

Serie **Psiquiatría**

es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Volumen 3, Número 2, Septiembre 2017

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 3

Artículos distinguidos

A - Del autismo al trastorno de personalidad límite. Teoría de la mente y concepto de representación
Carlos Rejón Altable, SIIC 4

Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

1 - Lurasidona en el Tratamiento de la Depresión Bipolar: Revisión Sistemática de Revisiones Sistemáticas
Formaro M, De Berardis D, de Bartolomeis A y col.
Biomed Research International 3084859:1-17, 2017 8

2 - Tratamiento de la Disfunción del Sueño en la Enfermedad de Parkinson
Amara AW, Chahine LM, Videnovic A
Current Treatment Options in Neurology 19(7):1-16, Jul 2017 9

3 - Fibromialgia: Tratamiento del Dolor en el Paciente Joven
Gmuca S, Sherry DD
Pediatric Drugs 19(4):325-338, Ago 2017 11

4 - Actualización de las Recomendaciones Farmacoterapéuticas para el Tratamiento del Síndrome de Fibromialgia
Kia S, Choy E
BioMedicine 5(2), May 2017 13

5 - Consideraciones Psicológicas sobre la Evaluación y el Tratamiento del Dolor en Neurorehabilitación y Factores Psicológicos Predictivos de Respuesta Terapéutica: Fundamentos y Recomendaciones de la Italian Consensus Conference on Pain in Neurorehabilitation
Castelnuovo G, Giusti EM, Tamburin S y col.
Frontiers in Psychology 7:468, Abr 2016 16

6 - Esquizofrenia y Reelina: Modelo Elaborado sobre la Base del Estrés Prenatal para el Estudio de la Epigenética, la Maduración Cerebral y la Conducta
Negrón-Oyarzo I, Lara-Vásquez A, Aboitiz F y col.
Biological Research 49(16), Mar 2016 18

Novedades seleccionadas

7 - La Vilazodona no Genera Aumento Significativo del Riesgo de Suicidio
Thase ME, Edwards J, Gommol CP y col.
International Clinical Psychopharmacology 32(5):281-288, Sep 2017 21

8 - Ventajas de la Lurasidona en Mujeres Posmenopáusicas con Depresión Mixta
Sramek J, Loebel A, Cutler NR y col.
Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 78:12-17, Ago 2017 22

9 - Asociación entre los Trastornos de la Alimentación y el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad
Svedlund NE, Norring C, Ginsberg Y, Hauszwolf-Juhlin Y
BMC Psychiatry 17(19), 2017 23

Contacto directo 25

Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas 26

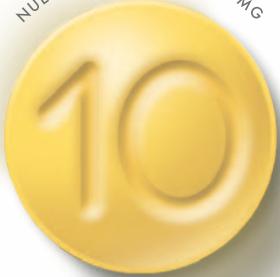
Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Serie Psiquiatría, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Anestesiología 5
Farmacología 1-4, 7, 8
Geriatría 2
Medicina Familiar 2
Medicina Farmacéutica 2
Medicina Interna A, 1, 7, 9
Neurología 2-6
Nutrición 9
Obstetricia y Ginecología 8
Pediatría 3, 7
Psicofarmacología 7, 8
Psiquiatría Clínica de Adultos 7
Psiquiatría Infantojuvenil 9
Reumatología 3, 4
Salud Mental A, 1, 5

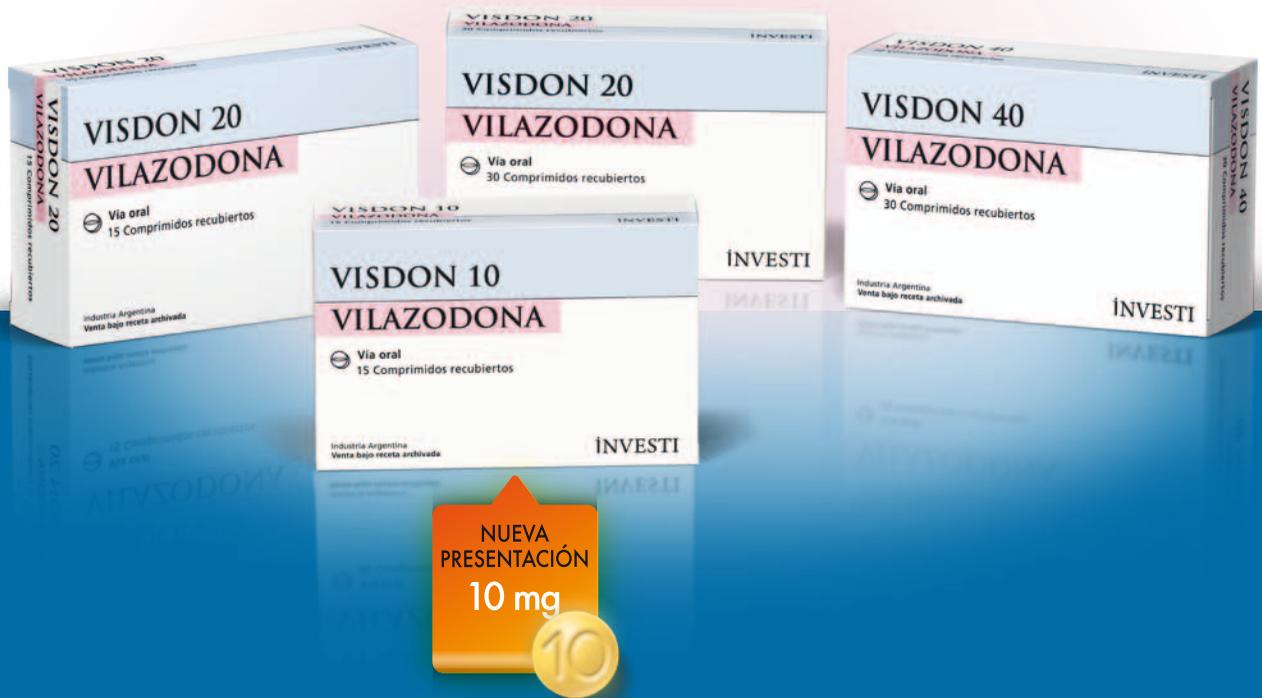
VISDON

NUEVA PRESENTACIÓN 10 MG



Vilazodona

**INTENSIFICACIÓN DEL EFECTO ANTIDEPRESIVO Y ANSIOLÍTICO,
CON MENOR INCIDENCIA DE DISFUNCIÓN SEXUAL Y AUMENTO DE PESO.** 1,2,3,4,5,6,7,8



NUEVA
PRESENTACIÓN
10 mg



VISDON 10 Vilazodona 10 mg: Envase conteniendo 15 comprimidos recubiertos.
VISDON 20 Vilazodona 20 mg: Envases conteniendo 15 y 30 comprimidos recubiertos.
VISDON 40 Vilazodona 40 mg: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Farmacovigilancia: Como todo producto de reciente comercialización, Visdon se encuentra sujeto a un Plan de Gestión de Riesgos.

Bibliografía

1 - Rickels K, Athanasiou M, Robinson DS, Gibertini M, Whalen H, Reed CR. Evidence for efficacy and tolerability of vilazodone in the treatment of major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2009;70:326-333. 2 - Khan A, Culler AJ, Kajdasz DK, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week study of vilazodone, a serotonergic agent for the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2011;72:441-447. 3 - Owen RT. Vilazodone: A new treatment option for major depressive disorder. *Drugs of Today.* 2011, 47(7): 531-537. 4 - Pierz KA, Thase ME. A review of vilazodone, serotonin and major depressive disorder. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2014;16(1): PCC 13r01554. 5 - Reinhold JA, Mandos L et al. Evidence for the use of vilazodone in the treatment of major depressive disorder. *Expert Opin. Pharmacother.* 2012;13(15):2215-2224. 6 - Clayton AH, Kennedy SH et al. The effect of vilazodone on sexual function during the treatment of major depressive disorder. *J Sex Med.* 2013;10:2465-2476. 7 - Thase ME et al. Efficacy of vilazodone on anxiety in patients with major depressive disorder. *International Clinical Psychopharmacology.* 2014, 29:351-356. 8 - Gommoll C, Durgam S, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, fixed-dose phase III study of vilazodone in patients with generalized anxiety disorder. *Depression and Anxiety* 2015.

INVESTI



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Psiquiatría

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Dirección Honoraria
Amelia Musacchio de Zan

Dirección Científica
Alberto Monchablón Espinoza

Coordinación Científica
Andrés Zubrzycki

Comité de expertos

(en actualización)

Eliás Abdala, Manoel Albuquerque, Enrique Alvarez, Haydée Andrés, José Luis Ayuso Gutiérrez, Enrique Baca, Demetrio Barcia Salorio, Luiz de C. Bechelli, Lucio Bellomo, Alberto Bertoldi, Julio Bobes García, Daniela Bordalejo, Dorgival Caetano, Carlos Calatroni, José Eduardo Carreño Rendueles, Marcelo G. Cetkovich-Bakmas, Antonio Duarte, Rodolfo Fahrer, Patricio Fischman, José Giner, Leonardo Gojman, Teresinha Fátima Hassan, Juan J. Lopez-Ibor Jr., Néstor Marchant, Hugo Marietán, Miguel Márquez, Andrea Márquez López Mato, Miguel Angel Materazzi, Alberto Monchablón Espinoza, Roger Montenegro, Amelia Musacchio de Zan, Jorge Nazar, Ramón Noguera Hosta, Alfredo Ortiz Frágola, Jorge Paprocki, Jerónimo Saiz Ruiz, Mario Seguel Lizama, Hernán Silva Ibarra, Jaime Smolovich, Manuel Suárez Richards, Claudio Udina Abello, Marcio Versiani, Roberto Yunes, Sergio Zamora Delgado, Jorge Luis Zirulnik, Andrés Zubrzycki.

Fuentes científicas

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

Journal of Neuropsychiatry and Clinical
Neurosciences
Journal of Pediatric Psychology
Journal of Psychiatry and Neuroscience
Journal of Psychopharmacology
Journal of Sex Research
Journal of Studies on Alcohol
Journal of the American Academy of Child and
Adolescent Psychiatry
Journal of the American Medical Association (JAMA)
Journal of the European College of
Neuropsychopharmacology
Journal of the Formosan Medical Association
Journal of the Royal Society of Medicine (JRSM)
Kaohsiung Journal of Medical Sciences
Lancet
Medical Journal of Australia
Medicina (Buenos Aires)
Neurology
New England Journal of Medicine (NEJM)
Postgraduate Medical Journal
Postgraduate Medicine
Psiquis
Psychiatric Annals
Psychiatric Bulletin
Psychiatric Rehabilitation Journal
Psychiatry
Psychiatry Research-Neuroimaging
Psychiatry-Interpersonal and Biological Processes
Psychology and Psychotherapy-Theory Research
and Practice
Psychosomatics
QJM: An International Journal of Medicine
Revista Argentina de Clínica Psicológica
Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría
Revista del Hospital Psiquiátrico de La Habana
Salud(i)Ciencia – SIIC
Schizophrenia Bulletin
Science & Medicine
Scientific American
SIIC Data Bases
Southern Medical Journal
São Paulo Medical Journal
Tohoku Journal of Experimental Medicine
Trabajos Distinguidos de Clínica Médica
Trabajos Distinguidos de Factores de Riesgo
Trends in Neurosciences (TINS)
World Psychiatry

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel Allevato,
Sebastián Alejandro Alvano, Pablo
Bazerque, Daniela Bordalejo, Oscar
Bruno, Juan C. Chachques, Luis A.
Colombato (h), Dalmo Correia Filho,
Carlos Crespo, Carlos Damin, Jorge
Darwich, Eduardo de la Puente, Raúl
A. De Los Santos, Blanca Díez,
Ricardo Druet, Juan Enrique Duhart,
Roberto Elizalde, Miguel Falasco,
Germán Falke, Fernando Filippini,
Pedro Forcada, Juan Gagliardi,
Estela Raquel Giménez, María Esther
Gómez del Río, Alcides Greca,
Liliana Grinfeld, Vicente Gutiérrez
Maxwell, Alfredo Hirschon Prado,
Roberto Iérmoli, León Jaimovich,
Miguel A. Largaia, Oscar Levalle,
Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier
Lottersberger, Carlos Nery Costa,
Néstor P. Marchant, Olindo Martino,
Jorge Máspero, Carlos Mautalén,
Marcelo Melero, José María Méndez
Ribas, José Milei, Alberto Monchablón
Espinoza, Oscar Morelli, Amelia
Musacchio de Zan, Angel Nadales,
Roberto Nicholson, Beatriz Oliveri,
Domingo Palmero, Omar J. Palmieri,
Rodolfo Sergio Pasqualini, Ricardo
Alfredo Pérez de la Hoz, Eduardo
Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo
Rubio, Graciela B. Salis, Oscar Daniel
Salomón, Ariel Sánchez, Graciela
Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A.
Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo
Trivi, José Vázquez, Juan Carlos
Vergottini, Eduardo Vega, Alberto M.
Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:

Edificio Calmer
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4342 4901
www.siic.salud.com

Registro Nacional de la Propiedad
Intelectual en trámite. Hecho el depósito
que establece la ley N° 11723. Los textos
que en esta publicación se editan expresan
la opinión de sus firmantes o de los
autores que han redactado los artículos
originales. En virtud de que este material
ha sido intelectualmente compuesto por
sus autores exclusivamente, los editores y
patrocinantes no son responsables por la
exactitud, precisión y vigencia científica de
la información, opiniones y conclusiones
expresadas en su contenido. Trabajos
Distinguidos/Trabajos Destacados y Temas
Maestros son marcas y procedimientos
internacionalmente registrados por la
Sociedad Iberoamericana de Información
Científica. Prohibida la reproducción total
o parcial por cualquier medio sin previa
autorización por escrito de la Sociedad
Iberoamericana de Información Científica
(SIIC).



Información adicional en
www.siic.salud.com



Artículo completo en
www.siic.info

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - Del autismo al trastorno de personalidad límite. Teoría de la mente y concepto de representación *From autism to borderline personality disorder. Theory of mind and representation*

Carlos Rejón Altale

Psiquiatra, Unidad de Hospitalización Breve, Centres Assistencials Dr. Emili Mira i López, Barcelona, España

José Manuel López Santín, Licenciado en Medicina, Psiquiatra, Centres Assistencials Dr. Emili Mira i López, Barcelona, España

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	 Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.
	www.siicsalud.com/dato/81335

La teoría de la mente (ToM [*theory of mind*]) es una herramienta conceptual que se vale de algunos supuestos de la psicología cognitiva para explicar la capacidad de primates y seres humanos para atribuir a otros individuos estados mentales distintos de los propios. Se la considera, generalmente, como una metarrepresentación, es decir, la representación de una relación entre representaciones; en este caso, de las percepciones, los pensamientos o las emociones de otros en cuanto son distintas de las mías.

Sus aplicaciones más afortunadas comenzaron en 1985 con el trabajo de Baron-Cohen, Leslie y Frith,¹ en el que proponían un déficit específico en la teoría de la mente como alteración fundamental que explicara los síntomas centrales del autismo infantil. Enseguida se trasladó el método y la teoría a la esquizofrenia.² Se cerraba de este modo un círculo que reunía la esquizofrenia y los trastornos del espectro autista, después de décadas de vivir separados.^{3,4} Hace unos años, comenzaron a menudear los estudios sobre la ToM en trastornos bipolares o en demencias,⁵ incluso han servido como marco conceptual de un manual para la psicoterapia del trastorno de personalidad límite.⁶ De repente, lo que parecía un hallazgo específico de un grupo concreto y bien definido de trastornos clínicamente y genéticamente vinculados, pasa a buscarse en enfermedades que tienen poco que ver. Como mostramos en otro texto,⁵ tanto la posibilidad del trasvase como los hallazgos contradictorios que se han sucedido obedecen, en parte, a factores atribuibles a las enfermedades en estudio o a los procesos de formación de síntomas, y, en parte, a factores más generales, de-

pendientes de las teorías que explican la naturaleza de la ToM, de las contradicciones internas en los presupuestos computacionales de uso corriente en la psicología cognitiva y de peculiaridades de la semiología psiquiátrica o de la psicopatología como proceso de creación de inteligibilidad.

