



RIVOTRIL®

Clonazepam
Regs. Nums. 81988 SSA y 82115 SSA

LUNES MARTES MIÉRCOLES JUEVES VIERNES SÁBADO DOMINGO



EL ANSIOLÍTICO QUE **N** GENERA ANSIEDAD



Le ofrece a su paciente:

- Menor riesgo de ansiedad entre dosis¹
- Una de las benzodiazepinas más seguras²
- Una mejor opción que alprazolam por su menor riesgo de generar dependencia, rebote y síntomas de abstinencia^{2,3}
- Versatilidad de presentaciones para adecuar mejor la dosis a cada paciente⁴



REFERENCIAS:
1. Crevoisier C, Delisle MC, Joseph I. Comparative Single-Dose Pharmacokinetics of Clonazepam following Intravenous, Intramuscular and Oral Administration to Healthy Volunteers. Department of Clinical Pharmacology, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Clinical Pharmacology Services, Dornach and Institution of Lavigny, Neurological and Educational Center, Lavigny, Switzerland. • 2. Guy Chouinard, M.D., M.Sc. Issues in the Clinical Use of Benzodiazepines: Potency, Withdrawal, and Rebound. J Clin Psychiatry 2004; 65 (suppl 5): 7-12. • 3. Charles P. O'Brien, M.D., Ph.D. Benzodiazepine Use, Abuse, and Dependence. J Clin Psychiatry 2005; 66 (suppl 2): 26-33. • 4. Información para prescribir.

THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

SELECCIÓN DE ARTÍCULOS - EDICIÓN MEXICANA



Efectos de la Genética, Familiares y del Ambiente de la Comunidad Sobre el Abuso de Sustancias en la Adolescencia: Estudio Nacional Sueco Sobre Gemelos y Hermanos
Kenneth S. Kendler, M.D. *et al.* 6

Correlatos Neurales de la Habitación Anómala a Imágenes Emocionales Negativas en los Pacientes con Trastorno de la Personalidad Límite y por Evitación
Harold W. Koenigsberg, M.D. *et al.* 15

Estudio Controlado con Asignación Aleatoria de Psicoterapia Psicoanalítica o Terapia Cognitivo Conductual para Bulimia Nerviosa
Stig Poulsen, Ph.D. *et al.* 23

Tratamientos Farmacológicos del Delirium no Inducido por Abstinencia de Sustancias: Una Revisión Sistemática de Estudios Prospectivos
Joseph I. Friedman, M.D. *et al.* 30

Abril 2014
Volumen 2 • Número 6

Official Journal of the
AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

ajp.psychiatryonline.org



Lexotan®
bromazepam
Reg. No. 80663 SSA



VIVIR es
EMOCIONANTE

Con **Lexotan®** vivir es emocionante por su **EFFECTO ANSIOLÍTICO** con menor sedación¹

CONTROL de las alteraciones somáticas por ansiedad como:^{2,3}

-  Cansancio
-  Fatiga
-  Dificultad para la concentración
-  Irritabilidad
-  Tensión Muscular
-  Trastornos gastrointestinales



REFERENCIAS:

1. Abstract de: Busto UE, Kaplan HL, Wright CE, et al. A comparative pharmacokinetic and dynamic evaluation of alprazolam sustained-release, bromazepam, and lorazepam. J Clin Psychopharmacol. 2000; 20: 628-35. • 2. Hoen-Saric R. Treatment of somatic symptoms in generalized anxiety disorder. Phych Time 2007, 24; 1-4. • 3. Información para prescribir vigente.

No. Aviso: 123300202C5587 SSA

© Primera publicación en los Estados Unidos de América por la American Psychiatric Association, Arlington, Virginia.

Derechos de Autor 2013. Todos los derechos reservados. Usado con permiso de APA. APA no es responsable por cualquier error, omisión o cualquier otro posible defecto en la reproducción. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida o transmitida de ninguna manera ni por ningún medio sin el permiso escrito del Editor, American Psychiatric Association (www.appi.org)

Esta edición es una licencia para distribuir como un obsequio farmacéutico, su venta está prohibida en el mercado lucrativo. Prohibida su reventa.

