



INSTITUTO NACIONAL
DE PSIQUIATRÍA
RAMON DE LA FUENTE

Información

Clínica

Volumen 18

Número 9

Septiembre 2007

La farmacología de los antidepresivos tricíclicos: una revisión

■ En la actualidad, poco se escribe sobre los ya muy conocidos y ahora escasamente utilizados antidepresivos tricíclicos (ADTC). Por ello llama la atención que una revista especializada en farmacología publique una revisión de la información acumulada en los años previos en relación con el conocimiento actualizado de estos medicamentos. De acuerdo con esta revisión, elaborada por un farmacólogo, entre los avances más importantes en el conocimiento de la farmacología de los ADTC destacan tres aspectos: 1. se han identificado sus interacciones farmacológicas con las variantes enzimáticas del sistema del citocromo P450 (CYP-450), 2. se ha podido predecir su metabolismo de acuerdo con el genotipificado y 3. se han descrito con mayor claridad los fenómenos de toxicidad en sobredosis que presentan algunos de ellos. Otro avance es que ya es posible estimar cuál es la potencia necesaria que se requiere sobre los transportadores de serotonina (T-S) y de noradrenalina (T-Na) para generar un efecto clínicamente efectivo.

El autor hace una revisión somera sobre los aspectos farmacocinéticos ya conocidos. Este grupo de compuestos presenta una rápida absorción gastroentérica; alrededor de 90% de su concentración en sangre se une a proteínas plasmáticas; pasa rápidamente al tejido extravascular, lo que explica su amplia distribución volumétrica, y su inactividad ocurre vía las enzimas del complejo CY-P450 por un proceso inicial de desmetilación y luego de glucourinización con la producción de compuestos inertes que se eliminan por la orina. Son de esperarse reacciones tóxicas e incluso fatales cuando sus concentraciones plasmáticas rebasan los 1000 ng/ml.

Ya ha quedado debidamente establecido, por medio de estudios de farmacovigilancia, que la doxepina es el de mayor potencial tóxico entre los ADTC. Se ha superado la idea errónea de que la toxicidad dependía de las cantidades administradas en función de dosis equivalentes. Por medio de técnicas de neuroimagen funcional, ahora se sabe

que la toxicidad guarda una relación directa con el grado de ocupación de la molécula transportadora del neurotransmisor. De esta manera, dosis equivalentes generan distintos grados de ocupación, por lo que esta última es una propiedad que tiene que ver más con la afinidad molecular. Por medio de una base de datos establecida ya hace algunos años, se ha podido acumular una gran cantidad de información sistemática que ahora permite conocer más a fondo los efectos de los ADTC en cuanto a su toxicidad cardiaca y a la producción de eventos convulsivos. En la actualidad se sabe que los problemas de toxicidad sobre el corazón y sobre el sistema nervioso central dependen de sus efectos sobre los canales iónicos y no sobre los receptores neuronales. A pesar de que este tipo de estudios aun no genera datos precisos, existe evidencia por ejemplo, de que la nortriptilina es un fármaco

Contenido

La farmacología de los antidepresivos tricíclicos: una revisión	49
Participación de la COMT en la etiología y la actividad cognoscitiva de la esquizofrenia y el trastorno bipolar	50
El tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención en niños y adolescentes: consideraciones sobre su seguridad	51
El infarto del miocardio genera mayor riesgo de depresión en mujeres	52
Eficacia de los antipsicóticos atípicos en la depresión resistente	53
Eficacia de los abordajes psicoeducativos en los trastornos bipolares: una revisión de la bibliografía	54

más seguro que el resto de los ADTC e incluso que la venlafaxina en relación con la producción de toxicidad por sobredosis. Los datos más recientes sobre la interacción CYP-450/ADTC han documentado que estos son menos problemáticos que los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS) en cuanto a la generación de interacciones farmacológicas potencialmente riesgosas.