En esta ocasión nos centraremos en los factores más generales y, en concreto, en el concepto de representación que mostraremos afectado por una ambigüedad sistemática, gracias a la cual puede emplearse como sinónimo de estado mental y como su equivalente funcional, computacional o biológico, al mismo tiempo y mediante un traspaso de propiedades entre uno y otro. Y que, al menos en su formulación, no puede emplearse para dar cuenta de tres rasgos claves de la vida psíquica: la influencia de la información contextual sobre el contenido de la representación⁷ y sobre su estructura; el modo de inferencia, que se denomina abducción, y la conciencia prerreflexiva de uno mismo (de la que no nos ocuparemos por economía de espacio).⁸⁻¹⁰

Además, el aparato heurístico empleado en estas investigaciones, la filosofía analítica del lenguaje y la teoría computacional de la mente, que han hecho de las proposiciones y actitudes proposicionales el modelo de los estados mentales,¹¹ precisa de una definición unívoca y explícita de cada uno de los elementos semánticos de la proposición. Esta exigencia se ha trasladado a la identificación de los síntomas y, dada la naturaleza de los síntomas psiquiátricos, donde la información contextual o subsignificante es imprescindible para la elucidación de su naturaleza,¹² se han agrupado con arreglo a similitudes superficiales síntomas cuya estructura profunda es diversa. Los déficits de la ToM nombran en realidad un fenómeno molar, o un grupo de fenómenos, o incluso una de entre varias posibles fallas de la cognición social¹³ que, con arreglo a criterios distintos, por ejemplo, los trastornos de conciencia prerreflexiva de uno mismo presente en la esquizofrenia, pueden escindirse y subdividirse, y explicar así los resultados inconstantes de los estudios empíricos en la esquizofrenia, el trastorno bipolar y otras enfermedades neurológicas.

Representación como estado mental

Analizaremos más detalladamente el concepto de representación. Whiten y Perner¹⁴ entienden que, para la psicología cognitiva, la representación es la “interpretación o comprensión de algo perceptible”. El propio Perner, en un texto anterior¹⁵ definía a la representación como una “entidad” o “proceso mental” que se halla en una “relación representacional” con alguna otra entidad o proceso, ya sea físico, ya sea mental también. Es decir que está por alguna otra cosa a la que representa de un modo determinado, en tanto solo entran en la relación representacional algunas propiedades de la entidad o el proceso representado.

Perner asume explícitamente que esta división entre “representar” (un objeto) y “representar como” (un objeto en tanto poseedor o por medio de alguna propiedad) es análoga a la distinción de Frege entre referencia y sentido,^{16,17} e implícitamente importa con ella una dificultad: supone un objeto definible sin tener en cuenta sus propiedades, o bien un objeto transversal a todas ellas. Si bien esto es posible cuando se define un concepto como la “función de un argumento cuyo valor es siempre un valor veritativo”,¹⁸ y al objeto como la extensión del concepto, valga decir, en la experiencia, un objeto se da siempre con y según un sentido, sea el que fuere.¹⁹ Esta equivalencia entre conceptos de la filosofía analítica del lenguaje y de la filosofía cognitiva volverá a aparecer en Perner y en Leslie, y tiene su fundamento en analogías estructurales profundas que afectan el modo en que ambas piensan la relación entre palabras y cosas, representaciones y objetos.

Sobre la caracterización básica de “estar por algo,” Perner levanta una clasificación de las representaciones, que incluye las categorías de primaria, secundaria y metarrepresentación.¹⁵ Aunque esta tricotomía se discute, vamos a quedarnos con la definición de representación primaria, que Perner comparte con Leslie. Una representación primaria es la que mantiene con el mundo “vínculos de referencia y verdad”.

El modelo epistemológico escogido para pensar estas “relaciones de referencia y verdad” nunca es neutro, ni su elección pasa sin consecuencias. La filosofía analítica del lenguaje ha proporcionado el bastidor que precisaba la psicología cognitiva.¹¹ Podemos resumir los supuestos así: los estados mentales que representan estados de cosas tienen forma proposicional (el estado mental correspondiente con la percepción “una taza encima de la mesa” tiene la forma de una proposición que dice “hay una taza encima de la mesa” y se abrevia como p). Los estados mentales correspondientes a la creencia o deseo de que haya una taza en la mesa tienen la forma “x cree que p” o “x desea que p” y se llaman actitudes proposicionales. Por su parte, taza o mesa tendrán representaciones “taza” o “mesa”. Modelar los estados mentales de acuerdo con la forma de las proposiciones tiene una ventaja principal: explicar la sistematicidad y productividad del pensamiento,¹¹ pero también cortapisas, algunas de las cuales afectan el núcleo de las teorías representacionales de la mente y llegan hasta las investigaciones sobre la ToM. Volviendo a Perner, importar el distingo fregeano entre sentido y referencia aboca un problema de difícil solución. De esta separación se sigue necesariamente que la referencia, que se da solo a través de un sentido, queda de hecho dispersa por sus distintos modos de darse,²⁰ salvo que se fije de antemano utilizando, por ejemplo, una función (matemática) tal y como hace Frege. Sin

embargo, esta posibilidad no se puede aplicar a los estados mentales (“representar” y “representar como”) y se debe, entonces, introducir un sentido primario, que se solape con el referente y coincida con las llamadas propiedades objetivas del objeto, como hacen Perner o Leslie, o bien suprimir la división, como hace Quine.²¹ Cualquiera de las dos debe introducir la univocidad entre sentido primario (de la representación) y el objeto.

Ahora bien, si en la conciencia se representa el mundo, el argumento lleva a considerar que no se dan en la intuición sensible sino representaciones, aspectos, atributos de las cosas, y queda al albur de una actividad sintética del sujeto ligarlas bajo una categoría de modo coherente para conocer así el objeto, categoría que no estaría dada en la sensibilidad sino puesta por el sujeto mismo. Este problema es el que tomó Husserl para desmontarlo. Efectivamente, en la conciencia se dan aspectos, pero estos aspectos del objeto implican los otros no presentes. Del mismo modo, el objeto a su vez supone un horizonte de implicación (un fondo, un trasfondo, un contexto) que asegura su darse en la experiencia. No se intuyen, en la conciencia, representaciones, sino objetos, aunque en cada momento sean representaciones las que están presentes.²²

Representación como estructura simbólica y causal

Hasta ahora se ha empleado representación como sinónimo de “estado mental” y en adelante lo abreviaremos como R1. Sin embargo, el desarrollo espectacular de la psicología cognitiva, la inteligencia artificial y la teoría computacional de la mente (TCM), que a las dos reúne, se apoya sobre todo en una segunda acepción del término y en la posibilidad de traducción completa entre ambas. Según la *Stanford Encyclopedia of Philosophy [mental representation is]:* “A theoretical construct of cognitive science. As such, it is a basic concept of the Computational Theory of Mind, according to which cognitive states and processes are constituted by the occurrence, transformation and storage (in the mind/brain) of information-bearing structures (representations) of one kind or another”.²³

Esta segunda acepción (estructuras que transportan información) se abreviará como R2. La TCM, al menos en las variantes que son de aplicación aquí, asume que los estados y procesos mentales (R1) están adecuadamente representados (R2) por elementos simbólicos de contenido semántico y propiedades causales que se derivan de su sintaxis,²⁴ sometidos a operaciones computacionales ejercidas según reglas estrictas que atienden precisamente a la estructura de estas R2. Si las R2 están determinadas por su sintaxis y las operaciones en las que pueden o no entrar dependen de ellas, se deduce que la sintaxis de la representación, su forma, tiene capacidades causales.

Se percibe que la estructura de las R2 debe contener toda la información presente en las R1. Pero las R2 no pueden concebirse desde la TCM más que haciendo depender su capacidad de significación de su estructura, que Fodor llama sintaxis.⁷ Una R2, si va a representar una R1 sin desmedrarla, debe contener en su estructura toda la información necesaria para asegurar su correcta y primaria correspondencia con los estados de cosas. En un programa informático, el significado de los símbolos se decide por el programador. En la TCM, la mirada se vuelve hacia el exterior, hacia las cosas o estados de cosas que causan las R2.²⁵ Pero este complemento etiológico tiene, a su vez, problemas: el primero, que el hecho de

cargar con información acerca de estados de cosas en el mundo puede ser necesario pero no suficiente para hacer de algo representación de algo; el segundo, dar cuenta de la posibilidad de los errores del complejo R2-R1 a la hora de representarse el mundo, y el tercero, el grado de variabilidad que cada estado de cosas aporta y que debe incluirse en la representación.

Si las propiedades de la representación, su forma, su sintaxis, tienen valor causal, deben gozar de cierta estabilidad, o este mismo valor variaría caso a caso.^{23,25} Pero las R1 se dan siempre situadas, y su significación fijada contextualmente; luego, este principio de localidad de las R2 o bien no hace justicia a las R1 o, bien, nos lleva a aceptar que no existe motivo alguno para mantener el supuesto de que a cada estado mental corresponde una, y solo una, estructura que transporte esa información. En resumen: "Las propiedades sintácticas internas de las representaciones son, *ipso facto*, esenciales, y por tanto, no se ven afectadas por el contexto".⁷ Y, sin embargo, cada vez más se incluye el contexto como factor para el análisis de la sintomatología esquizofrénica, por ejemplo, y de sus correlatos cognitivos.²⁶

Existe aun un segundo problema aparentemente irresoluble para la TCM, y es el de la abducción. Se llama abducción a un modo de inferencia, distinto de la inducción y la deducción. Mientras la deducción va de lo general a lo particular y la inducción generaliza lo encontrado en un número suficiente de casos, la abducción debe encontrar lo que podríamos llamar la ley del caso; a partir de un particular, encontrar la ley que lo explica.

La dificultad que tiene la TCM se puede resumir así: la abducción hace uso de información contextual y de propiedades globales de los sistemas de creencias que, por definición, están ausentes de la estructura de las representaciones, en tanto esta, para ser estable y poder someterse a procesos guiados por reglas, es local y está unívocamente definida.⁷ En una situación comunicativa, por ejemplo, existe una cantidad notable de información significativa contextual implícita, que no viene expresada en las palabras (o en sus R2) y, sin embargo, sostiene todo el posible acuerdo y asegura la posibilidad de entenderse con alguien con respecto a algo. Sin embargo, esta información, que también se ha llamado subsignificante, no encuentra acomodo en las R2 correspondientes a las R1 de la situación comunicativa, porque si allí acabaran, descompondrían y recompondrían la estructura, y el carácter local y unívoco se malograría y, con él, las formas conocidas de la TCM.

Representación y ToM

En varios artículos de Leslie^{27,28} se hallan los tres usos distintos de "representación" y el paso de una acepción a otra sin especificar cómo y cuándo se emplea cada una: los niños tienen estados mentales (R1), traducidos en representaciones mentales (R2), que se corresponden con estados neurofisiológicos (R3).

Están presentes, también, las consabidas dificultades acarreadas hasta la psicología cognitiva desde la filosofía del lenguaje, esta vez desde Quine, del que Leslie toma las nociones de opacidad referencial, de ausencia de implicación lógica de valor de verdad o de pretensión de existencia del contenido expresado en las actitudes proposicionales y la metáfora del entrecomillado y desentrecomillado de este contenido, según corresponda a un enunciado acerca de estados mentales o a uno acerca de estados de cosas en el mundo. Un ejemplo de cómo Les-

lie intenta resolver las contradicciones expuestas antes, la tensión entre el carácter representacional, perspectivístico de la mente, y la objetividad que debe asegurar está en el plegado del significado sobre la referencia. En efecto, la noción de "representación primaria", aquella que mantiene con el mundo relaciones de referencia, existencia y verdad, intenta mantener separados significado y referencia, suponiendo un significado primero, el que entrega sin más la referencia objetiva. Ahora bien, que las R1 mantienen vínculos de referencia y verdad con el mundo externo es una proposición gramatical,³⁰ que dice sobre todo de las características del modelo y que ha sido ampliamente y suficientemente criticada por Putnam,^{29,31} atendiendo a los supuestos en los que se basan las teorías mentalistas del significado y de la referencia y oponiendo a estos diversas tesis en las que no podemos detenernos ahora.

¿Cómo se subvienen en los textos de Leslie, y de otros, las dificultades implícitas en el concepto de representación y las que se arrastran con los préstamos de la filosofía del lenguaje? Gracias a la circulación entre las distintas acepciones presentadas. Cuestionable como es considerar los estados mentales R1 del mundo externo, de sus propiedades primarias, físicas, y las representaciones computacionales R2 de los estados mentales, la evidencia de la proposición gramatical acerca de las R3 las alcanza mediante el nombre compartido, las dispensa de justificar sus acepciones computacional y cognitiva.

Conclusiones

Retomemos los distintos hallazgos expuestos hasta aquí. Por un lado, el concepto de representación (R1) que se emplea en los estudios sobre ToM obedece a las necesidades del modelo heurístico empleado: la filosofía analítica del lenguaje. La pareja primariedad-univocidad de las representaciones/estados mentales debe resolver el problema importado de la distinción entre sentido y referencia. Por otra parte, esta misma univocidad se precisa para que una TCM sea viable. Sin localidad semántica, invariabilidad de la estructura de la representación R2 y biunivocidad de las relaciones entre R1 y R2 no se sostiene ninguna TCM conocida, y ambas necesidades de univocidad se refuerzan mutuamente. Por otro lado, la TCM no puede explicar la abducción ni la contextualidad. Así, la formulación del déficit de la ToM en términos de TCM resiste estas contradicciones gracias al uso sistemáticamente ambiguo del concepto de representación, que además se beneficia de la proposición gramatical que afirma que los estados mentales (R1) tienen representaciones (R3) en el cerebro.

No debe extrañar que el uso fructífero de un término no conlleve su definición única o su empleo transparente. Fulford mostró cómo distintos síntomas psiquiátricos se emplean con notable congruencia a pesar de las dificultades que existen para dar de ellos una descripción definida.³² Del mismo modo, la identificación de esta capacidad singular, la ToM, puede entenderse, y así sucederá probablemente desde distintas teorías, que prescindan incluso del concepto "representación".³³

En el traspaso del déficit de ToM entre enfermedades distintas, los efectos de la ambigüedad sistemática han sido otros. Se ha establecido una especie de corredor de la univocidad que comunica, en apariencia, los síntomas psiquiátricos (R1), con sus representaciones computacionales (R2) y con sus localizaciones cerebrales (R3). Por ese corredor viaja la necesidad de una definición definida, ce-

rrada y completa que, nos tememos, se ha alcanzado a despecho de la naturaleza de los síntomas.

En otro lugar se demostró por extenso que la psicopatología precisa incluir material contextual,^{34,35} subsignificante,¹² en la definición e identificación del síntoma para adecuarse a la naturaleza de su objeto. Los procedimientos mediante los cuales la psicopatología da forma a la materia presintomática –esto es, la conducta y la experiencia del paciente– emplean necesariamente, aunque a veces, también, de manera inadvertida o poco controlada, este contenido contextual presente en cada caso y ausente de la definición del síntoma. Cuando se introduce un factor de restricción ajeno, como viene a ser la necesi-

dad implícita en la TCM de correlacionar biunívocamente el material preformalizado y la descripción definida del síntoma, la ganancia en fiabilidad y sencillez de manejo se acompaña de una creciente violencia ejercida sobre el fenómeno para encajarlo en un molde en el que no ha de haber. Cuesta entender que trastornos tan distintos como el síndrome de Asperger y la personalidad tipo límite compartan el mismo menoscabo fundamental. Más bien parece que, sometiendo un fenómeno molar a las restricciones del concepto de representación, tal y como han sido expuestas aquí, se le impone una forma que no le es propia, y se toman por analogías en la estructura lo que no son, probablemente, sino parecidos parciales.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siic.salud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

R1, representación; R2, estructuras que transportan información; R3, estados neurofisiológicos; TCM, teoría computacional de la mente; ToM, teoría de la mente (*theory of mind*).

Como citar este artículo

Rejón Altable C, López Santín JM. Del autismo al trastorno de personalidad límite. Teoría de la mente y concepto de representación. *Trabajos Distinguidos Psiquiatría* 3(2):4-7, Sep 2017.