Los productos o servicios anunciados en esta publicación de Selección de Artículos de la American Journal of Psychiatry, Edición Mexicana, no cuentan con el aval o la garantía de la American Psychiatric Association o APP sobre las afirmaciones del anunciante.

Content Ed Net, S.A. de C.V. mantendrá seguros a APA, sus directores, representantes, agentes y empleados, de cualquier daño, muerte, pérdida, perjuicio, responsabilidad, reclamaciones o causas que generaran una acción de y contra cualquier tipo resultado de los actos, traducciones, errores u omisiones de la Edición Mexicana, de sus directores, representantes, agentes y empleados relacionados o involucrados de cualquier manera con la traducción o distribución de la Edición Mexicana.

Correo electrónico: adminmexico@contentednet.com

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios del autor del presente documento. En esta publicación podrían citarse medicamentos en indicaciones y esquemas posológicos distintos a los indicados en la información para prescribir.

Alguna de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o prescripción de los fármacos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las autoridades sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta.

La responsabilidad final del uso y dosis de los medicamentos mencionados en este documento así como la interpretación del material publicado recae en los médicos; ni los autores ni los editores de la publicación pueden aceptar responsabilidad alguna por demandas generadas por mal uso o una mala interpretación.

CMX-AJP-RO-05141668-AA

THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

Editorial

Dr. Salvador Gonzalez Gutiérrez

Director Médico - CAIYRAD

Representante Regional - AMESAD

Artículos

- 6 **Efectos de la Genética, Familiares y del Ambiente de la Comunidad Sobre el Abuso de Sustancias en la Adolescencia: Estudio Nacional Sueco Sobre Gemelos y Hermanos.**
Genetic and Family and Community Environmental Effects on Drug Abuse in Adolescence: A Swedish National Twin and Sibling Study.
Kenneth S. Kendler, Hermine H. Maes, Kristina Sundquist, Henrik Ohlsson, Jan Sundquist.
- 15 **Correlatos Neurales de la Habitación Anómala a Imágenes Emocionales Negativas en los Pacientes con Trastorno de la Personalidad Límite y por Evitación.**
The Neural Correlates of Anomalous Habituation to Negative Emotional Pictures in Borderline and Avoidant Personality Disorder Patients.
Harold W. Koenigsberg, Bryan T. Denny, Jin Fan, Xun Liu, Stephanie Guerrerri, Sarah Jo Mayson, Liza Rimsky, Antonia S. New, Marianne Goodman, Larry J. Siever.
- 23 **Estudio Controlado con Asignación Aleatoria de Psicoterapia Psicoanalítica o Terapia Cognitivo Conductual para Bulimia Nerviosa.**
A Randomized Controlled Trial of Psychoanalytic Psychotherapy or Cognitive-Behavioral Therapy for Bulimia Nervosa.
Stig Poulsen, Susanne Lunn, Sarah I. F. Daniel, Sofie Folke, Birgit Bork Mathiesen, Hannah Katznelson, Christopher G. Fairburn.
- 30 **Tratamientos Farmacológicos del Delirium no Inducido por Abstinencia de Sustancias: Una Revisión Sistemática de Estudios Prospectivos.**
Pharmacological Treatments of Non-Substance-Withdrawal Delirium: A Systematic Review of Prospective Trials.
Joseph I. Friedman, Laili Soleimani, Daniel P. McGonigle, Claudine Egol, Jeffrey H. Silverstein.
-

Lexotan®

Reg. No. 80663 SSA

bromazepam

1. NOMBRE COMERCIAL

Lexotan®

2. NOMBRE GENÉRICO

Bromazepam

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Cada tableta contiene:

Bromazepam 3 y 6 mg
Excipiente cbp 1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Ansiedad, tensión y otras alteraciones somáticas o psiquiátricas asociadas con el síndrome de ansiedad.

Adyuvante en el tratamiento de la ansiedad o excitación asociados con las alteraciones psicológicas, tales como alteraciones en el estado de ánimo o la esquizofrenia.

Las benzodiazepinas únicamente están indicadas cuando una alteración es severa, incapacitante o que someta al individuo a una ansiedad extrema.