La determinación del efecto de estos fármacos sobre los receptores neuronales se hacía utilizando tejido nervioso de diversos animales o bien tejido humano cerebral *postmortem*. Desde ya hace algún tiempo, al implementarse la técnica de clonación de receptores humanos, se han reducido el tiempo y el costo de los anteriores estudios y se incrementó el beneficio de generar resultados más claros y específicos. Estos nuevos procedimientos han corroborado, por ejemplo, que los ADTC son primordialmente antihistamínicos, ya que su efecto bloqueador del receptor H₁ de la histamina es mucho más potente que su afinidad por los receptores de noradrenalina o serotonina. El efecto antihistamínico confiere un valor adicional a los ADTC debido la sedación que genera, sin embargo, en algunos pacientes deprimidos este efecto es contraproducente. Otro aspecto que la revisión aborda es el de la relación entre la diferente afinidad por los receptores y transportadores y el efecto tóxico y terapéutico. Otra vez, por medio de la utilización de la técnica de clonación de receptores y por medio de técnicas de neuroimagen funcional, se ha determinado que existen diferencias entre los ADTC en cuanto a su afinidad por el T-S. Se ha comprobado que en tanto que la amitriptilina tiene al respecto una afinidad baja, la de la imipramina es intermedia y la de la clorimipramina, elevada. Esto explica por una parte las diferencias en eficacia para ciertos padecimientos (la clorimipramina para el trastorno obsesivo compulsivo, por ejemplo), y, por otra, las diferencias relativas a la generación de efectos tóxicos de tipo serotoninérgico (por ejemplo, es más seguro combinar un IMAO con amitriptilina que con clorimipramina). De igual manera, se han identificado diferencias en relación con las afinidades por el T-Na.

El autor complementa su revisión subrayando las dificultades inherentes a los estudios farmacológicos en psiquiatría, a las limitaciones de los estudios tipo dobleciego y a algunos conceptos relativos a la medicina basada en evidencia. Finalmente (¿y por fortuna?), concluye que las desventajas y los riesgos de los ADTC han sido exagerados y tal vez explotados por intereses comerciales. Sirva esta revisión para generar una visión más clara y justa en quienes se inician en el campo de la psicofarmacología.

(Carlos Berlanga)

Bibliografía

GILLMAN PK: Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol*, 151: 737-748, 2007.

Participación de la COMT en la etiología y la actividad cognoscitiva de la esquizofrenia y el trastorno bipolar

■ Desde hace ya varios años, la actividad dopaminérgica en la corteza frontal, y su papel en la fisiología de la corteza prefrontal han sido áreas de interés para intentar comprender mejor aquellas entidades clínicas en que intervienen estas estructuras cerebrales. Asimismo, en la medida en que se conoce con mayor precisión la fisiología de estas regiones, se abren nuevas alternativas potenciales para identificar los factores etiológicos de ciertos padecimientos y desarrollar intervenciones terapéuticas efectivas. La información obtenida por medio de técnicas neuropsicológicas y estudios de imágenes cerebrales permite entender mejor como funcionan los procesos de información en la corteza prefrontal. Los datos generados por estas técnicas han confirmado que en los enfermos esquizofrénicos y bipolares existen anormalidades neurofisiológicas que pueden cumplir un papel preponderante en la génesis de los padecimientos y en la alteración de ciertas funciones en particular. Debido a que estos hallazgos también se han encontrado en los hermanos sanos de pacientes y en algunos sujetos de la población general, pueden representar fenotipos intermedios relacionados con los genes de susceptibilidad para desarrollar estos cuadros.

El gen de la catecol-O-metil-transferasa (COMT) representa un candidato importante como gen de susceptibilidad para generar las deficiencias cognoscitivas de los padecimientos mencionados. Lo anterior obedece al papel específico que desempeña esta enzima en la regulación de la actividad dopaminérgica y noradrenérgica prefrontal.