How to cite this article

Rejón Altable C, López Santín JM. From autism to borderline personality disorder. Theory of mind and representation. *Trabajos Distinguidos Psiquiatría* 3(2): 4-7, Sep 2017.

Autoevaluación del artículo

La psicología cognitiva, sobre la base del modelo epistemológico elegido, hace uso del concepto de representación y sus limitaciones en el reconocimiento de síntomas y, concretamente, en la teoría de la mente.

El uso del término "representación" es:

A, Sistemáticamente ambiguo; B, Sistemáticamente unívoco; C, Internamente coherente; D, Ninguna de las respuestas anteriores.

Verifique su respuesta en www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/81335

Bibliografía

- Baron-Cohen S, Leslie A, Frith U. Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition* 21:37-46, 1985.
- Frith CD. *La esquizofrenia. Un enfoque neuropsicológico cognitivo*. Barcelona: Ariel; 1995.
- Ramos Gorostiza P, Villalba Yllán P. Autismo e intersubjetividad. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 26(5):279-287, 1998.
- Gayubo Moreo L, García Recio A, Virseda Antoranz A, Portela Vicente M. La interacción social en esquizofrenia y TGD: del autismo a la teoría de la mente. *Psiquiatría Biológica* 10(3):73-82, 2003.
- López Santín JM, Rejón Altable C. Origen y destino de la teoría de la mente: su afectación en trastornos distintos del espectro autista. *Psiquiatr Biol* 12:206-13, 2005.
- Bateman B, Fonagy P. *Psychotherapy for borderline personality disorder*. Oxford: OUP; 2004.
- Fodor J. La mente no funciona así. Alcance y límites de la psicología computacional. Barcelona: Siglo XXI; 2003.
- Zahavi D, Parnas J. Phenomenal consciousness and self-awareness: a phenomenological critique of representational theory. *JCS* 5(5-6):687-705, 1998.
- Stanghellini G. Disembodied spirits and deanimated bodies. *The Psychopathology of Common Sense*. Oxford: OUP; 2004.
- Searle JR. *Consciousness*. *Annu Rev Neurosci* 23:557-578, 2000.
- Hierro-Pescador J. *Filosofía de la mente y de la ciencia cognitiva*. Madrid: Akal 162-173, 2005.
- Rejón Altable C. Concepción de la psicopatología como lógica. Modos de configuración del signo psiquiátrico. Madrid: UAM; 2006 (TD).
- Brüne M, Brüne-Cohrs U. Theory of mind. Evolution, ontogeny, brain mechanisms and psychopathology. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 30(4):437-455, 2006.
- Whiten A, Perner J. Fundamental issues in the multidisciplinary study of mindreading. En: Whiten A (ed.). *Natural theories of mind. Evolution, development and simulation of everyday mindreading*. Oxford: Basil Blackwell; 1991. p. 1-16.
- Perner J. *Comprender la mente representacional*. Barcelona: Paidós; 1994.
- Frege G. Sobre sentido y referencia. En (m. a.). *Estudios sobre semántica*. Barcelona: Ariel; 1984. p. 51-86.
- Frege G. Consideraciones sobre sentido y referencia. En (m. a.). *Estudios sobre semántica*. Barcelona: Ariel; 1984. p. 89-101.
- Frege G. Función y concepto. En (m. a.). *Estudios sobre semántica*. Barcelona: Ariel; 1984. p. 18-47.
- Vázquez J. *Lenguaje, verdad y mundo. Modelo fenomenológico de análisis semántico*. Barcelona: Anthropos; 1986.
- Lafont C. *La razón como lenguaje*. Madrid: Visor; 1993.
- Quine WVO. *From a logical point of view*. Cambridge (Massachusetts): Harvard University Press; 1980.
- Husserl E. *Investigaciones lógicas*. Madrid: Alianza.
- Pitt D. Mental representation. En Zalta EN (ed.) *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*, Winter 2005. Disponible en: <http://plato.stanford.edu/archives/win2005/entries/mental-representation/>.
- Fodor JA. *Representations. Philosophical essays on the foundations of cognitive science*. Cambridge (Massachusetts): MIT; 1981.
- Fodor JA. A Theory of content. En (m. a.). *A theory of content and other essays*. Cambridge (Massachusetts): MIT; 1981. p. 51-36.
- Hemsley DR. The schizophrenic experience: taken out of context. *Schizophr Bull* 31(1):43-53, 2005.
- Leslie A. Pretense and representation: the origins of theory of mind. *Psychol Rev* 94:84-106, 1987.
- Leslie A. Pretense and representation revisited. En: Stein N, Bauer P, Rabinowitz M. *Representation, memory and development. Essays in honor of Jean Mandler*. Mahwah (New Jersey), London: Lawrence Erlbaum Associates; 2002. p. 103-114.
- Wittgenstein L. *Investigaciones filosóficas*. Barcelona: Crítica; 1988.
- Putnam H. *Representación y realidad. Un balance crítico del funcionalismo*. Barcelona: Gedisa; 2000 [Representation and reality. Cambridge (Massachusetts): MIT; 1991].
- Fulford KWM. Thought insertion and insight: disease and illness paradigms of psychotic disorders. En: Spitzer M, Uehlein F, Schwartz MA, Mundt C (eds.). *Phenomenology, language and schizophrenia*. New York-Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 1992. p. 355-371.
- Gallagher S. Understanding interpersonal problems in autism. *Interaction theory as an alternative to theory of mind*. *PPP* 11(3):199-217, 2004.
- Lantéri-Laura G. La sémiologie psychiatrique: histoire et structure. En: Fuentenebro F, Huertas r, Valiente C (eds.). *Historia de la psiquiatría en Europa. Temas y tendencias*. Madrid: Frena; 2003. p. 211-229.
- Lantéri-Laura G. *Recherches psychiatriques (III). Sur la sémiologie*. Chilly-Mazarin: Editions Sciences en Situation; 1994.

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

1 - Lurasidona en el Tratamiento de la Depresión Bipolar: Revisión Sistemática de Revisiones Sistemáticas

Formaro M, De Berardis D, de Bartolomeis A y colaboradores

Università Federico II, Nápoles; Hospital "G. Mazzini", Teramo, Italia y otros centros participantes

[Lurasidone in the Treatment of Bipolar Depression: Systematic Review of Systematic Reviews]

Biomed Research International 3084859:1-17, 2017

El tratamiento de los pacientes bipolares que cursan episodios depresivos es difícil. La lurasidona parece útil y bien tolerada como monoterapia en los pacientes con depresión bipolar, aunque se requieren estudios adicionales al respecto.

La depresión es el cuadro más frecuente en los pacientes con trastorno bipolar (TBP), aunque la manía es el cuadro característico utilizado para efectuar el diagnóstico. El tratamiento de los pacientes bipolares que cursan episodios depresivos no es simple. Se han realizado diferentes estudios al respecto, clínicos, aleatorizados y controlados, cuyo resultado más importante fue el riesgo de viraje maníaco ante el uso de antidepresivos. Si bien este hallazgo es tenido en cuenta, en la práctica clínica suele aplicarse la información obtenida de los pacientes con trastorno depresivo mayor unipolar, lo que constituye un error. La mayoría de los pacientes con depresión bipolar no responde en forma adecuada al tratamiento farmacológico. Además, el uso de antidepresivos clásicos conlleva riesgos, aun si se los combina con estabilizadores del estado de ánimo. En cambio, algunos antipsicóticos atípicos pueden ser de utilidad en presencia de depresión bipolar.

En la actualidad se cuenta con la aprobación para el uso combinado de olanzapina y fluoxetina, de quetiapina o de lurasidona para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar. En cuanto a la lurasidona, también está aprobada para el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia. En los pacientes con depresión aguda asociada con TBP tipo I se puede utilizar como monoterapia o en combinación con litio o valproato.

Diferentes autores evaluaron la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia potenciales del tratamiento complementario con lurasidona en pacientes ambulatorios con TBP resistente. Según lo hallado, la mejoría sintomática asociada con su administración se asemeja a la observada con el uso de quetiapina o de la combinación de fluoxetina y olanzapina. No obstante, la lurasidona se asoció con menor riesgo de aumento ponderal y fue más aceptable desde el punto

de vista metabólico, entre otras ventajas. Aun así, la generalización de estos resultados es cuestionable.

El presente estudio se llevó a cabo con el fin de evaluar la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas sobre el uso de lurasidona para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar. El objetivo fue clasificar y priorizar las revisiones con una calidad metodológica que permita obtener recomendaciones terapéuticas fiables e identificar los puntos para evaluar en estudios futuros sobre el tratamiento farmacológico de los pacientes adultos con depresión bipolar, en especial, respecto de la lurasidona.

Métodos

Las revisiones sistemáticas incluidas en el presente análisis se seleccionaron mediante una búsqueda en las bases de datos Medline, Embase, *The Cochrane Library* y Scopus, entre otras fuentes. Solo se incluyeron revisiones sistemáticas de estudios aleatorizados y controlados o de observación sobre el uso de lurasidona sola o en combinación con otros fármacos para la terapia aguda o de mantenimiento de los pacientes con TBP, sin importar la polaridad predominante del cuadro clínico.

La información de interés, extraída en forma independiente por 2 revisores, incluyó datos correspondientes a los autores, el año de publicación, el país de origen y los sesgos principales del estudio. La calidad metodológica y el riesgo de sesgos de las revisiones sistemáticas se evaluaron mediante *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews* (AMSTAR), diseñada para definir el objeto de investigación, los criterios de inclusión, el modo de extracción de la información, la fuente de información, las palabras clave, la calidad de las evaluaciones y conclusiones, la homogeneidad, los sesgos de publicación y la presencia de conflictos de interés, entre otros ítems. Los resultados de la aplicación de AMSTAR se combinaron con los de la *Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews* (RAMSTAR), con el fin de obtener datos cuantitativos y cualitativos, y asegurar la fiabilidad y la repetibilidad de los hallazgos.

Los parámetros principales considerados se relacionaron con las conclusiones y las recomendaciones sobre la eficacia y la tolerabilidad del tratamiento con lurasidona en pacientes con TBP elaboradas por los autores de cada revisión sistemática. Asimismo, se consideraron los puntos que requieren investigación adicional. No se tuvieron en cuenta los datos específicos sobre las intervenciones terapéuticas arrojados por cada estudio original.

Resultados

La mayoría de las revisiones sistemáticas incluidas tuvieron un nivel elevado de calidad. La cantidad promedio de estudios controlados y aleatorizados sobre el uso de lurasidona en pacientes adultos con TBP, adecuados para su inclusión en las revisiones sistemáticas, fue baja. Además, los estudios principales sobre el empleo de lurasidona sola o en combinación con otros fármacos fueron patrocinados.

La lurasidona es metabolizada por la isoenzima hepática 3A4 del sistema enzimático citocromo P450 (CYP3A4) y puede interactuar con otros fármacos a ese nivel. Una de sus ventajas es que se administra una vez por día; preferentemente, con las comidas. La dosis inicial recomendada para adultos con depresión bipolar que reciben monoterapia con lurasidona es de 20 mg/día y puede aumentarse hasta alcanzar 120 mg/día. En caso de esquizofrenia, la dosis es de 80 a 120 mg/día. La lurasidona es un antagonista completo de los receptores dopaminérgicos D2 y serotoninérgicos 5-HT_{2A}. Además, tiene afinidad por los receptores 5-HT₇, es agonista parcial 5-HT_{1A} y tiene baja a moderada afinidad por los receptores D3, sobre los cuales actúa como antagonista. De acuerdo con los estudios preclínicos, tiene efectos antipsicóticos, antimaníacos, antidepresivos y procognitivos. Debido a su acción sobre determinados receptores, tiene un perfil de tolerabilidad metabólica, cognitiva y motora más adecuado que otros antipsicóticos atípicos. La actividad antidepresiva temprana observada con su administración se correlacionó con la desinhibición del agonismo 5-HT_{1A} generada por la noradrenalina y con el antagonismo de los receptores alfa₁-noradrenérgicos y serotoninérgicos 5-HT_{2A}.

Los efectos adversos más frecuentes de la lurasidona son las náuseas, la acatisia, los síntomas extrapiramidales y la sedación. No se observaron efectos adversos graves sobre el perfil lipídico, glucídico ni electrocardiográfico. El fármaco provoca un nivel inferior de somnolencia en comparación con otros antipsicóticos atípicos. Si bien la *Food and Drug Administration* advirtió sobre un posible riesgo de muerte en los pacientes ancianos con demencia tratados con lurasidona, al igual que con el resto de los antipsicóticos, por tratarse de una advertencia de clase, no se cuenta con estudios sobre su uso en esta enfermedad.

Discusión

Las revisiones sistemáticas incluidas presentaron un nivel moderado a alto de calidad. De acuerdo con los resultados, hay coincidencia entre los estudios sobre la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de la lurasidona en pacientes con depresión aguda asociada con TBP tipo I. Esto es importante si se considera que la mayoría de los pacientes con ese trastorno requiere tratamiento crónico con buen perfil de tolerabilidad. En este sentido, la lurasidona fue más segura y mejor tolerada que otros fármacos, aunque se necesitan más estudios al respecto.

Es preciso efectuar estudios clínicos que evalúen las consecuencias de las características mixtas sobre los

resultados del tratamiento con lurasidona. Asimismo, se requiere información sobre el efecto del tratamiento en cuanto a las características psicóticas y la tendencia suicida. La investigación del cumplimiento del tratamiento debe ser a largo plazo e incluir diferentes patrones de dosificación.

Entre las limitaciones de los estudios, los autores destacaron que el patrocinio y los sesgos de publicación se asociaron con la escasez de trabajos con resultados negativos. Estos sesgos se suman a otros que limitan la generalización de los resultados. Además, la mayoría de los estudios se escribió en inglés y esto pudo generar un sesgo aún mayor, ya que el idioma favorece su publicación. Los estudios futuros deben incluir poblaciones representativas de pacientes con depresión asociada con TBP tipo I que incluyan características psicóticas. También, los pacientes se deben evaluar según la edad, el antecedente de depresión resistente o la presencia de características mixtas. De todos modos, puede indicarse la importancia de la eficacia de la lurasidona utilizada como monoterapia en los pacientes adultos con TBP, quienes suelen recibir tratamiento con múltiples fármacos, con la consiguiente afectación del cumplimiento terapéutico.

Conclusión

La lurasidona es un nuevo fármaco eficaz para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar. La posibilidad de administrarla como monoterapia, así como tratamiento adyuvante a litio o valproato, y su perfil metabólico favorable, indican la importancia de contar con más estudios controlados a largo plazo.

 Información adicional en www.sicsalud.com/dato/resiic.php/155765

2 - Tratamiento de la Disfunción del Sueño en la Enfermedad de Parkinson

Amara AW, Chahine LM, Videnovic A

University of Alabama at Birmingham, Birmingham; University of Pennsylvania, Filadelfia; Harvard Medical School, Boston, EE.UU.

[Treatment of Sleep Dysfunction in Parkinson's Disease]

Current Treatment Options in Neurology 19(7):1-16, Jul 2017

Con frecuencia, la enfermedad de Parkinson se asocia con trastornos del sueño y la vigilia. Estos cuadros tienen origen multifactorial y no son fáciles de tratar. De hecho, hasta el momento no se cuenta con información concluyente al respecto.

Los síntomas no motores prevalecen en los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP), como la disfunción del sueño, observada en hasta el 98% de los pacientes y caracterizada por la fragmentación del sueño, el insomnio, las parasomnias y la somnolencia diurna excesiva, entre otros cuadros. Como consecuencia de este trastorno se ve afectada la calidad de vida, el

aumento de la necesidad de cuidados y la incapacidad para realizar actividades determinadas en forma segura.

La aparición de disfunción del sueño en pacientes con EP es consecuencia de diferentes factores, como los síntomas motores y no motores y el tratamiento farmacológico. Además, la disfunción del sueño puede asociarse con síntomas psicóticos y alucinaciones. De hecho, la somnolencia diurna excesiva predice la aparición de trastornos neuropsiquiátricos graves, como la depresión y los síntomas psicóticos, en tanto que el trastorno conductual del sueño REM revela el deterioro cognitivo. A su vez, la disfunción cognitiva contribuye con los trastornos del sueño. Según los autores, es importante identificar los factores que contribuyen con la disfunción del sueño nocturno y diurno en pacientes con EP con el fin de optimizar el tratamiento.