5. CONTRAINDICACIONES

Lexotan® no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida a las benzodiazepinas, insuficiencia respiratoria severa, insuficiencia hepática severa (las benzodiazepinas no están indicadas en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática severa ya que pueden producir encefalopatía) o síndrome de apnea durante el sueño.

6. PRECAUCIONES GENERALES

Amnesia

Las benzodiazepinas pueden inducir amnesia anterógrada. La amnesia anterógrada puede presentarse utilizando dosis terapéuticas elevadas (documentadas de 6 mg), incrementándose el riesgo con dosis más elevadas.

Duración del Tratamiento

Puede ser útil el informar al paciente, cuando se inicia el tratamiento, que éste será de duración limitada y debe explicársele en forma precisa la forma en que la dosis se disminuirá progresivamente. Es importante que el paciente esté consciente de la posibilidad de que pueda presentarse el fenómeno de rebote mientras se está suspendiendo el fármaco.

Precauciones Generales

Uso concomitante de alcohol/Depresivos SNC: Se debe evitar el uso concomitante de Lexotan® con alcohol y/o Depresivos del SNC. El uso concomitante de esos medicamentos tiene el potencial de incrementar los efectos clínicos de Lexotan que podrían incluir sedación aguda, depresión respiratoria y/o cardiovascular clínicamente relevante (Ver interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones).

Historia Médica de abuso de alcohol o drogas:

Se debe extremar precauciones con el uso de Lexotan en pacientes con historia médica de abuso de alcohol o drogas. El paciente debe ser revisado en forma regular al inicio del tratamiento con el objeto de minimizar la dosis y/o la frecuencia de la administración y para prevenir la sobredosis debido a la acumulación. Cuando se utilizan benzodiazepinas, pueden desarrollarse los síntomas de abstinencia al cambiar a las benzodiazepinas con una vida media de eliminación considerablemente más corta (ver abuso y dependencia).

Tolerancia:

Se puede desarrollar alguna pérdida de respuesta a los efectos de Lexotan® después de su uso continuo por periodos prolongados. Las benzodiazepinas no deben utilizarse solas para tratar la depresión o la ansiedad asociada con la depresión (en tales pacientes puede precipitarse el suicidio).

No se recomienda la administración de benzodiazepinas para el tratamiento primario de la enfermedad psicótica. Los pacientes con una sospecha o conocida dependencia al alcohol, a medicamentos o a drogas no deben tomar benzodiazepinas, excepto en raras situaciones bajo supervisión médica.

No se deberán utilizar benzodiazepinas como único tratamiento de la depresión o ansiedad asociada con depresión (se podría precipitar un suicidio en esos pacientes)

No es recomendable el uso de benzodiazepinas para el tratamiento primario de enfermedad psicótica.

Grupos de Pacientes específicos

En los pacientes con miastenia gravis a quienes se les prescribe Lexotan®, se debe tener cuidado debido a la debilidad muscular pre-existente. Se requiere de atención particular a los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica debido al riesgo de que presenten depresión respiratoria. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa (deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción glucosa-galactosa) no deben tomar este medicamento ya que contiene lactosa.

Dependencia

El uso de benzodiazepinas y de agentes similares a las benzodiazepinas puede conducir al desarrollo de dependencia física o psíquica a estos productos (ver Efectos Indeseables). El riesgo de dependencia se incrementa con la dosis y la duración del tratamiento; también es mayor en los pacientes con historia médica de alcoholismo y/o abuso de drogas.

Abstinencia

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la terminación del tratamiento se acompañará de síntomas de abstinencia. Estos pueden consistir en cefalea, dolor muscular, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión e irritabilidad. En los casos severos, se pueden presentar los siguientes síntomas: alejamiento de la realidad, despersonalización, hiperacusias, adormecimiento/hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, ruido y contacto físico, alucinaciones o crisis epilépticas (Ver Efectos Indeseables). Puede presentarse un efecto de rebote de la ansiedad, consistente en un síndrome transitorio en el que los síntomas que requirieron del tratamiento con Lexotan® recuren en forma intensa, y pueden presentarse al suspender el tratamiento. Se puede acompañar por otras reacciones, incluyendo cambios en el estado de ánimo, ansiedad o alteraciones del sueño e inquietud. En vista de que el fenómeno de abstinencia y el fenómeno de rebote es mayor después de la suspensión abrupta del tratamiento, se recomienda que la dosis se disminuya en forma gradual.