En la esquizofrenia, un polimorfismo funcional de la COMT (Val158Met) predice el resultado de las tareas ejecutivas prefrontales, así como la respuesta neurofisiológica medida por determinaciones electroencefalográficas y por resonancia magnética funcional, en las tareas que evalúan la memoria de trabajo. Los sujetos con un genotipo Val/Val, que codifica para una actividad enzimática alta, se producen concentraciones disminuidas de dopamina en la corteza prefrontal, un desempeño funcional más bajo y una eficiencia fisiológica menor en comparación con los sujetos que poseen un genotipo Met/Met. Estos resultados postulan por tanto la posibilidad de desarrollar nuevas opciones farmacológicas para tratar las disfunciones de la corteza prefrontal que se presentan en la enfermedad. Además, si se conoce el genotipo, se podrá predecir el tipo y el grado de respuesta a estas intervenciones. Una de estas estrategias consiste en utilizar de inhibidores de la COMT que penetren el Sistema Nervioso Central, tal como el medicamento tolcapone. Otra estrategia consistiría en

incrementar las concentraciones de dopamina extracelular en la corteza prefrontal por medio del bloqueo de los mecanismos de recaptación de la noradrenalina, el cual es un proceso secundario para incrementar la dopamina en el espacio intersináptico. Una tercera alternativa sería la utilización del medicamento modafinil, un compuesto con actividad psicoestimulante cuyo mecanismo de acción se conoce de manera parcial. La justificación de su uso se basa en estudios en roedores en que se ha comprobado que incrementa la eficacia de la memoria de trabajo.

El hecho de que estos compuestos incrementen las funciones ejecutivas de la cognición al aumentar la carga dopaminérgica exclusivamente en la corteza prefrontal, y no en los territorios subcorticales representa una nueva vía para el tratamiento de estas alteraciones que con mucha frecuencia acompañan a los cuadros de esquizofrenia. Por otra parte, la posibilidad de que sus resultados puedan anticiparse por medio del conocimiento del polimorfismo de la COMT, ofrece una nueva alternativa terapéutica basada en el conocimiento genético, que representaría a su vez un avance para el manejo de los problemas cognoscitivos de la esquizofrenia y otros padecimientos originados por alteraciones funcionales de la corteza prefrontal.

El papel de la COMT y su repercusión en el funcionamiento cognoscitivo se ha estudiado también en el trastorno bipolar. De acuerdo con un estudio recientemente publicado, se encontró que las variaciones genéticas de la COMT se asocian al trastorno bipolar tipo I (TB-I) e influyen en el desempeño de la memoria verbal, función anatómicamente localizada en la corteza prefrontal. Los autores establecieron el genotipo de 52 sujetos de origen caucásico diagnosticados con TB-I y de 102 controles sanos del mismo grupo étnico. La evaluación incluyó cuatro polimorfismos de nucleótido único (SNP) del gen de la COMT. Simultáneamente, les administraron una batería de pruebas neurocognoscitivas, con la finalidad de identificar relaciones entre el genotipo de la COMT, el diagnóstico y el desempeño de la memoria verbal de los sujetos.

Los investigadores encontraron una asociación significativa (si bien modesta) entre uno de los SNP estudiados (el rs165599) y el diagnóstico de TB-I, con sobre representación del alelo g entre los casos *versus* los controles. También encontraron que la presencia del alelo de riesgo en el SNP mencionado, tanto en los pacientes como en los controles, se relacionó con un desempeño más deficiente en las evaluaciones de memoria verbal, principalmente en las funciones de la corteza prefrontal asociadas a la semántica. Finalmente, concluyeron que el polimorfismo Val158Met no se asoció con el diagnóstico ni con el nivel de funcionalidad cognoscitiva.

(Gabriela Villarreal Valdés)

Bibliografía

- APUD JA, WINBERGER DR: Treatment of cognitive deficits associated with schizophrenia: potential role of catechol-o.methyltransferase inhibitors. *CNS Drugs*, 21:535-557, 2007.
- BURDICK KE, FUNKE B, GOLDBER JF y cols: COMT genotype increases risk for bipolar I disorder and influences neurocognitive performance. *Bipolar Disord*, 9: 370-376, 2007.

El tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención en niños y adolescentes: consideraciones sobre su seguridad

■ A pesar de que existe evidencia para validar el diagnóstico y el tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), también existe una historia importante de controversia. El primer reporte de los efectos benéficos de los estimulantes se realizó en 1937 con anfetaminas, pero no se empezó a tratar a los niños con este trastorno en forma regular sino, hasta la década de 1950. El metilfenidato fue aprobado en 1957 y desde entonces se han conducido numerosos estudios controlados que apoyan su eficacia en el tratamiento del TDAH. La dextroanfetamina ha perdido popularidad debido a su utilización como medicamento para el control de peso y a sus propiedades adictivas. La pemolina, otro estimulante de larga duración, fue aprobada en 1975, pero recientemente se retiró del mercado por su fuerte hepatotoxicidad. El otro medicamento recientemente aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) del gobierno estadounidense para el tratamiento del TDAH es la atomoxetina. Otros medicamentos que se han usado para el tratamiento de este trastorno son el bupropión, agonistas alfa adrenérgicos, antidepresivos tricíclicos y el modafinil, pero no han sido aprobados o no han buscado la aprobación por la FDA por múltiples razones; entre ellas, su limitada eficacia. Esta revisión solo considera los medicamentos aprobados por la FDA para el tratamiento del TDAH.

Consideraciones de Seguridad. Se consideran en la evaluación seis aspectos: gravedad, duración, frecuencia, temporalidad, margen de seguridad y proporción riesgo-beneficio. Los autores realizaron una búsqueda en la bibliografía científica de las publicaciones aparecidas entre 1966 y junio del 2006. Con el uso del buscador denominado Ovid, incluyeron como palabras búsqueda: medicamentos estimulantes, efectos colaterales y efectos adversos. Así se encontraron 155 publicaciones, pero solo 25% de estas se consideraron pertinentes. Los efectos adversos (EA) se agruparon de acuerdo con los identificados en estudios controlados a corto plazo, a los que los examinaban durante periodos más largos y a los que identificaron efectos adversos como posibles. A continuación se presentan los resultados de los fármacos aprobados para su uso esta entidad clínica.

1. *Metilfenidato.* Es un derivado de la piperidina, estructural y farmacológicamente similar a la dextroanfetamina. Su uso se ha incrementado a lo largo del tiempo en el tratamiento de niños, adolescentes y adultos con TDAH. En los últimos cinco años se han desarrollado presentaciones de liberación prolongada con una duración de seis a 12 horas. Recientemente se aprobó una presentación en parche transdérmico. Todas las presentaciones parecen tener el mismo perfil benéfico y de efectos adversos. Se han realizado más de 170 ensayos clínicos controlados, sintetizados en cuatro metaanálisis formales y una revisión de revisiones, los cuales han demostrado la eficacia del metilfenidato en los síntomas centrales del TDAH a corto plazo. Hace poco, en el estudio del tratamiento multimodal del TDAH, se demostró su eficacia a 24 meses. Se ha reportado que los EA más comunes son leves y se presentan al inicio del tratamiento, también se ha demostrado un amplio margen de seguridad. Los EA que demuestran una diferencia cuando

se compara con placebo son disminución del apetito y alteraciones en el sueño. Pueden ocurrir incrementos leves en la presión arterial y frecuencia cardiaca, pero rara vez son clínicamente significativos. Se sugiere precaución cuando existe historia de hipertensión arterial. Entre los EA poco frecuentes se incluyen psicosis y reacciones sensitivas, lo cual requiere la suspensión del fármaco. Se ha reportado un efecto negativo de *toxicidad cognitiva* que disminuye cuando se reduce la dosis del fármaco. El efecto sobre el crecimiento es controversial, pero hay estudios que reportan una atenuación en el crecimiento, por lo que se sugiere monitoreo. Pueden aparecer tics o incrementarse los existentes, y un estudio encontró que existe relación con la dosis. En cuanto al umbral convulsivo, los resultados son controversiales, por lo que se sugiere precaución. Han surgido dos preocupaciones en relación con el uso de metilfenidato. La primera tiene que ver con el riesgo de producir cáncer dado de un incremento observado en el número de aberraciones cromosómicas de leucocitos, pero los hallazgos no han sido replicados. La segunda es la controversia relativa a la posible asociación entre el uso de metilfenidato y la muerte súbita por arritmia cardiaca, por lo que se sugiere realizar una historia clínica minuciosa. Se considera un medicamento clase II en el sistema de la FDA y se le han colocado etiquetas con múltiples advertencias.