La presente revisión se llevó a cabo con el objetivo de evaluar las estrategias terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas destinadas a mejorar el sueño y el estado de alerta en pacientes con EP.

Estrategias farmacológicas

El tratamiento con drogas dopaminérgicas influye sobre la regulación del ciclo sueño-vigilia. Es sabido que el aumento de la disponibilidad de dopamina favorece el estado de alerta; en consecuencia, la degeneración del sistema dopaminérgico puede estar involucrada en la somnolencia de los pacientes con EP. No obstante, la dopamina también puede desencadenar somnolencia. La estimulación de los receptores dopaminérgicos D1 promueve la vigilia, en tanto que el efecto de la estimulación de los receptores D2 y D3 depende de la dosis de las drogas. Además, la dopamina actúa en forma bidireccional sobre el sistema circadiano, lo cual influye sobre la homeostasis del sueño. De todos modos, los hallazgos obtenidos en los estudios acerca del efecto de las drogas dopaminérgicas sobre el sueño son contradictorios. Es posible sugerir que los agonistas dopaminérgicos son útiles en pacientes con EP y trastornos del sueño, aunque en algunos casos se observa el empeoramiento del sueño, que depende de la dosis.

Los hipnóticos no benzodiazepínicos, como el zolpidem, el zaleplón y la eszopiclona, no fueron evaluados en profundidad en pacientes con EP que presentan trastornos del sueño. Según los datos disponibles, la administración de eszopiclona mejora significativamente la cantidad de despertares y la calidad del sueño en pacientes con EP, aunque no aumenta el tiempo total de sueño. De todos modos, los hipnóticos no benzodiazepínicos deben emplearse durante períodos breves y combinados con otras estrategias terapéuticas. En cuanto a las benzodiazepinas, se recomienda evitar su empleo en pacientes ancianos, debido a que aumentan el riesgo de caídas y deterioro cognitivo. No obstante, debido a la escasez de estrategias terapéuticas alternativas y específicas, el uso de clonazepam es frecuente en pacientes con trastorno conductual del sueño REM, aunque tampoco existe información suficiente sobre

este tratamiento.

La estrategia terapéutica para los síntomas neuropsiquiátricos de los pacientes con EP y trastornos del sueño debe incluir psicofármacos de utilidad para mejorar ambos cuadros. Debe considerarse la posibilidad del empeoramiento de los trastornos del sueño como efecto adverso de la administración de psicofármacos. En general, los antipsicóticos empeoran los síntomas de la EP, aunque la quetiapina, la clozapina y la pimavanserina se utilizan con frecuencia en pacientes con la enfermedad debido a que la disponibilidad de alternativas terapéuticas es limitada. Una ventaja potencial de la quetiapina es su efecto sedativo, aunque la evaluación objetiva de los beneficios de la droga no arrojó resultados significativos. La clozapina es el antipsicótico con mayor nivel de eficacia en pacientes con EP y síntomas psicóticos; además, parece mejorar el sueño. Sin embargo, su perfil de efectos adversos limita la eficacia del tratamiento. De todos modos, en pacientes con EP que presentan síntomas psicóticos y trastornos del sueño graves puede considerarse el uso de clozapina. La pimavanserina es un agonista inverso de los receptores 5-HT_{2A} que resulta eficaz cuando se emplea como antipsicótico en pacientes con EP. La eficacia se observó en la evaluación del sueño mediante las *Scales for Outcomes in Parkinson's Disease (SCOPA-SLEEP)*. Dicho efecto no parece correlacionarse con el efecto de la droga sobre los síntomas psicóticos.

La información de los beneficios de los antidepresivos sobre los parámetros relacionados con el sueño en pacientes con EP es escasa. Es posible que la eficacia de ciertos antidepresivos se relacione con la sedación generada por las drogas o la mejoría del estado de ánimo o la ansiedad. Por ejemplo, tanto la venlafaxina como la nortriptilina mejoraron el sueño subjetivo en pacientes con EP, en tanto que la mirtazapina puede ser útil debido a su perfil sedativo, aunque la información sobre su uso en pacientes con EP es limitada. Tanto los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina pueden empeorar los síntomas en pacientes con síndrome de piernas inquietas o trastorno conductual del sueño REM. En estos casos es de utilidad la disminución de la dosis.

En cuanto al uso de drogas que promueven la vigilia, el metilfenidato disminuye la somnolencia subjetiva en pacientes con EP. Los resultados sobre el uso de modafinilo son heterogéneos, aunque puede indicarse que la droga mejora la somnolencia excesiva en pacientes con EP. La administración de cafeína se asoció con cierta tendencia de mejoría de la *Epworth Sleepiness Scale*. La selegilina disminuyó significativamente la somnolencia diurna excesiva, aunque el estudio disponible al respecto tuvo limitaciones. Finalmente, la atomoxetina parece mejorar el funcionamiento cognitivo y la somnolencia diurna. Las drogas mencionadas tienen un buen perfil de tolerabilidad, con lo cual puede considerarse su administración en pacientes con EP.

La melatonina ejerce efectos soporíferos y sincroniza

el sistema circadiano. Su empleo en pacientes con EP es relativamente frecuente, aunque no se cuenta con información suficiente acerca de su efecto a largo plazo; de todos modos, los resultados de los estudios a corto plazo son promisorios. Por ejemplo, se informó que la droga mejora significativamente la calidad del sueño y tiene un buen perfil de tolerabilidad, sin afectar el desempeño motor. También se halló una mejoría significativa de la duración del sueño nocturno, la somnolencia diurna y el sueño subjetivo. En pacientes con trastorno conductual del sueño REM, el uso de dosis suprafisiológicas de melatonina mejoró la conducta, aunque se desconoce el mecanismo de acción involucrado en la mejoría.

Estrategias no farmacológicas

El ejercicio mejora la calidad del sueño y los parámetros objetivos relacionados con este, evaluados mediante polisomnografía en pacientes ancianos. En un estudio realizado en adultos mayores, la realización de ejercicio en forma regular, como parte de una estrategia terapéutica multimodal, mejoró la calidad, la latencia y el tiempo total de sueño. También se informó que el ejercicio mejora la calidad subjetiva del sueño y el desempeño cotidiano en pacientes con EP. No se cuenta con estudios sobre los efectos objetivos del ejercicio en el sueño en pacientes con EP.

La terapia lumínica, la melatonina y el ejercicio físico son intervenciones que regulan el ritmo circadiano y se emplean en pacientes con trastornos psiquiátricos y del sueño. En pacientes con EP, la melatonina se utilizó principalmente en el insomnio y el trastorno conductual del sueño REM. La terapia lumínica resultó beneficiosa para mejorar la calidad del sueño y la vigilia en ancianos sanos o con demencia. En caso de EP, la terapia lumínica mejoró la latencia y la continuidad del sueño y el estado de ánimo. Otros autores hallaron beneficios de la terapia lumínica en términos de la función motora, la ansiedad y el estado de ánimo, así como una mejoría significativa del resultado de la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* y de la somnolencia diurna, entre otros parámetros. La terapia lumínica mejora el sueño, el estado de ánimo y la función motora y no motora en pacientes con EP.

La terapia cognitivo conductual (TCC) se empleó, con buenos resultados, para disminuir el nivel de insomnio mediante la modificación de los patrones disfuncionales de conducta. Como resultado, se observó la disminución de la latencia del sueño y del tiempo de vigilia luego del inicio del sueño. Dichos beneficios también se observaron en pacientes con comorbilidades psiquiátricas y físicas. En consecuencia, es necesario contar con estudios sobre los efectos de la TCC en pacientes con EP que presentan insomnio.

Conclusión

Frecuentemente, la EP se asocia con trastornos del sueño y la vigilia. Dichos cuadros tienen un origen multifactorial y no son fáciles de tratar. De hecho, hasta el momento no se cuenta con información

concluyente sobre el tratamiento de los pacientes con EP y trastornos del sueño. Los autores concluyen que es necesario contar con estudios clínicos que permitan optimizar los tratamientos existentes y crear nuevas estrategias terapéuticas.

Información adicional en
 www.sicisalud.com/dato/resiic.php/155999

3 - Fibromialgia: Tratamiento del Dolor en el Paciente Joven

Gmuca S, Sherry DD

Children's Hospital of Philadelphia, Filadelfia, EE.UU.

[*Fibromyalgia: Treating Pain in the Juvenile Patient*]

Pediatric Drugs 19(4):325-338, Ago 2017

Existen diferentes drogas para el tratamiento de los pacientes con síndrome de fibromialgia juvenil; no obstante, en la actualidad, la información disponible sobre su eficacia es limitada.

La prevalencia del síndrome de fibromialgia juvenil (SFJ) es elevada. Esta enfermedad se asocia con dolor crónico musculoesquelético no inflamatorio, aunque aún no se cuenta con criterios válidos, fundamentados y consensuados para diagnosticarla. Tampoco existe información suficiente sobre la epidemiología y la historia natural de la enfermedad. De acuerdo con la información incluida en diferentes estudios, existen varias estrategias farmacológicas y no farmacológicas que pueden utilizarse en pacientes con SFJ, aunque no se cuenta con revisiones actualizadas al respecto. La *Food and Drug Administration* de los EE.UU. no ha aprobado drogas para el tratamiento de los pacientes con SFJ.

La prevalencia de dolor crónico y generalizado en niños en edad escolar varía entre el 2% y 6%. El cuadro crónico y no inflamatorio tiene orígenes diversos y, en consecuencia, denominaciones variadas. Por ejemplo, el síndrome de dolor musculoesquelético amplificado se caracteriza por la amplificación sensorial central, periférica o ambas y puede asociarse con síntomas autonómicos, puntos sensibles o dolor generalizado, con múltiples síntomas asociados. En cuanto a la fibromialgia, los criterios diagnósticos elaborados por el *American College of Rheumatology* incluyen la presencia de una cantidad determinada de puntos sensibles, aunque con posterioridad se dio más importancia a la cantidad de regiones corporales afectadas por el dolor. Dichos criterios fueron elaborados para el diagnóstico de los pacientes adultos y, luego, validados en adolescentes. De todos modos, el SFJ es dinámico, con lo cual el cumplimiento de los criterios diagnósticos varía en un mismo individuo.

Debido a que el diagnóstico de fibromialgia no excluye la presencia de otras enfermedades más graves, un niño con SFJ puede presentar un cuadro inflamatorio de dolor crónico o déficit neurológico comórbido,

por lo que es importante efectuar un diagnóstico correcto. La prevalencia del SFJ es mayor en individuos caucásicos y de sexo femenino. Generalmente, el cuadro aparece a fines de la infancia o principios de la adolescencia, entre los 12 y 13 años. Con frecuencia, los pacientes presentan aumento progresivo del dolor, alodinia, disfunción, trastornos afectivos y síntomas de conversión. Si bien se desconoce la etiología de la enfermedad, generalmente se asocia con lesiones, otras enfermedades o malestar psicológico. También, parecen estar involucrados factores genéticos y hormonales en su aparición.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de actualizar la información sobre los tratamientos disponibles y los avances logrados hasta el momento en torno a la estrategia terapéutica para los pacientes con SFJ.

Tratamiento farmacológico

Hasta el momento no se cuenta con información suficiente sobre la terapia farmacológica de los pacientes con SFJ. Además, las drogas disponibles fueron aprobadas para pacientes adultos y no se cuenta con estudios suficientes y adecuados sobre su uso en niños.

En general, los niños con SFJ reciben drogas de venta libre, como analgésicos para administración oral o tópicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que no resultan eficaces en la mayoría de los casos. La falta de eficacia parece asociarse con la acción periférica de las drogas, ya que el SFJ se relaciona con dolor de origen central. No se cuenta con estudios sobre los efectos de los salicilatos y otros AINE en pacientes con fibromialgia. Según los datos disponibles, la ausencia de respuesta al tratamiento con antiinflamatorios es útil para efectuar el diagnóstico. En coincidencia, en un estudio se informó respuesta superior a la amitriptilina en comparación con el naproxeno, en tanto que la combinación de ambas drogas no tuvo efecto sinérgico. Asimismo, la prednisona no resultó eficaz en pacientes adultos con fibromialgia.

En cuanto a los anticonvulsivos, los gabapentinoides gabapentín y pregabalina se emplean habitualmente en pacientes con dolor crónico. Ambos se unen a la subunidad $\alpha_2\delta$ de los canales de calcio dependientes del voltaje ubicados en el sistema nervioso central. No obstante, solo la pregabalina está aprobada y se recomienda para el tratamiento de los pacientes adultos con fibromialgia. Según lo observado en adolescentes con SFJ, la administración de pregabalina no se asoció con mejoría estadísticamente significativa en comparación con el placebo. No obstante, el nivel de dolor disminuyó entre los pacientes que recibieron la droga. La incidencia de náuseas y fatiga asociada con el uso de pregabalina fue mayor en comparación con lo observado al administrar la droga en pacientes adultos. No existen estudios sobre el uso de gabapentín en adolescentes, aunque en adultos con fibromialgia se observó un resultado satisfactorio. Finalmente, el uso de gabapentín de

liberación prolongada en pacientes adultos con fibromialgia fue de utilidad, aunque existen cuestiones metodológicas que limitan la fiabilidad de dicho hallazgo. Es necesario contar con estudios al respecto efectuados en pacientes con SFJ.

El uso de duloxetina y milnaciprán está aprobado para el tratamiento de los pacientes adultos con fibromialgia. No obstante, su administración genera beneficios mínimos y efectos adversos considerables, lo cual limita el uso en la población pediátrica. De todos modos, en otro estudio abierto, efectuado en pacientes de 13 a 17 años con SFJ, se evaluó el uso de milnaciprán y los resultados fueron positivos en términos de disminución del dolor y mejoría de la calidad de vida. El uso de fluoxetina también fue evaluado en un estudio abierto realizado en pacientes con SFJ, aunque la mayoría de los pacientes no toleraron dosis elevadas de la droga. Esto parece indicar el aumento de la sensibilidad ante la aparición de eventos adversos en la población pediátrica. Con respecto a los antidepresivos tricíclicos, su empleo es frecuente en pacientes con fibromialgia. La amitriptilina es una de las drogas más utilizadas, aunque no existen estudios suficientes sobre su utilidad en pacientes adultos. En caso de SFJ, el uso de antidepresivos también es útil en presencia de comorbilidades psiquiátricas, como la ansiedad o la depresión. Es importante considerar el riesgo de tendencia suicida asociado con el uso de antidepresivos en individuos jóvenes.

Los opioides se emplean para aliviar el dolor, pero no son eficaces en pacientes con fibromialgia, debido a que no actúan sobre los procesos fisiopatológicos involucrados en la enfermedad. Además, la *American Pain Society* recomienda utilizarlos únicamente ante la ausencia de eficacia de otras opciones terapéuticas, aunque en la actualidad no se incluyen entre las drogas autorizadas. De todos modos, aproximadamente el 30% de los adultos con fibromialgia recibe opioides. Debe considerarse que estas drogas pueden empeorar los síntomas y generar depresión, entre otros efectos adversos. Si bien la información sobre el uso de opioides en pacientes con SFJ es muy escasa, la prescripción es elevada y tiene consecuencias negativas significativas, incluida la intoxicación, con el riesgo consiguiente de muerte accidental. Por lo tanto, no se recomienda el uso de opioides en pacientes con SFJ.

La naltrexona es un antagonista opioide empleado en pacientes que consumen alcohol y opioides. En sujetos con fibromialgia, el uso de naltrexona en dosis bajas puede disminuir el dolor y mejorar el estado de ánimo. De todos modos, es necesario contar con estudios que permitan demostrar la utilidad del tratamiento con dosis bajas de naltrexona en pacientes con fibromialgia. Hasta el momento, no existen ensayos sobre el uso de la droga en pacientes con SFJ.

La ciclobenzaprina es utilizada como miorrelajante y se recomienda para el tratamiento de los pacientes adultos con fibromialgia. La droga mejoró el dolor y el sueño, aunque es necesario contar con estudios adicionales con el fin de recomendar su uso en

presencia de SFJ.