Efectos sobre la capacidad para manejar o el uso de maquinaria

La sedación, la amnesia, y las alteraciones en la función muscular pueden afectar en forma adversa la capacidad para manejar o utilizar maquinaria. Este efecto se incrementa si el paciente ha ingerido alcohol.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

No se ha establecido la seguridad de bromazepam en el embarazo humano. Una revisión de los eventos adversos producidos por fármacos, reportados espontáneamente, no muestra una incidencia mayor que la que podría anticiparse en una población similar no tratada. En varios estudios se ha sugerido un incremento en el riesgo de malformaciones congénitas asociadas con el uso de tranquilizantes menores (diazepam, meprobamato y clordiazepóxido), durante el primer trimestre del embarazo. Debe evitarse la administración de bromazepam durante el embarazo, a menos que no exista otra alternativa más segura.

Si el producto se prescribe a una mujer con potencial para concebir, se le debe advertir que debe contactar a su médico con respecto a la suspensión del medicamento si intenta embarazarse o si se sospecha que está embarazada.

Se permite la administración de bromazepam durante los últimos tres meses del embarazo o durante el trabajo de parto, únicamente en caso de una estricta indicación médica, ya que en el neonato pueden presentarse, debido a la acción farmacológica del medicamento, efectos tales como hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria moderada.

Asimismo, los infantes nacidos de madres quienes tomaron benzodiazepinas en forma crónica durante las últimas etapas del embarazo, pueden desarrollar una dependencia física y pueden estar en cierto riesgo de desarrollar los síntomas de abstinencia en el periodo postnatal. Las madres que están amamantando no deben tomar Lexotan®, ya que las benzodiazepinas pasan a la leche materna.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Lexotan® es bien tolerado en dosis terapéuticas. Se pueden presentar los siguientes efectos no deseados:

Disórdenes Psiquiátricos: Estado de Confusión, desorden emocional. Estos fenómenos se presentan principalmente al inicio de la terapia y generalmente desaparecen con la administración prolongada. Se han reportado ocasionalmente cambios en el libido.

Depresión: Se podría desmascarar una depresión pre existente durante el uso de benzodiazepinas

Reacciones paradójicas tales como agitación, irritabilidad, agresividad, falsas percepciones, ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inapropiado y otros efectos adversos sobre el comportamiento se pueden presentar con el uso de benzodiazepinas o agentes similares a las benzodiazepinas (Ver Abuso de drogas y dependencia). En caso de presentarse, se deberá discontinuar el uso del fármaco. La probabilidad de que se presenten en niños y pacientes ancianos es mayor que en otros pacientes.

Dependencia e uso crónico (aún a dosis terapéuticas) puede llevar al desarrollo de dependencia física y psíquica. La suspensión de la terapia puede producir en fenómeno de abstinencia o rebote (Ver Precauciones y Abuso de droga y dependencia). Se ha reportado el abuso de benzodiazepinas.

Alteraciones del Sistema Nervioso: se ha reportado que estos fenómenos pueden presentarse generalmente al inicio de la terapia y generalmente desaparecen con la administración continua; somnolencia, mareo, dolor de cabeza, disminución del estado de alerta y ataxia. La amnesia anterógrada puede presentarse utilizando dosis terapéuticas, incrementándose el riesgo con dosis más elevadas. Los efectos de amnesia pueden asociarse con una conducta impropia.

Alteraciones visuales: visión doble, este fenómeno se presenta principalmente al inicio de la terapia y generalmente desaparece con la administración continua.

Alteraciones Gastrointestinales: ocasionalmente se han reportado alteraciones gastrointestinales.

Alteraciones Piel y Tejido subcutáneo: ocasionalmente se han reportado alteraciones en piel y tejido subcutáneo.

Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo: Debilidad muscular, este fenómeno se presenta principalmente al inicio de la terapia y generalmente desaparece con la administración continua.