2. *Anfetaminas*. En un inicio, la más usada fue la dextroanfetamina; actualmente, la más prescrita es una mezcla de sales de amfetaminas disponible en presentaciones de liberación prolongada. Tienen un perfil benéfico y de EA similares al metilfenidato. Aunque el margen de seguridad es también similar, se ha encontrado que causa mayor insomnio, irritabilidad, labilidad emocional, ansiedad, tristeza y pesadillas que el metilfenidato, pero menor disminución del apetito. También se pueden presentar EA raras como psicosis y toxicidad cognitiva. El efecto en el crecimiento es similar; se ha encontrado un mayor efecto sobre los tics, pero ninguno sobre el umbral convulsivo. Asimismo ha surgido preocupación en relación con el riesgo de muerte súbita y el uso de las sales de amfetaminas; sin embargo, es difícil interpretar los resultados ya que la mayoría de las muertes han sido de pacientes con riesgo cardiovascular previo. Igual que el metilfenidato, se considera un medicamento clase II en el sistema de la FDA y se le han colocado etiquetas con múltiples advertencias.

3. *Atomoxetina*. Produce una inhibición selectiva de la recaptura presináptica de noradrenalina. Se ha demostrado su eficacia en cinco ensayos clínicos controlados. Los EA más comunes incluyen disminución del apetito, vómito y mareo. También se han reportado incrementos ligeros en la presión arterial. Se presentaron dos casos de hepatotoxicidad que remitió con la suspensión del fármaco; en uno de ellos existe duda sobre su relación con el medicamento. No es necesario el monitoreo de la función hepática, pero se sugiere atención en síntomas que indiquen hepatotoxicidad. No se han presentado intentos o casos de suicidio, pero se sugiere una vigilancia atenta. Las advertencias que porta el fármaco incluyen: ideación suicida, daño hepático grave, psicosis, manía, conducta agresiva y priapismo.

Los autores concluyen que estos fármacos son relativamente seguros y efectivos. Sugieren medidas para reducir el impacto de los EA más comunes. También mencionan que se ha encontrado que el tratamiento con estimulantes puede reducir el riesgo de abuso de sustancias, pero estos estudios cuentan con una metodología débil. Se ha reportado el uso recreativo de estimulantes en compañeros de los pacientes tratados con estos, sobre todo en la secundaria o en la preparatoria. Finalmente se concluye que el análisis riesgo-beneficio resulta favorable para el tratamiento farmacológico.

(Daniela Díaz Jaimes)

Bibliografía

WOLRAICH ML, MCGUINN, DOFFING M: Treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. Safety considerations. *Drug Safety*, 30:17-26, 2007.

El infarto del miocardio genera mayor riesgo de depresión en mujeres

■ Un reciente estudio canadiense demostró que las mujeres que han presentado un infarto agudo del miocardio (IAM) corren un riesgo mayor que los hombres de desarrollar depresión. Los resultados de un trabajo previo, efectuado por los mismos investigadores del hospital de la Universidad de Alberta, Edmonton, habían mostrado que entre los pacientes con enfermedades coronarias, las mujeres presentaban en general una salud más deficiente que los hombres de acuerdo con la información clínica obtenida para medir el estado de salud a lo largo de un año de evolución. Los investigadores consideraron entonces que los síntomas depresivos, comunes en los pacientes con IAM, podrían explicar las diferencias entre géneros encontradas en el estado de salud de los pacientes tras un año de seguimiento. Para comprobar su hipótesis reunieron una muestra de 486 pacientes, de los cuales 102 eran mujeres. Todos habían ingresado al hospital en el curso de los tres días previos a su inclusión en el estudio por la presencia de un IAM. En conjunto, las mujeres eran en promedio mayores que los hombres, y presentaron con mayor frecuencia que ellos antecedentes clínicos de diabetes mellitus y de hipertensión arterial.