Tratamiento no farmacológico

El tratamiento de los pacientes con SFJ debe ser conservador e incluir el uso de estrategias no farmacológicas. El uso de estrategias terapéuticas complementarias, como hierbas, lociones, complejos multivitamínicos y enfoques nutricionales, generalmente tiene lugar sin indicación médica, con el fin de aliviar el dolor, el estrés y la afectación psicológica. Entre las estrategias nutricionales evaluadas se incluye la terapia de reemplazo con vitamina D o la dieta sin gluten. Debe considerarse que existe una prevalencia elevada de celiaquía y sensibilidad al gluten no celíaca en pacientes con fibromialgia. De todos modos, el cumplimiento de una dieta sin gluten puede ser difícil y afectar la calidad de vida de los pacientes. Además, es necesario contar con estudios controlados sobre la utilidad de estas estrategias en pacientes con SFJ, ya que hasta el momento los resultados disponibles no son concluyentes.

Otras intervenciones complementarias incluyen la disminución del estrés mediante la práctica de yoga, taichi o terapia de conciencia plena. Estas prácticas pueden mejorar el funcionamiento físico, aunque se necesita contar con estudios sobre su utilidad en pacientes con SFJ. De todos modos, no existen daños potenciales ante la aplicación de estas terapias. La acupuntura no se recomienda en pacientes con SFJ, ya que puede aumentar el nivel de dolor. En cuanto a la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, es necesario definir el modo de aplicación, con el fin de prevenir la tolerancia y conocer la eficacia en pacientes con SFJ. La higiene del sueño es importante como parte del tratamiento en esta población, ya que la calidad subjetiva del sueño puede influir sobre la evolución a largo plazo.

La terapia cognitivo conductual (TCC) es una modalidad fundamentada y eficaz para los pacientes con SFJ. La participación de los padres en el tratamiento resulta beneficiosa para aumentar el apoyo del paciente y completar el tratamiento. La TCC ayuda a los pacientes a afrontar el dolor y disminuir la discapacidad generada por este; es decir, los mecanismos de mala adaptación son reemplazados por estrategias más eficaces para convivir con el dolor. La actividad física y la terapia ocupacional también son componentes clave del tratamiento de los pacientes con fibromialgia. Es decir, se recomienda aplicar una estrategia multidisciplinaria que incluya el tratamiento farmacológico, la TCC y la actividad física, entre otras estrategias. Es necesario contar con estudios sobre la eficacia a largo plazo de esta estrategia.

Conclusión

Existen diferentes drogas para el tratamiento de los pacientes con SFJ. No obstante, la información disponible sobre su eficacia es limitada en la actualidad. Se recomienda aplicar una estrategia multidisciplinaria que incluya asesoramiento psicológico, actividad

física y tratamientos farmacológicos, aunque estos últimos son discutidos. Debido a la variedad de síntomas que un niño con SFJ puede presentar, el tratamiento sintomático e individualizado puede resultar beneficioso. La administración de múltiples fármacos es innecesaria y un riesgo potencial para los pacientes con SFJ, porque puede generar interacciones farmacológicas con consecuencias potencialmente graves. Es necesario contar con estudios adicionales sobre la estrategia terapéutica para los pacientes con SFJ.

Información adicional en
 www.siicsalud.com/dato/resic.php/156001

4 - Actualización de las Recomendaciones Farmacoterapéuticas para el Tratamiento del Síndrome de Fibromialgia

Kia S, Choy E

Neath Port Talbot Hospital, Port Talbot; Cardiff University, Cardiff, Reino Unido

[Update on Treatment Guideline in Fibromyalgia Syndrome with Focus on Pharmacology]

BioMedicine 5(2), May 2017

En la actualidad no existe un tratamiento definitivo para los pacientes con fibromialgia; por el contrario, las recomendaciones son contradictorias. No obstante, puede indicarse la importancia de la aplicación de estrategias no farmacológicas.

Los pacientes con fibromialgia presentan dolor generalizado, fatiga, trastornos del sueño y cognitivos y ansiedad de etiología desconocida. Esta enfermedad es crónica y tiene un origen multifactorial, que incluye factores genéticos, neurológicos, inmunológicos y psicológicos. Si bien se desconoce la fisiopatología de la enfermedad, es sabido que se asocia con trastornos del procesamiento del dolor, el sueño, la regulación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal y el sistema autonómico.

Hasta el momento no existen pruebas objetivas para el diagnóstico de la fibromialgia, sino que, en general, el diagnóstico se realiza por descarte; en consecuencia, el tratamiento es complejo e inespecífico. El *American College of Rheumatologist* elaboró en 1990 los primeros criterios diagnósticos de acuerdo con la presencia de al menos 11 puntos sensibles predefinidos; luego, estos criterios fueron actualizados y se tuvo en cuenta el dolor generalizado y la gravedad de los trastornos del sueño, cognitivos y de la fatiga, entre otros síntomas.

En la actualidad, no existe un tratamiento definitivo para los pacientes con fibromialgia: por el contrario, las recomendaciones son contradictorias. Recientemente, se llevó a cabo la actualización de las recomendaciones publicadas por la *European League Against Rheumatism* (EULAR); en estas se prestó atención creciente a las estrategias no farmacológicas, como la terapia cognitivo conductual, el ejercicio, la hidroterapia y la acupuntura. De todos modos, la farmacoterapia es la opción principal e incluye el uso de

analgésicos, antidepresivos y anticonvulsivos, entre otras drogas, aunque no hay datos que permitan indicar la superioridad de una opción en comparación con otra.

El presente estudio de revisión se llevó a cabo con el objetivo de evaluar las recomendaciones más recientes para el tratamiento de los pacientes con fibromialgia. Los autores prestaron especial atención a las estrategias farmacológicas.

Recomendaciones vigentes

Las recomendaciones EULAR 2016 fueron elaboradas por representantes de 12 países europeos, incluidos profesionales y pacientes, sobre la base de diferentes revisiones sistemáticas. Los autores aplicaron el *Grading Recommendations Assessment, Development, and Evaluation System* (GRADE) y, principalmente, tuvieron en cuenta los efectos deseados e indeseados del tratamiento para, luego, elaborar un consenso. El ejercicio físico tuvo el nivel más elevado de recomendación, a diferencia de las normas anteriores, en las cuales se incluyó la administración de drogas como eje central del tratamiento. La estrategia terapéutica inicial debe incluir la educación del paciente y la aplicación de estrategias no farmacológicas. En ausencia de respuesta se agrega el tratamiento farmacológico.

En las recomendaciones elaboradas en 2012 por el *Canadian Fibromyalgia Guideline Committee* se enfatizó en el tratamiento ambulatorio y en la participación del paciente en términos de educación y tratamiento personal de los síntomas. La terapia farmacológica se consideró de eficacia moderada, en tanto que el pilar terapéutico fue la actividad física. La *Association of the Scientific Medical Societies* (AWMF) de Alemania también elaboró recomendaciones acordes con la eficacia y los riesgos del tratamiento y la preferencia de los pacientes. En este caso, se destacó la importancia de la eficacia y los riesgos de cada intervención, la preferencia de los pacientes y la aplicabilidad del tratamiento. Se prioriza la actividad física y el tratamiento farmacológico continuo solo se recomienda en pacientes con beneficios duraderos.

Tratamiento farmacológico

La amitriptilina es un antidepresivo tricíclico empleado para el tratamiento de los pacientes con fibromialgia. La AWMF recomienda su administración en dosis de 10 a 50 mg/día, en tanto que la EULAR sugiere su uso en dosis bajas. En las normas canadienses se hace referencia al uso de antidepresivos en general, mientras que otros autores concluyeron que la administración de 25 mg/día de amitriptilina mejora el dolor, el sueño y la fatiga en pacientes con fibromialgia, en tanto que no existe información sobre la eficacia del tratamiento con dosis mayores.

La pregabalina y el gabapentín tienen eficacia analgésica asociada con la unión a los canales de calcio dependientes del voltaje de ubicación central. De acuerdo con la información disponible, la pregabalina

es eficaz en pacientes con fibromialgia, aunque las recomendaciones vigentes sobre el uso de ambas drogas son variables. La *Canadian Pain Society* (CPS) recomienda el uso de anticonvulsivos, en tanto que la AWMF sugiere emplear pregabalina de no ser posible el uso de amitriptilina, mientras que la EULAR solo aprueba su empleo en el campo de la investigación. Las limitaciones del tratamiento con pregabalina y gabapentín se relacionan con el perfil de eventos adversos, como los mareos, la somnolencia, el aumento ponderal y la afectación cognitiva.

Tanto la serotonina como la noradrenalina están involucradas en el procesamiento descendente inhibitorio del dolor y en la fisiopatología de la fibromialgia, así como en la aparición de depresión y ansiedad. De acuerdo con lo recomendado por la AWMF, la CPS y la EULAR, los pacientes con fibromialgia en comorbilidad con depresión pueden recibir duloxetina en dosis de 60 mg/día. La EULAR también sugiere el uso de milnaciprán, en tanto que la AWMF no lo indica debido a la escasez de información al respecto. Tampoco existen datos que permitan la administración de otras drogas con este mecanismo de acción.

La EULAR no recomienda el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, en tanto que las normas canadienses y de la AWMF incluyen estas drogas para el tratamiento de los pacientes con fibromialgia. Según se informó, la fluoxetina en dosis de 20 a 40 mg/día y la paroxetina en dosis de 20 a 40 mg/día pueden emplearse durante un tiempo limitado en pacientes con trastornos depresivos o de ansiedad en comorbilidad con la fibromialgia.

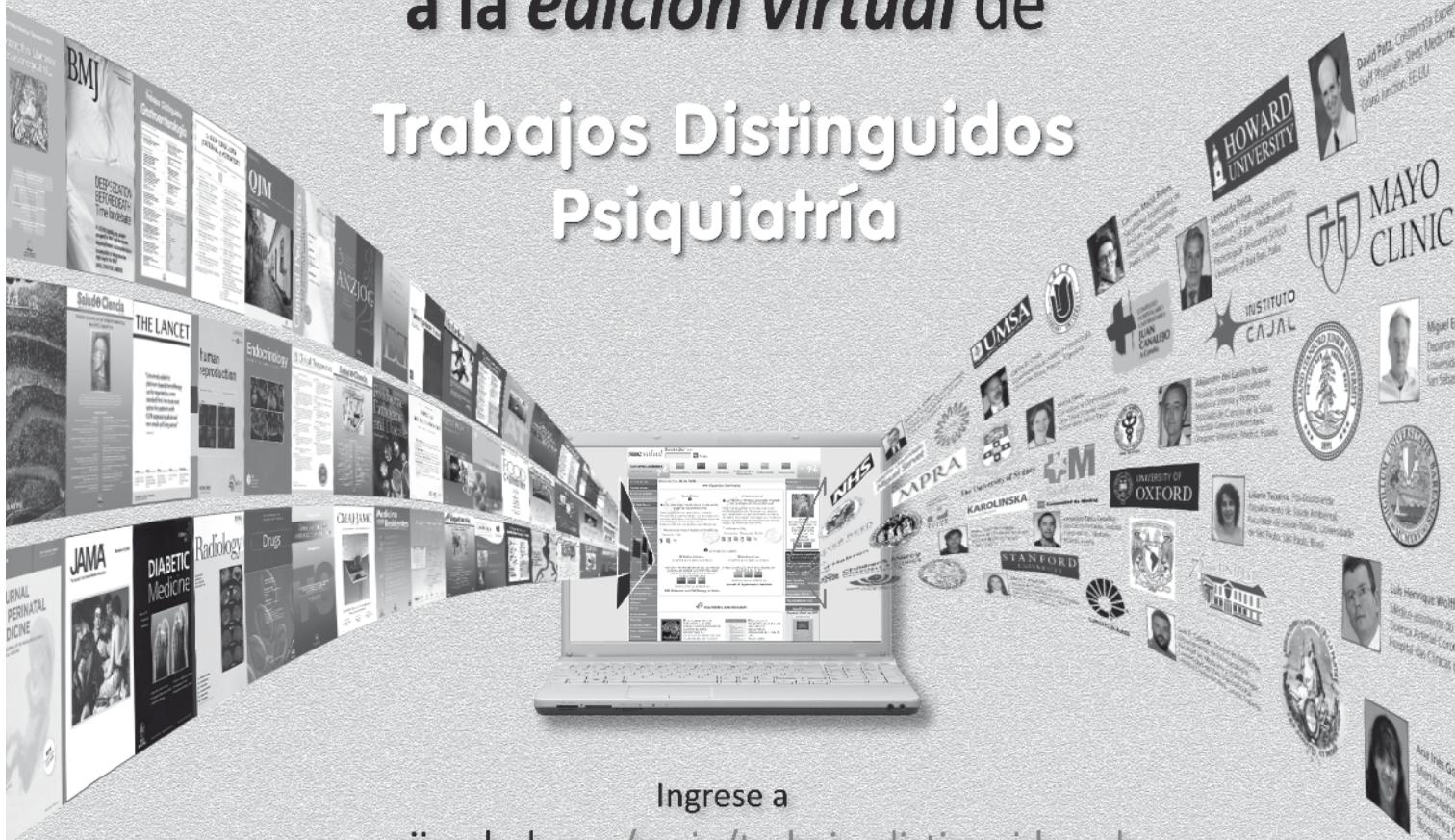
El uso de opioides no es aconsejado para el tratamiento de los pacientes con fibromialgia. No obstante, la EULAR y la CPS recomiendan el empleo de tramadol, en tanto que la AWMF no realizó norma alguna debido a la falta de información al respecto. La ciclobenzaprina es un miorrelajante de acción central recomendado por la EULAR para los pacientes con fibromialgia, en tanto que la AWMF no efectuó dicha sugerencia debido a la ausencia de información y los efectos adversos potenciales del fármaco. En cuanto a los cannabinoides, las normas canadienses los incluyen entre las opciones para el tratamiento de los pacientes con fibromialgia, especialmente en presencia de trastornos del sueño, en tanto que la AWMF y la EULAR no señalan esta recomendación. Finalmente, la EULAR y la AWMF no indican antiinflamatorios no esteroides (AINE) en los pacientes con fibromialgia. En cambio, la CPS recomienda el uso de dosis bajas de AINE, por períodos breves, en pacientes con comorbilidades, como la artrosis.

Discusión y conclusión

Las recomendaciones vigentes para el tratamiento de los pacientes con fibromialgia son heterogéneas. Principalmente, esto se debe a la falta de estudios de calidad apropiada, aunque también puede relacionarse con el perfil de los individuos que

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de
Trabajos Distinguidos
Psiquiatría



Ingresa a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

Actualícese en castellano,
con artículos originales
e informes seleccionados por expertos
provistos por las mejores fuentes internacionales.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

elaboraron las recomendaciones, así como con la información considerada. También debe tenerse en cuenta la variabilidad de las drogas autorizadas para el tratamiento de los pacientes con fibromialgia según el país en cuestión.

Un hallazgo a destacar es la recomendación de los tratamientos no farmacológicos, como el ejercicio en presencia de fibromialgia, posiblemente debido a los beneficios que brinda y a la falta de efectos adversos graves. De todos modos, no puede ignorarse el papel de los tratamientos farmacológicos, en especial en pacientes con comorbilidades como la depresión. Si bien las recomendaciones no incluyeron información sobre el tratamiento según el tipo de síntoma considerado, los datos obtenidos resultan útiles para los profesionales que deben aplicar una estrategia terapéutica individualizada. En este sentido, se enfatiza la importancia de adaptar el tratamiento a las necesidades de cada paciente.