Alteraciones generales y condiciones del sitio de administración: Fatiga, este fenómeno se presenta principalmente al inicio de la terapia y generalmente desaparece con la administración continua.

Heridas, Ervenenamiento y procedimientos para complicaciones: Se ha reportado un incremento en caídas y fracturas en los ancianos que utilizan benzodiazepinas.

Alteraciones respiratorias: Depresión respiratoria

Alteraciones cardíacas: Falla cardíaca incluyendo paro cardíaco

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Interacción Farmacocinética medicamentosa (IFM)

Existe la posibilidad de que los compuestos que inhiben algunas enzimas hepáticas, pueden tener influencia en la actividad de aquellas benzodiazepinas que son metabolizadas por estas enzimas. La administración concomitante de cimetidina puede prolongar la vida-media de eliminación de Bromazepam.

Interacciones farmacodinámicas medicamentosas (IFM)

Si Lexotan® se administra de manera concomitante con otros fármacos que actúen a nivel central, incluyendo alcohol, su efecto sedante, respiratorio y hemodinámico puede intensificarse. Los pacientes que estén recibiendo Lexotan deberán evitar el uso de alcohol (Ver precauciones Generales)

Consultar la sección de sobredosis sobre precauciones con otros fármacos del sistema nervioso central incluyendo alcohol.

En el caso de los analgésicos narcóticos, también se puede presentar una intensificación de la euforia, conduciendo a un incremento en la dependencia del medicamento psiquiátrico.

10. PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTÁGENÉISIS, TERATOGÉNEISIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

En estudios de carcinogenicidad en ratas no se encontró ninguna evidencia del potencial carcinogénico del bromazepam.

Bromazepam no fue genotóxico en pruebas in vitro e in vivo.

La administración oral diaria de bromazepam en ratas no tuvo ningún efecto en la fertilidad y el funcionamiento reproductivo general.

Se observaron incrementos de mortalidad fetal, incremento en la tasa de mortalidad y reducción en la sobrevivencia de crías cuando se administró bromazepam a ratas embarazadas. En estudios de embriotoxicidad/teratogenicidad no se detectó efecto teratogénico en dosis superiores a los 125 mg/kg/día. Después de la administración de dosis superiores a los 50 mg/kg/día a conejas embarazadas se observó reducción en el aumento del peso de la madre, reducción en el peso del feto e incremento en la incidencia de resorción.

Toxicidad crónica

No se observaron desviaciones de lo normal en estudios de toxicidad a largo plazo excepto por un incremento en el peso del hígado. Una observación histopatológica mostró hipertrófia centrolobulillar hepatocelular, lo cual fue considerado como indicativo de inducción enzimática por el bromazepam. Los efectos adversos observados con dosis elevadas y considerados como leves a moderados fueron: sedación, ataxia, ataques convulsivos breves aislados, elevación de la fosfatasa alcalina sérica e incremento limfocito en el SGT.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de Administración: Oral

Dosis Estándar

Dosis promedio para la terapia ambulatoria: 1.5-3 mg hasta tres veces al día.

Casos severos, especialmente en el hospital: 6-12 mg dos o tres veces al día.

Estas cantidades son recomendaciones generales y la dosis debe ser determinada individualmente. El tratamiento de los pacientes externos debe comenzar con dosis bajas, e incrementarse gradualmente hasta un nivel óptimo. La duración del tratamiento debe ser lo más corto posible. El paciente debe ser re-evaluado en forma regular y debe considerarse la necesidad de un tratamiento continuado, especialmente en el caso de que el paciente no tenga síntomas. El tratamiento en términos generales, no debe ser mayor de 8-12 semanas, incluyendo un período de disminución de dosis. En ciertos casos puede ser necesario extender el tratamiento más allá del período máximo, si es el caso, no debe realizarse sin la re-evaluación del estado del paciente con procedimientos especializados.

Instrucciones Especiales de Dosificación

Lexotan® generalmente no está indicado en niños, pero si el médico considera que el tratamiento con Lexotan® es apropiado, entonces la dosis debe ajustarse de acuerdo a su bajo peso corporal (aproximadamente 0.1- 0.3 mg/kg peso corporal).