A los participantes se les solicitó que contestaran la forma abreviada del cuestionario global de 36 elementos del estado de salud física y mental. Además, se les aplicó la Escala de Depresión de Beck tanto al inicio como después de un año de seguimiento. Las mujeres mostraron un deterioro del estado afectivo de acuerdo con las calificaciones de la escala de Beck (9.29 al inicio y 10.09 al final del seguimiento), en tanto que los hombres presentaron una ligera mejoría en dicho estado (8.26 al inicio y 7.83 al final del seguimiento). De acuerdo con el cuestionario, los resultados del estado de salud mostraron también un mayor deterioro en las mujeres, tanto en la valoración inicial (56.36 y 67.13 para mujeres y hombres, respectivamente) como al año de seguimiento (47.69 y 61.14). Los investigadores consideran que sus datos indicarían que las mujeres tienen respuestas psicológicas más negativas que los hombres después de un IAM. Por tanto, estas respuestas afectan la recuperación posterior a un problema cardiovascular. Recomiendan que las valoraciones para identificar sintomatología depresiva deberían ser un procedimiento de rutina en el momento en que un paciente ingresa al hospital por una afección cardiovascular, y que esta valoración debería repetirse periódicamente después de un IAM. Si bien es interesante, este estudio no deja de tener ciertas limitaciones para su interpretación adecuada. Una de las principales es que la valoración del estado depresivo de los pacientes se efectuó con un instrumento que determina sólo gravedad. Habría sido deseable que dicha valoración se hubiese llevado a cabo mediante una entrevista clínica que incluyera el listado de sintomatología depresiva de acuerdo con los criterios diagnósticos del padecimiento. Por otra parte, las manifestaciones depresivas evaluadas por medio de un instrumento clínico, como

la escala de Beck, podrían corresponder a reacciones de ajuste con ánimo depresivo, las cuales son manifestaciones pasajeras que en la mayor parte de las ocasiones desaparecen de manera espontánea. No obstante, este es un trabajo que pone en evidencia la necesidad de evaluar en forma integral a todo tipo de paciente y en cualquier estado médico.

(Mónica del Río Cabrero)

Bibliografía

NORRIS CM, HEGADOREN K, PILOTE L: Depression symptoms have a greater impact on the 1-year health-related quality of life outcomes of women post-myocardial infarction compared to men. *Eur J Cardiovasc Nurs*, 9: 92-98, 2007

Eficacia de los antipsicóticos atípicos en la depresión resistente

■ Aunque en la actualidad se cuenta con muchas alternativas farmacológicas para tratar la depresión, muchos pacientes, pese a ser tratados adecuadamente, permanecen sólo con una mejoría mínima o parcial. Por otra parte, la presencia de síntomas residuales en los cuadros depresivos aumenta el riesgo de incapacidad y de presentar nuevos episodios. A pesar de estas evidencias, todavía no existe un consenso claro entre los clínicos sobre cómo resolver la denominada depresión resistente (DR) de estos pacientes. Si se toman en cuenta su perfil de unión a receptores, sus efectos sobre la neurotransmisión, su actividad cerebral regional y sus propiedades neuroplásticas, los antipsicóticos atípicos (AA) ofrecen un espectro de propiedades que sugerirían la generación de efectos antidepressivos. Por tanto, los AA se han empezado a utilizar desde ya hace varios años como tratamientos adicionales para el manejo de la DR.

Durante los últimos años ha aparecido un buen número de ensayos clínicos con una metodología rigurosa que intentan demostrar la eficacia y seguridad de los AA como medicación adicional para el tratamiento de la DR. Este trabajo corresponde a un metaanálisis que intenta ubicar el lugar de estos compuestos en el tratamiento de la DR. Para ello se realizó un análisis de todos los ensayos clínicos publicados que contaran con un procedimiento doble ciego, aleatorio y contrastado con placebo. El primer paso que los autores siguieron fue una búsqueda en la bibliografía científica en la que entrecruzaron la palabra depresión con cualquiera de las siguientes: olanzapina, aripiprazol, risperidona, quetiapina y ziprasidona; limitaron los resultados a los que incluyeran solo ensayos clínicos controlados. Revisaron también los resúmenes de las reuniones de investigación en psicofarmacología desde el año 2000 para buscar estudios no publicados que hubiesen utilizado AA en casos de DR. Seleccionaron aquellos ensayos que contaban con los siguientes aspectos: la utilización como medida de eficacia de la escala de depresión de Hamilton o de la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg, y la identificación clara de sujetos con DR. Se excluyeron los ensayos que incluyeran muestras de pacientes bipolares, distímicos, con depresión psicótica, depresión estacional o depresión ligada a un trastorno orgánico o a dependencia al alcohol o