La EULAR recomienda el uso de duloxetina, pregabalina o tramadol en combinación con paracetamol en pacientes con fibromialgia y dolor grave, y de amitriptilina, ciclobenzaprina o pregabalina en aquellos con trastornos del sueño; en cambio, las normas canadienses incluyeron indicaciones generales sobre el uso de grupos de drogas y no evaluaron los fármacos en forma específica. En este caso, los antidepresivos y los anticonvulsivos se incluyen en el primer nivel de fundamentación, pero no se brinda información sobre la elección de la droga, la dosis óptima y la duración del tratamiento. La AWMF recomienda el uso de amitriptilina como droga de primera línea, en tanto que la duloxetina se indica en pacientes que no toleran la amitriptilina y presentan comorbilidad con depresión. Además, la AWMF incluye la duración mínima del tratamiento, de 6 meses, lo cual coincide con la duración del estudio más prolongado al respecto. Otras recomendaciones destacables de la CPS incluyen el tratamiento de los pacientes con fibromialgia en el nivel de atención primaria y el uso combinado de estrategias farmacológicas y no farmacológicas.

Si bien se incrementó la comprensión de la fisiopatología de la fibromialgia, el tratamiento farmacológico de los pacientes que presentan la enfermedad es complejo y no cuenta con fundamentos apropiados. Puede indicarse la importancia de la individualización del tratamiento y del uso de estrategias no farmacológicas como pilar terapéutico. El uso de fármacos debe ser complementario, adecuarse a los síntomas específicos e interrumpirse en ausencia de beneficios. Con frecuencia, en la práctica clínica se observa el uso de tratamientos combinados en esta población, aunque no existe información que avale esta práctica. En consecuencia, es necesario contar con estudios adicionales al respecto.

5 - Consideraciones Psicológicas sobre la Evaluación y el Tratamiento del Dolor en Neurorehabilitación y Factores Psicológicos Predictivos de Respuesta Terapéutica: Fundamentos y Recomendaciones de la *Italian Consensus Conference on Pain in Neurorehabilitation*

Castelnuovo G, Giusti EM, Tamburin S y colaboradores

Catholic University of Milan, Milán; University of Verona, Verona, Italia y otros centros participantes

[*Psychological Considerations in the Assessment and Treatment of Pain in Neurorehabilitation and Psychological Factors Predictive of Therapeutic Response: Evidence and Recommendations from the Italian Consensus Conference on Pain in Neurorehabilitation*]

Frontiers in Psychology 7:468, Abr 2016

Existen diferentes factores psicológicos asociados con el dolor de origen neurológico que deben considerarse para aplicar una estrategia terapéutica eficaz y predecir la respuesta a los esquemas de neurorehabilitación.

El conocimiento de los factores psicológicos asociados con el dolor es fundamental para aplicar un tratamiento adecuado. Aunque existen variables psicológicas relacionadas con determinados trastornos, cada uno también se caracteriza por perfiles psicológicos definidos. La ansiedad, la depresión y los síntomas cognitivos se observan en presencia de enfermedades relacionadas con el dolor neuropático y nociceptivo. Sin embargo, estas enfermedades difieren al evaluar la respuesta de los pacientes y las representaciones relacionadas con la enfermedad. Las variables psicológicas pueden favorecer o afectar la respuesta al tratamiento analgésico y, por lo tanto, influyen de manera directa sobre este. En este sentido, los cambios en el estado de ánimo también son importantes.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de definir los factores psicológicos asociados con el dolor secundario a enfermedades neurológicas y evaluar la influencia de estos sobre los resultados de la neurorehabilitación.

Pacientes y métodos

La *Italian Consensus Conference on Pain in Neurorehabilitation* se creó con el fin de actualizar las recomendaciones para el tratamiento del dolor en neurorehabilitación. Los expertos efectuaron una búsqueda sistemática de información sobre la aparición, el mantenimiento y la resolución del dolor y la experiencia del paciente relacionada con la enfermedad subyacente. En la primera etapa de estudio se evaluaron los aspectos psicológicos asociados con el dolor, en tanto que en la segunda etapa se consideraron los factores psicológicos relacionados con la respuesta al tratamiento. Los autores efectuaron una búsqueda de información en la base de datos PubMed, que resultó en la inclusión de 189 y 159 artículos para efectuar la primera y la segunda parte del estudio, respectivamente.

Resultados

Existen diferentes factores psicológicos involucrados en la aparición de psicopatologías. La depresión es un factor destacado en numerosos estudios, que se correlaciona con el dolor, aunque no resulta simple definir la dirección de dicha asociación. En otros casos, la depresión puede predecir la aparición secundaria de dolor. Por ejemplo, la depresión predice la aparición de dolor en pacientes con cuadros como la esclerosis múltiple o la enfermedad de Parkinson. Asimismo, se informó una correlación entre el dolor y la depresión en pacientes con traumatismo cerebral, síndrome de dolor regional complejo, lesión de la médula espinal, neuropatía diabética periférica y fibromialgia, entre otros cuadros. La presencia de componentes neuropáticos del dolor se correlaciona con depresión y ansiedad, en tanto que en pacientes con enfermedades complejas se observa una comorbilidad elevada con la depresión mayor.

Tanto la ansiedad como la alexitimia se asocian frecuentemente con la depresión e influyen sobre la intensidad del dolor percibido, tanto en aspectos afectivos como sensoriales. En cuanto a la ansiedad, la comorbilidad con el dolor crónico y su intensidad es elevada. Según los datos disponibles, la ansiedad se exagera ante la aparición de cefaleas en pacientes que tuvieron un traumatismo cerebral, predice la aparición de dolor musculoesquelético crónico luego de un traumatismo y se correlaciona con la intensidad y la frecuencia de las cefaleas, entre otros hallazgos.

Existen diferentes creencias asociadas con el dolor en pacientes que requieren neurorrehabilitación. El pensamiento catastrófico generalmente predice la aparición de dolor en pacientes con enfermedades crónicas. Su presencia se observó en casos de parálisis cerebral, dolor lumbar, esclerosis múltiple o migraña, entre otros cuadros. Otras variables cognitivas o estrategias mal adaptativas de afrontamiento también se observan en pacientes con dolor asociado con enfermedades neurológicas; por ejemplo, la autoeficacia se correlaciona con la presencia de dolor en pacientes con accidente cerebrovascular y media el efecto del dolor sobre la depresión en pacientes con daño medular. En cuanto a las estrategias de afrontamiento, la evitación del movimiento en la zona de dolor y la tendencia a ejercitar en forma excesiva se asocian con una adaptación deficiente a la enfermedad.

Las funciones cognitivas se asocian en forma bidireccional con el dolor. Esto se verificó en diferentes estudios en pacientes con dolor crónico, que presentan una disminución del puntaje correspondiente a las habilidades relacionadas con el aprendizaje y la atención, el tiempo de reacción, la memoria y las funciones ejecutivas, entre otros factores. No obstante, existen diferencias entre las enfermedades. Además, aún no quedan claros los factores que relacionan el dolor con el deterioro cognitivo o las características de la asociación causal. Según algunos autores, la obtención de puntajes bajos ante la evaluación de las habilidades cognitivas constituye un factor de riesgo para la aparición de dolor posquirúrgico.

Además de los factores asociados con el dolor en la mayoría de las enfermedades, existen variables que permiten distinguir estos trastornos entre sí. Según las variables psicológicas consideradas, puede identificarse el dolor musculoesquelético crónico, las cefaleas, el dolor neuropático y las discapacidades asociadas con dolor. En general, las enfermedades musculoesqueléticas que cursan con dolor crónico se asocian con niveles elevados de depresión y evitación. La fibromialgia tiene características particulares, ya que se relaciona con un nivel aún mayor de depresión y el dolor. Según lo informado en diferentes estudios, los pacientes con dolor crónico de origen musculoesquelético presentan una frecuencia elevada de abuso sexual, emocional y físico y de síntomas postraumáticos. No obstante, el antecedente de abuso no disminuye la probabilidad de eficacia de la psicoterapia. Debido a que el perfil de los pacientes con dolor musculoesquelético crónico es muy heterogéneo, la evaluación individualizada es fundamental.

En la actualidad se investiga la clasificación de los pacientes según las características psicológicas y el riesgo de cronificación del dolor. En este sentido, se destaca que los factores psicológicos asociados con la migraña y la cefalea tensional son diferentes frente a los vinculados con otros trastornos, debido a las características de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes. Tanto la percepción de falta de control del dolor como los niveles elevados de ansiedad, depresión y pensamientos catastróficos se asocian con la cronificación de las crisis; en cambio, las estrategias disfuncionales de afrontamiento no se relacionan con el empeoramiento del cuadro clínico.

En pacientes con enfermedades asociadas con dolor neuropático se observa malestar relacionado con la intensidad del dolor y la presencia de alodinia. En estos casos, la evitación se asocia con el miedo al dolor y la percepción de determinadas actividades como peligrosas; también, genera disfunción social. Estas cuestiones deben ser evaluadas en el contexto terapéutico. Otras enfermedades que generan discapacidad, como la esclerosis lateral amiotrófica, también se asocian con dolor de difícil tratamiento, que coexiste con otros síntomas, como la depresión, con la consiguiente afectación de la calidad de vida de los pacientes. Las variables psicosociales, especialmente el pensamiento catastrófico relacionado con el dolor, pueden tener efectos sobre el funcionamiento y la intensidad del dolor percibido. El apoyo social percibido y las estrategias de afrontamiento también influyen sobre la experiencia del dolor y la respuesta al tratamiento aplicado.

Las características subjetivas median la eficacia de la farmacoterapia, la psicoterapia y el tratamiento quirúrgico. Los factores predictores psicológicos pueden ser emocionales, como la ansiedad y la depresión, y cognitivos, como el pensamiento catastrófico. Es sabido que la depresión y la ansiedad influyen sobre los resultados del tratamiento en pacientes con dolor crónico; asimismo, los factores cognitivos, como el

pensamiento catastrófico, la flexibilidad cognitiva y la autoeficacia, también cumple un efecto sobre los resultados del tratamiento. De todos modos, los resultados obtenidos en los diferentes estudios son heterogéneos y no siempre se constata la asociación entre estos factores y la evolución clínica de los pacientes. Además, no puede excluirse un sesgo de publicación. Si bien en diferentes estudios se demostró que la existencia de enfermedades previas al inicio de un tratamiento puede influir sobre los resultados, no es posible asumir la asociación causal entre las variables.

Aunque, en general, se indica que los cambios del nivel de dolor, pensamiento catastrófico, ansiedad y desesperanza en pacientes con dolor se relacionan con los resultados del tratamiento, no queda clara su influencia concreta sobre estos resultados. Tampoco es claro si la modificación de los factores cognitivos mejora la evolución de los pacientes. En estudios recientes se evaluó el uso de realidad virtual con el fin de analizar la importancia de los factores psicológicos en términos de distracción analgésica. Como resultado, se observó que el sentido de presencia influye sobre la eficacia de la realidad virtual como herramienta de distracción, en tanto que la ansiedad y las emociones positivas parecen afectar en forma directa la experiencia de dolor.

A la hora de evaluar los factores que influyen sobre los resultados terapéuticos en pacientes con dolor, es necesario incluir el papel de los profesionales de la salud, su capacidad de escucha y habilidades de comunicación. Estos aspectos son fundamentales para maximizar el cumplimiento terapéutico y la alianza con el paciente. Además, el contexto en el cual vive el paciente, sus características sociales y laborales y el apoyo percibido y recibido por parte de la familia son cuestiones importantes a analizar. Es necesario contar con estudios adicionales que obtengan conclusiones concretas sobre el papel de los factores mencionados y se identifiquen las variables que deben ser contraindicaciones ante la aplicación de tratamientos específicos. Como se destacó, el objetivo del tratamiento de los pacientes con enfermedades asociadas con dolor debe residir en abordarlos en su contexto de relaciones sociales. Por el contrario, no se recomienda aplicar un tratamiento exclusivamente sintomático; es decir, cada factor debe evaluarse en el contexto de su interacción con el entorno en el que vive el paciente.

La respuesta de los cuidadores en presencia de ansiedad puede estar influenciada en forma significativa por la ansiedad y la depresión. Como se mencionó en otros estudios, la enfermedad puede resultar especialmente estresante debido a que el paciente debe afrontar dificultades propias en el contexto terapéutico. En consecuencia, las intervenciones educativas son fundamentales, dado que incluyen el aporte de información sobre las características de las enfermedades y las opciones terapéuticas disponibles. Asimismo, brindan información detallada sobre los efectos positivos potenciales de las variables relacionadas con la conducta del paciente y el funcionamiento familiar.

Conclusión

La aplicación de un tratamiento eficaz en pacientes que presentan dolor asociado con diversas enfermedades y requieren rehabilitación incluye la consideración de factores psicológicos específicos e inespecíficos. Estos factores se relacionan con las diferentes enfermedades e incluyen variables asociadas con el entorno y la relación del paciente con sus familiares y cuidadores.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/153601

6 - Esquizofrenia y Reelina: Modelo Elaborado sobre la Base del Estrés Prenatal para el Estudio de la Epigenética, la Maduración Cerebral y la Conducta

Negrón-Oyarzo I, Lara-Vásquez A, Aboitiz F y colaboradores

Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile, Chile

[Schizophrenia and Reelin: A Model Based on Prenatal Stress to Study Epigenetics, Brain Development and Behavior]

Biological Research 49(16), Mar 2016

El estrés afecta la conectividad neuronal en la corteza prefrontal durante el período prenatal. Esto altera el control ejecutivo de la corteza prefrontal y la consiguiente aparición de disfunción cognitiva, característica de la esquizofrenia.

Se estima que hasta el 1% de la población mundial presenta esquizofrenia, un trastorno psiquiátrico crónico, caracterizado por la afectación del pensamiento, la percepción y la conducta afectiva y social. De acuerdo con la información disponible, la esquizofrenia también se asocia con trastornos de la función cognitiva relacionada con la corteza prefrontal. Además, el estrés prenatal es un factor etiológico importante para la aparición del trastorno, ya que induce alteraciones cognitivas.

En el presente estudio, los autores propusieron que los cambios epigenéticos del gen que codifica para la reelina, una proteína extracelular involucrada en la maduración cortical, podrían constituir un vínculo entre el estrés prenatal y la disfunción de la corteza prefrontal.

Control cognitivo y esquizofrenia

La esquizofrenia se asocia con síntomas cognitivos, positivos y negativos. Los trastornos cognitivos afectan el funcionamiento cotidiano y se agrupan como déficit del control ejecutivo. Según lo informado, el nivel de deterioro cognitivo predice la evolución funcional de los pacientes a largo plazo. La corteza prefrontal es el área cerebral principal involucrada en el control ejecutivo, cuyo funcionamiento parece disminuir en pacientes esquizofrénicos, lo que genera un cuadro denominado "hipofrontalidad". Este déficit funcional se asocia con trastornos de la sincronización oscilatoria neural

con trastornos funcionales, que se correlacionan con el déficit cognitivo que presentan los pacientes esquizofrénicos.

El parámetro neurofisiológico más afectado en pacientes con esquizofrenia es la banda de frecuencia gamma de 30 a 80 Hz, involucrada en el control ejecutivo por parte de la corteza prefrontal. Es decir, la afectación de las oscilaciones gamma está involucrada en la disfunción cognitiva. De hecho, la estimulación transmagnética aplicada a la banda de frecuencia gamma en la corteza prefrontal alivia los síntomas cognitivos en pacientes esquizofrénicos. Además, en la corteza prefrontal de los pacientes esquizofrénicos se observan trastornos celulares, como la alteración del volumen del neuropilo, de la cantidad de espinas dendríticas y de las neuronas GABAérgicas. De hecho, la disminución de la expresión del ARNm de la enzima GAD67, involucrada en la síntesis del GABA, es uno de los hallazgos más sistemáticos observados en pacientes con esquizofrenia. En consecuencia, la esquizofrenia podría considerarse una enfermedad asociada con un trastorno de la transmisión inhibitoria en la corteza prefrontal.

Estrés prenatal y esquizofrenia

Los pacientes esquizofrénicos presentan síntomas cognitivos y neuropsicológicos desde edades tempranas, antes de recibir el diagnóstico de la enfermedad. Es decir, la esquizofrenia puede considerarse un trastorno del neurodesarrollo de la corteza prefrontal, caracterizado por alteraciones celulares relacionadas con la neurotransmisión inhibitoria. Estas alteraciones afectan las funciones ejecutivas de los pacientes esquizofrénicos.

