cardiaca generada por los simpaticomiméticos, también se asocia con los problemas cardiovasculares a largo plazo.

El comité tomó en cuenta para su decisión una serie de informes de casos de infarto del miocardio y de muerte súbita en infantes y adultos que recibían psicoestimulantes para el TDAH. Los datos se obtuvieron del sistema de informe de sucesos adversos, el cual es un sistema nacional en donde los proveedores de servicios médicos, voluntariamente informan sus experiencias de casos adversos en su práctica clínica. Se calcula que por medio de este

sistema se notifica menos de 10% de todos los casos adversos. En la revisión de estos informes que la FDA tomó en cuenta para su decisión, se incluyó un total de 25 casos de niños y adultos que recibian psicoestimulantes y que presentaron muerte súbita. En ellos la autopsia reveló la presencia de diversas enfermedades cardíacas congénitas no diagnosticadas, tales como la cardiomiopatía hipertrófica obstructiva. Este tipo de condiciones genera una susceptibilidad marcada a los efectos cardiovasculares de los simpaticomiméticos, debido a la acción sobre la tensión arterial y la frecuencia cardíaca. Si bien en su mayoría los casos referidos estaban incompletos y carecían de suficiente información, el comité decidió incluir la advertencia tomando como dato adicional, la experiencia adquirida con el suplemento alimenticio "Ephedra". Este compuesto contiene dos alcaloides (efedrina y su enantiomero pseudoefedrina), y se ha utilizado desde hace muchos años para el control de peso y como un compuesto con efectos energéticos. Desde 2003 se le ha relacionado con una serie de sucesos adversos catastróficos, lo cual llevó a que se regulara su venta e incluso a su eliminación en algunos estados norteamericanos. Lo mismo sucedió con la fenilpropanolamina, otra sustancia relacionada con las aminas simpaticomiméticas que se utiliza en algunos medicamentos para bajar de peso y en descongestionantes nasales, y que se relacionó también con casos de muertes súbitas.

Con respecto a los antidepresivos, en febrero de 2005 la FDA decidió incluir en la información para prescribir los antidepresivos inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS), una nota de advertencia sobre el posible riesgo de estos fármacos de generar conducta suicida en los niños y los adolescentes. Como consecuencia de la advertencia, se produjo una reducción importante en la prescripción de estos medicamentos en los Estados Unidos de Norteamérica. El efecto de esto aún no es posible determinarlo. Sin embargo, en meses posteriores tanto la Asociación Médica Norteamericana como la Asociación Psiquiátrica Norteamericana emitieron un comunicado informando sobre el riesgo que representaba el limitar el acceso a estos medicamentos a los pacientes que los requirieran. El argumento considerado por la FDA para tomar la decisión fue el siguiente: "el análisis acumulado de varios estudios a corto plazo (4 a 16 semanas), de 4 antidepresivos (ISRS y otros) en niños y adolescentes con depresión mayor, trastorno obsesivo compulsivo y otros padecimientos (incluyendo un total de 4400 sujetos), reveló un riesgo mayor de ideación y conducta suicida durante los primeros meses de tratamiento en aquéllos que recibieron antidepresivos. El promedio de riesgo en estos pacientes fue de 4% es decir, el doble del riesgo de los que recibieron placebo; si bien en ningún estudio ocurrieron suicidios consumados".

Estas decisiones generaron una reacción importante en los círculos académicos y clínicos que ha dado motivo a publicaciones en donde un buen número de investigadores ha expresado sus dudas e inquietudes sobre la carencia de bases suficientes para apoyar que la agencia reguladora haya tomado sus determinaciones. En el caso de los niños y de los antidepresivos, para muchos la evidencia sustentadora es débil y confusa. Sobre todo se pone en tela de juicio que la conducta observada en los pacientes y calificada como de tendencia al suicidio manifestara realmente una decisión de morir. No hay, para la mayoría de ellos, una justificación suficientemente convincente para afirmar que el uso de antidepresivos en ciertos grupos de población incremente el riesgo de suicidio. La causa principal de estos juicios equivocados se debe a que no existe un adecuado procedimiento de evaluación y de vigilancia farmacológica una vez que ingresan al mercado. Los informes y monitoreos sistemáticos pueden ofrecer datos mucho más verificables sobre los cuales tomar decisiones objetivas. Las conclusiones que pueden derivarse de estas experiencias se resumen en los siguientes puntos: 1) Las inquietudes públicas sobre los riesgos y beneficios de los tratamientos médicos aún no pueden ser resueltas con los sistemas actuales de vigilancia farmacológica. 2) Se considera impráctico tratar de responder a las interrogantes por medio de la información obtenida a partir de ensayos clínicos a pesar de que éstos estén bien diseñados, debido a que los efectos colaterales infrecuentes y ocasionales sólo se identifican cuando el tratamiento en cuestión incide sobre una población lo suficientemente extensa y eso requiere varios años de aplicación. 3) Es necesario implementar otro tipo de alternativas de vigilancia para poder detectar adecuadamente la aparición de casos. Sobre todo es indispensable que los monitoreos los implementen expertos independientes y sin ningún tipo de presión política o económica. Los riesgos de limitar el uso de ciertos medicamentos que son de gran eficacia para muchos pacientes, en ocasiones son mayores que los riesgos de generar efectos secundarios o indeseables, sobre todo si éstos son poco frecuentes. No obstante, esto implica que el clínico, en toda circunstancia, tiene el deber de efectuar una cuidadosa valoración de cada caso antes de prescribir.

(Carlos Berlanga)

Bibliografía

NISSEN SE: ADHD drugs and cardiovascular risk. *New Engl J Med*, 354:1445-1448, 2005.

KLEIN DF: The flawed basis for FDA post-marketing safety decisions: the example of antidepressants and children. *Neuropsychopharmacol,* 31: 689-699, 2006.

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente

Fundador
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 2006

	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

Departamento de Publicaciones:

Norma Vollrath, Mario Aranda Marqués, Laura de los Angeles