drogas. La medida primaria de evaluación considerada por el metaanálisis fue comparar las tasas de remisión y respuesta entre los que recibieron AA como tratamiento adicional a los antidepressivos contra los que recibieron placebo. Acumularon los estimados de tasas de remisión entre todos los estudios después de hacer un procedimiento estadístico de homogenización. Presentaron los resultados finales con el modelo de efectos aleatorios, el cual, a consideración de ellos, es un modelo más conservador que el de efectos fijos, pero que tiene la ventaja de incluir las variaciones intra estudio e interestudio. Las medidas de evaluación secundaria se conformaron por las tasas de respuesta, la suspensión global de los tratamientos y las suspensiones debidas a ineficacia o a intolerancia.

El cuidadoso procedimiento de selección utilizado propició que, de un total de 112 estudios encontrados, solo se incluyeran tres. Adicionalmente, para el análisis final, se agregaron tres reportes más provenientes de las reuniones de investigación. En conjunto, todos los ensayos incluidos conformaron una muestra global de 1500 pacientes con DR que se asignaron aleatoriamente a recibir un AA o placebo. Agregar un AA al tratamiento con algún antidepressivo generó en estos pacientes mayores tasas de remisión y respuesta en comparación con las producidas por la adición de placebo. Las tasas de remisión y de respuesta acumuladas para los dos grupos de tratamiento (AA vs placebo) fueron 47.4 vs 22.3 % vs. 57.2 y 37.4%, respectivamente. Si bien no se encontraron diferencias en la tasa de suspensión global ni en la tasa de suspensión por ineficacia, la tasa de suspensión por intolerancia fue notoriamente menor entre quienes recibieron placebo. Los autores concluyen que estos resultados indicarían que agregar un AA al tratamiento antidepressivo de pacientes con DR es una medida eficaz para lograr la remisión de la sintomatología depresiva. No obstante, consideran que esta alternativa deberá ser evaluada con precaución y tomando en cuenta otro tipo de factores. El primero de ellos es que no se debe olvidar que los efectos secundarios de estos medicamentos pueden ser serios. Entre ellos consideran de suma importancia evaluar el riesgo de generar efectos extrapiramidales, sedación, hiperprolactinemia, aumento de peso y síndrome metabólico. Una limitación reconocida de su estudio es que, debido a que no hay mucha información con otros AA, los resultados no deben generalizarse a todos. De hecho, no incluyeron estudios con ziprasidona o aripiprazol. Otra limitación deriva de los estrictos criterios de inclusión que se utilizaron en los ensayos clínicos incluidos. Debido a ello, los resultados tampoco se pueden extrapolar al tipo de pacientes que el clínico atiende habitualmente en su práctica: sujetos con comorbilidades, con problemas de adicciones, etc. Además, los estudios incluidos no tuvieron una extensión mayor a 12 semanas de seguimiento, por lo que se desconoce cuáles pueden ser los beneficios y riesgos de este tipo de combinaciones a más largo plazo. No obstante estas limitaciones, el artículo nos muestra otra posible alternativa que se puede utilizar en pacientes con dificultades para responder a los tratamientos convencionales.

(Margarita Horta Carrillo)

Bibliografía

PAPAKOSTAS GI, SHELTON RC, SMITH J y cols.: Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics medication for treatment-resistant major depressive disorder. A meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 68: 826- 831, 2007.

Eficacia de los abordajes psicoeducativos en los trastornos bipolares: una revisión de la bibliografía

■ El trastorno bipolar (TBP) se caracteriza por una evolución crónica y por una elevada cifra de recaídas, recurrencias y hospitalizaciones, que algunas veces conllevan graves consecuencias en el funcionamiento (social y ocupacional) y en la calidad de vida del paciente y sus familiares. Junto con el progreso psicofarmacológico, las intervenciones psicosociales para estos padecimientos han tenido un importante desarrollo y hoy en día cumplen un papel crucial en el manejo integral del paciente con TBP. En el campo del tratamiento psicológico, la psicoeducación (PE) ocupa un lugar clave, pues incluso figura en las recientes guías o recomendaciones de los expertos, como en la “Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments”, de 2005.