Entre los factores adquiridos y del entorno, involucrados en la aparición de esquizofrenia, se incluye el estrés prenatal. De hecho, la pérdida prenatal del padre es significativamente más frecuente entre los pacientes con esquizofrenia en comparación con aquellos sin esta enfermedad. En coincidencia, otros autores informaron la importancia del estrés materno durante el embarazo sobre el riesgo de esquizofrenia o experiencias psicóticas durante la adultez. De acuerdo con lo antedicho, es importante evaluar si el estrés provoca la disfunción de la corteza prefrontal asociada con la esquizofrenia y cómo sucede dicho proceso.

Según lo observado en diversos estudios clínicos y experimentales, el estrés durante el embarazo afecta las funciones cognitivas dependientes de la corteza prefrontal en la descendencia. La afectación se sostiene hasta la vida adulta y parece asociarse con la fisiopatología de la esquizofrenia. Desde el punto de vista neurofisiológico, el estrés prenatal afecta la sincronización neuronal entre la corteza prefrontal y el hipocampo; esto altera la función mnésica. A nivel prenatal, el estrés afecta el desarrollo de la corteza prefrontal. Los trastornos morfológicos también se observan durante la infancia temprana y la adolescencia. Asimismo, el estrés prenatal afecta la maduración de las neuronas inhibitorias, que es una característica fisiopatológica en pacientes

esquizofrénicos. De todos modos, es necesario contar con más estudios que permitan esclarecer los mecanismos moleculares precisos involucrados en la asociación entre el estrés prenatal y la aparición de esquizofrenia.

Reelina y esquizofrenia

La reelina es una molécula involucrada en la asociación entre el estrés prenatal y los trastornos celulares y fisiológicos observados en pacientes esquizofrénicos. Esta glucoproteína de la matriz extracelular es codificada por un gen de 450 pares de bases ubicado en el cromosoma 7q22. Este gen incluye elementos reguladores en *cis*, como los factores de transcripción involucrados en el neurodesarrollo Sp1, Tbr-1 y Pax6. También se observan elementos que regulan la transducción de señales como el CREB. Esta proteína funciona mediante la unión a los receptores VLDLR y ApoER2. Como resultado, se observa la modulación del citoesqueleto de actina y de los microtúbulos.

La reelina está involucrada en la fisiopatología de la esquizofrenia e interviene en la maduración prenatal y la modulación de la conectividad neural posnatal a nivel de la neocorteza. Se expresa en mamíferos durante el desarrollo cerebral, en las neuronas de Cajal-Retzius, ubicadas en las capas superficiales de la neocorteza y el hipocampo. Durante el neurodesarrollo, la reelina modula la migración radial de las neuronas excitatorias y el establecimiento del gradiente neurogenético. También, interviene en la regulación de la conectividad neuronal en el cerebro adulto al modular la sinaptogénesis, la plasticidad sináptica y la liberación de neurotransmisores. Durante los estadios prenatal y posnatal, la reelina modula la conectividad neuronal cortical. La disminución de la expresión de la reelina y la hipermetilación de la región promotora del gen que codifica para la proteína tiene lugar en la corteza prefrontal del paciente esquizofrénico. De acuerdo con los resultados obtenidos en un estudio *post mortem* y en otros trabajos adicionales, la expresión del ARNm y de la proteína reelina son significativamente bajas en la corteza prefrontal de los pacientes esquizofrénicos. La disminución puede alcanzar el 50% y sucede especialmente en las capas más superficiales de la corteza cerebral.

Los mecanismos epigenéticos, como la metilación del ADN, cumplen un papel importante al considerar la interacción gen-entorno y su relación con la etiología de los trastornos psiquiátricos, como la esquizofrenia. Se observó que la expresión de la reelina está controlada por la metilación de la región promotora del gen y el exón adyacente, que contiene aproximadamente 120 islotes ricos en CpG. La metilación del promotor inhibe la expresión de la proteína, en tanto que la desmetilación se asocia con el aumento de la expresión.

Según lo observado en el tejido cerebral de pacientes esquizofrénicos, existe hipermetilación de la región promotora del gen en las neuronas GABAérgicas de la corteza prefrontal. En consecuencia, la disminución de la expresión de la reelina parece deberse a la hipermetilación inadecuada de la región promotora del gen en las neuronas GABAérgicas.

En animales de experimentación se halló que la disminución de la expresión de la reelina se asocia con características cognitivas, fisiológicas y celulares similares a las observadas en pacientes esquizofrénicos. Estas características incluyeron la alteración de las funciones cognitivas y la conducta estereotipada, el déficit de las habilidades cognitivas dependientes de la corteza prefrontal, la afectación de la adquisición de la capacidad operativa y el aumento de la ansiedad. También se observó que el incremento de la expresión de la reelina previene la manifestación de fenotipos conductuales relacionados con la esquizofrenia. Lo antedicho permite indicar que la reelina desempeña un papel importante en relación con el déficit cognitivo observado en pacientes esquizofrénicos.

Estrés prenatal, reelina y corteza prefrontal

Es sabido que el estrés prenatal puede inducir metilación del ADN a nivel de la región promotora de diferentes genes, como el que codifica para la reelina. Según lo hallado en diferentes estudios, el estrés prenatal disminuye la expresión de la reelina en la corteza prefrontal una vez alcanzada la adultez. Esto coincide con un aumento de la metilación de la región promotora del gen que codifica para la reelina. La regulación epigenética de la expresión de la reelina parece constituir un objetivo sobre el que actúa el estrés prenatal al inducir enfermedades neuropsiquiátricas. El estrés prenatal afecta el funcionamiento cognitivo vinculado con la corteza prefrontal y genera síntomas, como la afectación de la consolidación de la memoria y la evitación. Esto coincide con la disminución de la actividad y de la sincronía neural entre la corteza prefrontal y el hipocampo. En consecuencia, puede indicarse la existencia de una asociación entre los trastornos epigenéticos inducidos por el estrés prenatal sobre el gen que codifica para la reelina y la afectación de la corteza prefrontal asociada con la esquizofrenia.

Conclusión

De acuerdo con el modelo elaborado, las modificaciones epigenéticas de la región promotora del gen que codifica para la reelina, generadas por el estrés prenatal, provocan la disminución de la expresión de la proteína durante el período prenatal. Como consecuencia, se observa la disminución de la cantidad de interneuronas GABAérgicas, la organización alterada de las interneuronas corticales y la disminución de la longitud dendrítica de las neuronas piramidales de la corteza prefrontal, entre otros hallazgos. Es decir, el estrés prenatal afecta la conectividad neuronal en la corteza prefrontal durante el período prenatal, que se expresa como una conectividad funcional aberrante

de la red neuronal de la corteza prefrontal. Lo mismo puede observarse al evaluar la conectividad entre la corteza prefrontal y otras estructuras. Esto se asocia con la afectación del control ejecutivo por parte de la corteza prefrontal, con la consiguiente aparición de la disfunción cognitiva, característica de la esquizofrenia.

Los autores destacan que la reelina no es el único factor involucrado en la asociación entre el estrés prenatal y la esquizofrenia, ya que se identificaron otros genes regulados por el primero, como el que codifica para el factor neurotrófico derivado del cerebro. Además, debe considerarse que el modelo elaborado tiene ciertas falencias. Por ejemplo, se desconoce si el estrés prenatal afecta la neurofisiología de las interneuronas GABAérgicas y la función neuronal prefrontal. Tampoco se sabe si los trastornos provocados por el estrés prenatal afectan la conectividad funcional en la corteza prefrontal durante la adquisición de las funciones cognitivas ejecutivas.

En conclusión, la realización de estudios adicionales resultará útil para evaluar los aspectos mencionados y mejorar la comprensión de la neurobiología de la esquizofrenia.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/153605



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

7 - La Vilazodona no Genera Aumento Significativo del Riesgo de Suicidio

Thase ME, Edwards J, Gommol CP y colaboradores

International Clinical Psychopharmacology 32(5):281-288, Sep 2017

Los antidepresivos pueden ser eficaces para el tratamiento de los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) o trastorno de ansiedad generalizada (TAG). No obstante, es posible que su administración se asocie con la aparición de ideación y conducta suicida. De acuerdo con lo informado por la *Food and Drug Administration* de los EE.UU., el uso de antidepresivos aumenta el riesgo de tendencia suicida en forma moderada en la población pediátrica. Este riesgo debe advertirse en la información del producto. Además, los psicofármacos nuevos deben ser evaluados en estudios prospectivos que analicen la ideación y la conducta suicida mediante instrumentos sensibles, como la *Columbia-Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS).

En general, la información relacionada con el suicidio, obtenida en estudios clínicos, es limitada, debido a la exclusión de los pacientes con riesgo de suicidio. El análisis conjunto de los resultados de diferentes estudios puede ser de utilidad para comprender el riesgo de ideación y conducta suicida relacionado con un tratamiento.

El presente análisis *post hoc* se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la información relacionada con el suicidio, obtenida en estudios efectuados en pacientes tratados con vilazodona. Esta droga es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y un agonista parcial de los receptores 5-HT_{1A}, aprobado para el tratamiento de los pacientes adultos con TDM. Los autores analizaron los resultados obtenidos en pacientes con TDM o TAG.

Se incluyeron 5 estudios realizados en pacientes adultos con TDM; 4 fueron a corto plazo, aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo. El estudio restante fue a largo plazo y abierto. Además, se analizaron los resultados de 3 estudios de 8 semanas de duración, aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo, realizados en pacientes adultos con TAG. El diagnóstico de TDM concordó con los criterios incluidos en la cuarta edición, texto revisado, del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR). Además, se aplicaron las escalas *17-item Hamilton Depression Rating Scale* (HAMD₁₇) y *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*. En los estudios realizados en pacientes con TAG, la selección también se efectuó mediante la aplicación de los criterios diagnósticos incluidos en el DSM-IV-TR. Asimismo, se aplicaron las escalas *Hamilton Anxiety Rating Scale*, *Clinical Global Impressions-Severity of Illness* y HAMD₁₇.

En el presente estudio se analizaron en forma conjunta los resultados correspondientes a la población de seguridad, es decir, al total de pacientes con TDM que recibieron al menos una dosis del fármaco en estudio y que fueron evaluados además de la consulta inicial. Asimismo, se analizaron en forma conjunta los resultados correspondientes a la población de seguridad de pacientes con TAG. La ideación y la conducta suicida se evaluaron según los eventos adversos informados y los resultados de la C-SSRS, que se aplicó en todos los estudios, excepto uno. La incidencia de eventos adversos relacionados con el suicidio se analizó de manera descriptiva en las poblaciones de seguridad y en la cohorte evaluada a largo plazo. La incidencia de ideación y conducta suicida también se evaluó en forma descriptiva en la población de seguridad. Además, se analizó si la edad es un factor de riesgo de suicidio entre los pacientes con TDM o TAG. Los resultados de la C-SSRS permitieron clasificar a los pacientes según la ausencia o la presencia de ideación o conducta suicida. Además, se evaluó el agravamiento o la mejoría de los síntomas relacionados con el suicidio.

No se registraron suicidios durante ninguno de los estudios. La administración de vilazodona no difirió significativamente frente al placebo en cuanto a la aparición de eventos adversos relacionados con el suicidio. Además, la incidencia de eventos adversos fue similar entre ambos tratamientos. En los estudios a corto plazo, efectuados en pacientes con TDM, se registraron 2 intentos de suicidio, que se consideraron eventos adversos graves. En el estudio a largo plazo se informó un intento de suicidio. Según los resultados de los estudios a corto plazo obtenidos ante la aplicación de la C-SSRS, las conductas suicidas fueron más frecuentes entre los pacientes con TDM en comparación con aquellos con TAG. La incidencia de ideación o conducta suicida fue inferior entre los pacientes tratados con vilazodona en comparación con los que recibieron placebo, tanto en presencia de TDM como de TAG. La edad menor de 25 años no fue un factor de riesgo de tendencia o conducta suicida a corto plazo.

En los estudios realizados en pacientes con TDM, la incidencia de tendencia y conducta suicida fue menor entre los pacientes tratados con vilazodona en comparación con los que recibieron placebo; esto se verificó sin importar la edad. En los estudios realizados en pacientes con TAG, el riesgo de tendencia y conducta suicida fue mayor en el grupo tratado con vilazodona en comparación con el grupo placebo en los sujetos más jóvenes; en cambio, en los participantes mayores, el riesgo fue menor entre los que recibieron vilazodona. De todos modos, las diferencias no resultaron significativas. Los resultados del estudio a largo plazo efectuado en pacientes con TDM indicaron una disminución de la incidencia de ideación suicida con el correr del tiempo. La evaluación

conjunta de los resultados correspondientes a la población de seguridad con TDM y TAG indicó que la ausencia de ideación o conducta suicida, observada al inicio del estudio, permaneció en el 85% de los casos durante el tratamiento a doble ciego. No se observaron diferencias entre la administración de vilazodona o placebo en cuanto al porcentaje de pacientes que empeoró en términos de ideación o conducta suicida. Entre los pacientes con ideación suicida al inicio del estudio, aproximadamente el 30% mejoró durante el tratamiento. La mejoría fue mayor entre los pacientes con TAG tratados con vilazodona. El empeoramiento de la ideación hacia la conducta suicida fue más frecuente entre los pacientes con TAG, en comparación con los sujetos con TDM. De acuerdo con los resultados del presente análisis *post hoc*, la vilazodona se asoció con efectos similares o menores que el placebo en relación con eventos asociados con el suicidio. Además, el tratamiento a largo plazo con vilazodona, en pacientes con TDM, no se asoció con el aumento del riesgo de ideación o conducta suicida. El análisis conjunto de las poblaciones de seguridad indicó que los eventos adversos relacionados con el suicidio tuvieron lugar en menos del 1% de los pacientes que recibieron vilazodona o placebo.

La aplicación de la C-SSRS indicó menor frecuencia de ideación suicida entre los pacientes con TDM o TAG que recibieron tratamiento activo, en comparación con los asignados a placebo. En cuanto a la conducta suicida, se observó menor incidencia entre los pacientes con TDM tratados con vilazodona en comparación con el grupo placebo, en tanto que la incidencia fue igualmente baja en pacientes con TAG que recibieron vilazodona o placebo. En coincidencia con lo hallado en el presente estudio, otros autores informaron un efecto protector de los antidepresivos ante la aparición de tendencia suicida en pacientes adultos.

Asimismo, el empleo de la C-SSRS indicó mayor frecuencia de mejoría ante la administración de vilazodona en comparación con el uso de placebo en pacientes con ideación suicida al inicio del estudio. La disminución de la ideación y la conducta suicida ante la administración de vilazodona, en comparación con el empleo de placebo, observada en el presente estudio, coincide con lo hallado en trabajos anteriores. Los pacientes más jóvenes con TDM presentaron una disminución de la probabilidad de tendencia y de la conducta suicida al recibir vilazodona, en tanto que en presencia de TAG se observó cierto aumento de la tendencia y la conducta suicida ante la administración de vilazodona en los pacientes más jóvenes. De todos modos, la diferencia entre la vilazodona y el placebo no fue significativa. Entre las limitaciones del presente análisis se destacó la exclusión de pacientes con riesgo de suicidio o comorbilidad entre la depresión y la ansiedad; esto impidió la generalización de los resultados. Además, no se evaluaron los factores clínicos y sociodemográficos asociados con la ideación suicida. Según los autores, es necesario contar con más estudios que permitan obtener información concluyente sobre el

riesgo de suicidio asociado con el uso de antidepresivos. La administración de vilazodona se asoció con riesgo mínimo o nulo de aumento de la ideación o la conducta suicida en pacientes con TAG o TDM. De todos modos, se recomienda evaluar en forma periódica la aparición de tendencia suicida en todos los pacientes que reciben tratamiento antidepresivo.

 Información adicional en www.siic.salud.com/dato/resiic.php/156000

8 - Ventajas de la Lurasidona en Mujeres Posmenopáusicas con Depresión Mixta

Sramek J, Loebel A, Cutler NR y colaboradores

Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 78:12-17, Ago 2017

En las mujeres se observa el aumento de la incidencia de depresión y de la gravedad de los síntomas depresivos en comparación con los hombres. Esto podría deberse a cuestiones fisiológicas relacionadas con la grasa corporal, el metabolismo y el sistema endocrino. Asimismo, se informó la asociación entre los estrógenos, la fisiopatología de la depresión y la eficacia de los antidepresivos. Según la escasa información disponible al respecto, la menopausia afecta la respuesta al tratamiento antidepresivo, aunque los datos son heterogéneos.

La lurasidona es un antipsicótico atípico que actúa mediante el antagonismo D₂, 5-HT_{2A} y 5-HT₇ y el agonismo parcial 5-HT_{1A} y es empleado en pacientes con esquizofrenia y depresión bipolar. La droga ejerce un efecto antidepresivo, posiblemente debido a su acción sobre los receptores 5-HT₇ y 5-HT_{1A}. De acuerdo con la información obtenida en estudios recientes, la lurasidona es eficaz para el tratamiento de los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) asociado con síntomas hipomaniacos subclínicos.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar si la lurasidona es eficaz como antidepresivo en pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas.

El presente fue un análisis *post hoc* de los resultados obtenidos en un estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo sobre el uso de lurasidona en pacientes con TDM con características mixtas. Todos los participantes presentaban un puntaje mayor o igual a 26 en la *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) y fueron distribuidos en forma aleatoria para recibir lurasidona en dosis de 20 a 60 mg/día o placebo. El parámetro principal de eficacia fue el cambio medio del puntaje de la MADRS luego de 6 semanas de administración de lurasidona o placebo en el grupo de mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas. Además, se evaluaron los resultados correspondientes a la escala *Clinical Global Impressions-Severity of Illness* (CGI-S), *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAM-A) y *Young Mania Rating Scale* (YMRS). Los análisis de eficacia se realizaron en la población por intención de tratar, es decir, en el grupo de pacientes que recibió al

menos una dosis del fármaco evaluado. En todos los participantes se aplicaron las escalas MADRS o CGI-S luego del inicio del estudio.

Ciento tres y 42 mujeres fueron consideradas premenopáusicas y posmenopáusicas, respectivamente. El promedio de edad en estos grupos fue de 38.8 y 58.6 años, en igual orden. Los grupos no difirieron en términos de características demográficas, antecedentes psiquiátricos, puntaje correspondiente a la gravedad inicial del cuadro clínico y síntomas maníacos, con excepción de la verbosidad, que fue más frecuente entre las mujeres de mayor edad. La dosis media de lurasidona tampoco difirió entre los grupos y fue de 34.5 mg y 35.4 mg entre las pacientes menores o mayores de 52 años, respectivamente. La administración de lurasidona se asoció con la disminución significativa del puntaje de las escalas MADRS, CGI-S, HAM-A y YMRS, en comparación con el empleo de placebo desde la semana 3 de seguimiento en ambos subgrupos de pacientes. No obstante, las mujeres posmenopáusicas presentaron una disminución mayor del puntaje de la MADRS al recibir lurasidona en comparación con las participantes premenopáusicas. Dicho puntaje disminuyó un 69% entre las mujeres posmenopáusicas y 5% entre las pacientes premenopáusicas. Al considerar el efecto placebo, la diferencia entre ambos subgrupos ascendió al 13%. No se observaron diferencias al respecto entre las pacientes que recibieron placebo.

Las mujeres posmenopáusicas que recibieron lurasidona también presentaron una disminución un 10% mayor del puntaje de la escala CGI-S y un 22% mayor del puntaje de la escala HAM-A en comparación con las pacientes premenopáusicas; en cambio, los grupos no difirieron al evaluar la disminución del puntaje de la YMRS. En coincidencia con los puntajes obtenidos, la magnitud de efecto asociada con la aplicación de las escalas MADRS, CGI y HAM-A también fue mayor entre las mujeres posmenopáusicas. De todos modos, el tratamiento con lurasidona se asoció con un beneficio significativo en ambos subgrupos de mujeres en comparación con la administración de placebo.

La administración de lurasidona se asoció con la mejoría significativa del puntaje de las escalas de evaluación de la eficacia del tratamiento en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas. Los investigadores indicaron que las mujeres posmenopáusicas presentaron una mejoría superior de los síntomas depresivos en comparación con las pacientes más jóvenes. El efecto de la lurasidona sobre los síntomas depresivos tuvo una magnitud intermedia a elevada. La mejoría superior de los síntomas depresivos observada en las mujeres posmenopáusicas es importante si se considera que dicha población presenta cuadros de depresión más graves y frecuentes y respuesta desfavorable al tratamiento antidepresivo en comparación con las pacientes premenopáusicas. Los autores destacaron que las pacientes incluidas en el presente estudio presentaron, además de TDM, síntomas de manía. Esto dificulta la comparación directa de los resultados frente a lo hallado en trabajos realizados en pacientes

con depresión pura. En el presente ensayo, las mujeres perimenopáusicas fueron incluidas en el grupo de pacientes premenopáusicas; esto no impidió la observación de diferencias de magnitud de efecto del tratamiento con lurasidona entre las mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores mencionaron la ausencia de análisis prospectivos para clasificar a las pacientes según la presencia o ausencia de menopausia; además, no se midió el nivel de hormonas reproductivas. La naturaleza *post hoc* del análisis también constituyó una limitación. En el estudio original no se evaluó la presencia de menopausia, lo cual fue una limitación adicional. Por último, no se incluyeron mujeres que recibían terapia de reemplazo hormonal, lo que minimiza la confusión potencial que puede generar este tratamiento. Según los autores, es necesario contar con estudios adicionales para obtener resultados concluyentes.

La disminución de los síntomas depresivos, observada ante la administración de lurasidona, un antipsicótico atípico, en pacientes con TDM con características mixtas, no se vio afectada en forma negativa por la posmenopausia. En consecuencia, la lurasidona parece resultar útil en ausencia de respuesta al tratamiento antidepresivo en esta población de pacientes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/156005

9 - Asociación entre los Trastornos de la Alimentación y el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

Svedlund NE, Norring C, Ginsberg Y, Hausswolff-Juhlin Y

BMC Psychiatry 17(19), 2017

Hasta el momento no se cuenta con información suficiente sobre la prevalencia de síntomas de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en pacientes con trastornos de la alimentación (TA). Esto es importante si se tiene en cuenta que el tratamiento con estimulantes es eficaz en pacientes con trastorno por atracones y podría servir en presencia de bulimia nerviosa (BN). Debe considerarse que el TDAH y los TA son cuadros graves, frecuentes y crónicos. Con excepción del trastorno por atracones, los TA son más frecuentes en mujeres que en hombres y tienen un nivel elevado de comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos.

La comorbilidad entre el TDAH y los TA no es detectada con frecuencia; no obstante, es sabido que ambas enfermedades tienen características epidemiológicas y terapéuticas en común. Por ejemplo, se informó que las mujeres con TDAH tienen mayor riesgo de TA. La impulsividad, la depresión, la ansiedad y la autoestima baja son características en pacientes con TDAH y con TA, lo cual sugiere la existencia de factores causales y de riesgo en común. Según lo hallado en

diversos estudios, la administración de estimulantes mejora el cuadro asociado con el trastorno por atracones, la BN y el TDAH; esto se debería a la desregulación de los sistemas dopaminérgicos en pacientes con TDAH y BN o trastorno por atracones y a las conductas consiguientes de riesgo. También es posible que la ausencia de tratamiento del TDAH favorezca la aparición de BN o que las drogas estimulantes disminuyan el consumo de alimentos y las conductas de purga debido a que suprimen el apetito. En este último caso, el efecto de los estimulantes sobre los TA parece independiente de la comorbilidad con el TDAH.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la prevalencia y el tipo de síntomas de TDAH referidos por los pacientes con TA evaluados en servicios especializados. En segundo lugar, se investigó la asociación entre los síntomas de TDAH y los síntomas y el diagnóstico de los TA. El estudio se llevó a cabo en 1094 mujeres adultas atendidas en el *Stockholm Centre for Eating Disorders*, con un índice de masa corporal (IMC) de 11.6 a 60.4 kg/m². Todas las pacientes fueron evaluadas mediante el sistema computarizado *Stepwise*, específico para los TA. Los diagnósticos se corroboraron con la *Structured Eating Disorder Interview*, en concordancia con los criterios vigentes. Los cuadros se clasificaron según la presencia de síntomas correspondientes con restricción, atracón o purga. De este modo, las pacientes podían presentar anorexia nerviosa (AN) de tipo atracón/purga (AN-AP), BN de tipo purga o no purga, TA no especificados, tipo 1-2 o restrictivos (TANE-R) o tipo 3-4 o atracón/purga (TANE-AP). También se incluyeron las categorías de TANE tipo 5 y tipo 6 o trastorno por atracones. La aplicación de la *Comprehensive Psychiatric Rating Scale* (CPRS) tuvo como objetivo evaluar la presencia de depresión, ansiedad y obsesiones compulsiones. También se aplicó la *WHO ADHD Self-Rating Scale for Adults* (ASRS-screener) para evaluar los síntomas de TDAH.

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo mediante el programa *IBM SPSS Statistics*, versión 23.

La aplicación de la ASRS indicó la presencia de TDAH posible en el 36.1% de las mujeres. La frecuencia más elevada de TDAH posible tuvo lugar en el grupo con BN y AN-AP, en tanto que la AN-R se asoció con la frecuencia más baja. El grupo con el resto de los TA presentaron frecuencias intermedias. El puntaje de la ASRS difirió significativamente según el TA considerado. Las diferencias fueron significativas al efectuar todas las comparaciones, con excepción de la comparación entre la AN-R y la AN-AP.

La obtención de un puntaje mayor o igual a 14 en la ASRS se asoció en forma positiva con el trastorno por atracones, la conducta purgativa, la pérdida de control de la ingesta y el IMC mayor de 17.5. Además, el puntaje de la ASRS se correlacionó con el resultado de la CPRS, correspondiente a la depresión, la ansiedad y los rasgos obsesivo compulsivos. El nivel de depresión difirió significativamente entre los distintos TA. Esto no se observó al evaluar la ansiedad o las compulsiones. Los resultados obtenidos en el presente estudio

indicaron la presencia de TDAH posible en al menos un tercio de la población evaluada. La frecuencia de síntomas de TDAH difirió en forma notoria entre los distintos TA. En este sentido, el TDAH fue más frecuente en pacientes con BN en comparación con las mujeres con AN-R; en cambio, el resultado de la ASRS se asimiló entre las pacientes con AN-AP y aquellas con BN. Las participantes con TANE-AP, trastorno por atracones y TANE-R presentaron frecuencias intermedias, en tanto que la AN-R se asoció con la frecuencia más baja de TDAH posible. De todos modos, dicha frecuencia fue mayor en comparación con lo informado en la población general.

Según los investigadores, es necesario contar con un estudio de validación para la aplicación de la ASRS en la población con TA. No obstante, la frecuencia de TDAH observada en pacientes con AN-AP coincide con lo informado en estudios anteriores. Los autores destacan que se observó una asociación positiva y significativa entre la obtención de un puntaje mayor o igual a 14 en la ASRS y la presencia de conductas de atracón y purga, la pérdida de control de la ingesta y el IMC mayor de 17.5. En coincidencia, en otro estudio se informó la asociación entre el TDAH y la presencia de atracones y purgas.

Tanto el déficit de atención como la hiperactividad y la impulsividad, asociados con el TDAH, son importantes en términos de comorbilidad con los TA. Esto parece deberse a la influencia de la pérdida de control sobre ambas enfermedades. Además, en la práctica clínica se observa que los pacientes con AN suelen tener incertidumbre, que se relaciona con la ingesta de alimentos, se asocia con obsesiones y genera pérdida de control. La correlación entre el resultado de la ASRS y la presencia de depresión, ansiedad, obsesiones y compulsiones coincide con la comorbilidad psiquiátrica del TDAH y los TA. Los autores destacaron que el resultado de la CPRS no permite explicar las diferencias del puntaje de la ASRS entre los distintos TA.

Entre las limitaciones del presente estudio, si bien el TDAH comienza durante la infancia en la mayoría de los casos, la ASRS solo permite evaluar los síntomas correspondientes a los últimos 6 meses; esto pudo haber aumentado la prevalencia de la enfermedad. En segundo lugar, la escala ASRS fue breve y probablemente no permitió identificar la sintomatología en forma completa. Además, la aplicación de herramientas autoadministradas pudo haber afectado la validez de los resultados. Finalmente, no se tuvo en cuenta la presencia de otros cuadros que puedan generar síntomas de TDAH. La frecuencia de síntomas de TDAH fue elevada en pacientes con diferentes TA, en especial en presencia de conductas de atracón y purga. Asimismo, la inatención fue más prevalente que la hiperactividad y la impulsividad entre las pacientes con TA. Los investigadores concluyen que es necesario contar con estudios sobre la asociación entre los síntomas de TDAH y los TA en pacientes con BN, trastorno por atracones, TANE bulímico y AN de tipo atracón y purga.

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Psiquiatría 3 (2017) 26

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuáles son los efectos adversos más frecuentes de la lurasidona?	A) Náuseas. B) Acatisia. C) Sedación y síntomas extrapiramidales. D) Todas las respuestas son correctas.
2	¿Qué factores favorecen la aparición de trastornos del sueño en pacientes con enfermedad de Parkinson?	A) Los síntomas motores. B) El tratamiento farmacológico. C) Los síntomas no motores. D) Todas las respuestas son correctas.
3	¿Cuál de las siguientes opciones es correcta sobre el tratamiento de los pacientes con síndrome de fibromialgia juvenil?	A) Se recomienda aplicar una estrategia multidisciplinaria. B) Debe incluirse asesoramiento psicológico y actividad física. C) El tratamiento farmacológico es discutido. D) Todas las respuestas son correctas.
4	¿Qué papel desempeñan los fármacos para el tratamiento de los pacientes con fibromialgia?	A) Deben usarse como complemento del tratamiento no farmacológico. B) Deben adecuarse a los síntomas específicos. C) Deben interrumpirse en ausencia de beneficios. D) Todas las respuestas son correctas.
5	¿Qué factores psicológicos se consideran al momento de tratar a los pacientes con dolor?	A) Los factores relacionados con el entorno. B) La relación del paciente con sus familiares. C) La relación del paciente con sus cuidadores. D) Todas las respuestas son correctas.
6	¿Cuál es la región cerebral principal involucrada en el control ejecutivo?	A) El hipocampo. B) La corteza prefrontal. C) La corteza occipital. D) El tálamo.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Todas las respuestas son correctas.	Los efectos adversos más frecuentes de la lurasidona son las náuseas, la acatisia, los síntomas extrapiramidales y la sedación.	D
2	Todas las respuestas son correctas.	La aparición de disfunción del sueño en pacientes con enfermedad de Parkinson es consecuencia de diferentes factores, como los síntomas motores y no motores y el tratamiento farmacológico.	D
3	Todas las respuestas son correctas.	Se recomienda aplicar una estrategia multidisciplinaria para los pacientes con síndrome de fibromialgia juvenil, que incluya asesoramiento psicológico, actividad física y tratamientos farmacológicos, aunque estos últimos son discutidos.	D
4	Todas las respuestas son correctas.	Es importante la individualización del tratamiento farmacológico y del uso de estrategias no farmacológicas como pilar terapéutico en presencia de fibromialgia. El uso de fármacos debe ser complementario, adecuarse a los síntomas específicos e interrumpirse en ausencia de beneficios.	D
5	Todas las respuestas son correctas.	Los factores psicológicos deben considerarse al momento de tratar a los pacientes con dolor. Estos factores se relacionan con las diferentes enfermedades e incluyen variables asociadas con el entorno y la relación entre el paciente y sus familiares y cuidadores.	D
6	La corteza prefrontal.	La corteza prefrontal es el área cerebral principal involucrada en el control ejecutivo, cuyo funcionamiento parece disminuir en pacientes esquizofrénicos, lo que genera un cuadro denominado "hipofrontalidad".	B

EL EQUILIBRIO ES POSIBLE.



LURAP

Lurasidona



LURAP

El equilibrio es posible.



LURAP 20 Lurasidona 20 mg: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

LURAP 40 Lurasidona 40 mg: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

LURAP 60 Lurasidona 60 mg: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

LURAP 80 Lurasidona 80 mg: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Farmacovigilancia: Como todo producto de reciente comercialización, Lurap se encuentra sujeto a un Plan de Gestión de Riesgos.

INVESTI