Se ha considerado que la PE incluye desde dar información al paciente acerca de su enfermedad hasta ayudar a establecer una alianza terapéutica, donde el paciente se vuelve un actor activo en su tratamiento, aprende estrategias para manejar su enfermedad y a la vez provee información importante para el clínico que lo atiende.

Muchos estudios han evaluado la eficacia de la PE (sola o en combinación con otros abordajes terapéuticos), incluso en el marco de intervenciones tan complejas como el tratamiento basado en la familia de Miklowitz y Goldstein, la terapia de ritmo interpersonal y social de Frank y cols., la terapia cognoscitivo-conductual de Lam y su equipo o el programa de metas de vida de Bauer y McBride. Muchos de dichos estudios de evaluación presentan limitaciones metodológicas (estudios no controlados, con muestras pequeñas, con periodos de seguimiento cortos, etc). Sin embargo, recientemente se ha intentado depurar estas limitaciones con estudios mejor controlados (como en los realizados por Colom y su equipo de investigación durante 2003 y 2005). Aun con ello, surgen dudas que están todavía en el aire, tales como si es mejor o no aplicar la PE durante los periodos de eutimia del paciente.

Para este estudio, los autores realizaron una revisión sistemática de la bibliografía publicada acerca del tema de PE hasta julio del 2006 por medio de las bases de datos Medline y PubMed, para lo cual emplearon las palabras clave: TBP, PE, depresión, manía, prevención de recaídas y adherencia a tratamiento.

Dado que, a diferencia de otras revisiones, se tenía la finalidad de examinar la eficacia de la PE, se buscó distinguir claramente entre las diferentes metas terapéuticas de las distintas intervenciones, en lugar de agruparlas por tipo de abordaje (PE, terapia interpersonal o familiar, terapia cognoscitivo-conductual, etc.). De esta manera, se esta-

blecieron dos grandes categorías de análisis: medidas de proceso y medidas de evolución. La primera contenía revisión del material cuyos objetivos eran lograr adherencia a tratamiento, así como modificar el conocimiento del paciente y sus actitudes hacia la enfermedad y sus tratamientos. La segunda incluía aquellos estudios que buscaban la reducción de los síntomas y la prevención de recaídas, prevención de episodios depresivos, prevención de episodios de hipomanía/manía, disminución de hospitalizaciones mejoramiento de funcionalidad y calidad de vida, intervención en pacientes con TBP y comorbilidad, intervenciones familiares y prevención de suicidio.

Como ya se había previsto, hubo innumerables aspectos metodológicos que podrían ser corregidos (en especial de la bibliografía menos reciente). Sin embargo, en general se concluyó que la PE posibilita una mejoría en la evolución del TBP al incrementar notablemente el conocimiento de la enfermedad (y de su tratamiento) en pacientes y familiares, al disminuir el riesgo de episodios afectivos y de hospitalizaciones y al optimizar la adherencia al tratamiento en general.

Dada la información con que contamos hoy en día, la PE debe tenerse siempre en mente como una terapia adjunta a las intervenciones farmacológicas, pues se trata de un abordaje de primera línea aplicable a la mayoría de los pacientes y familiares.

La PE puede ser aplicada en un gran número de situaciones y brindada por diversos prestadores de salud, lo cual debiera hacerla entonces accesible para buena parte de la población bipolar.

(Ingrid Vargas Huicochea)

Bibliografía

WEBER RB, AUBRY JM: Efficacy of psychoeducational approaches on bipolar disorders: a review of the literature. *J Affect Disord*, 98: 11-27, 2007.

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente

Fundador
Dr. Ramón de la Fuente.

Editor de la publicación
Dr. Gerhard Heinze.

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

Dirección: Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco
Deleg. Tlalpan, 14370 México, D.F.

Departamento de Publicaciones:

Norma Vollrath, Mario Aranda Marqués, Elizabeth Cisneros, Mónica Gameros