Los pacientes ancianos (ver Farmacocinética en Poblaciones Especiales) y aquellos con insuficiencia hepática requieren dosis bajas debido a variaciones individuales en la sensibilidad y la farmacocinética.

12. SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTÍDOTOS)

Síntomas

Las benzodiazepinas comúnmente producen somnolencia, ataxia, disartria y nistagmus. La sobredosis con Lexotan® rara vez pone en riesgo la vida si se toma solo pero podría favorecer areflexia, apnea, hipotensión, depresión cardiorespiratoria y coma. En caso de presentarse un Coma, generalmente dura unas cuantas horas pero puede ser más prolongado y cíclico, particularmente en pacientes ancianos. Los efectos depresores respiratorios son más serios en pacientes con enfermedad respiratoria. Las benzodiazepinas incrementan los efectos de otros depresores del SNC, incluyendo el alcohol.

Tratamiento

Monitorear los signos vitales del paciente e implementar medidas de soporte de acuerdo con el estado clínico del paciente. En particular, los pacientes que necesiten tratamiento sintomático por efectos cardiorespiratorios o efectos del SNC. La absorción posterior debe preverse usando un método adecuado p. ej, tratamiento dentro de 1 a 2 horas con carbón activado. Para pacientes somnolientos es obligatoria la protección de las vías aéreas si se utiliza carbón activado. En el caso de una ingestión mezclada se debe considerar el lavado gástrico, sin embargo no como una medida rutinaria. Si la depresión del SNC es severa, considerar el uso de flumazenil (Lexant®), un antagonista benzodiazepínico. Sólo debe ser administrado bajo condiciones de monitoreo cercano. Tiene una vida media corta (como una hora), por lo tanto a los pacientes a los que se les administre flumazenil requerirán monitoreo después de que los efectos desaparezcan. El flumazenil deberá ser utilizado con extrema precaución con fármacos que reducen el umbral de convulsiones (p. ej, antidepresivos tricíclicos). Para mayor información sobre el correcto uso de este medicamento, referirse a la información para prescribir de flumazenil (Lexant®).

13. PRESENTACIONES

Caja con 30 y 100 tabletas de 3 ó 6 mg en envase de burbuja.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Léase instructivo anexo

Su venta requiere receta médica, la cual se retendrá en la farmacia.

Su uso prolongado aún a dosis terapéuticas puede causar dependencia.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el primer trimestre del embarazo y la lactancia

15. NOMBRE DEL LABORATORIO Y DIRECCIÓN

Hecho en México por:
Productos Roche, S.A. de C.V.
Vía Isidro Fabela Nte. No. 1536-B
Col. Parque Industrial
C.P. 50030, Toluca, México

Según fórmula de:
F. Hoffmann-La Roche, S.A.

Para información adicional sobre este medicamento comuníquese a nuestro Centro de Información Médica, Tel. (01) (55) 52585099 y 01-800-0076243, 6 mexico.info@roche.com

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Número de Registro
80663 SSA II

®Marca Registrada



VIVIR es EMOCIONANTE

Atención especial se ha puesto, al seleccionar los artículos que se presentan en esta edición en español de la *American Journal of Psychiatry*, dentro de estos, destaca la preferencia por temas sobre áreas de suma importancia en la incidencia y prevalencia de trastornos mentales que favorezcan la actualización y retroalimentación del psiquiatra hispanoparlante. El artículo de Kendler, que hace una revisión sobre la multicausalidad de los trastornos adictivos a psicotrópicos es prueba de lo antes dicho. Este estudio observacional analítico, transversal y retrospectivo se efectuó revisando los registros públicos de personas atendidas en instituciones públicas de Suecia; se contempló como objetivo el valorar la interacción que los pacientes alcohólicos tenían con sus hermanos, medios hermanos y gemelos –idénticos o no–, para generar también una dependencia; se analizó también el tiempo de vivir ambos en la misma casa, en el mismo vecindario y en la misma ciudad e incluso el nivel socioeconómico del hogar. Los resultados permiten aclarar situaciones que se dan a nivel mundial, como el hecho de encontrar una mayor casuística en personas de sexo masculino y que cuando un hermano mayor es adicto, resulta más frecuente encontrar adicciones en los hermanos menores.

Un tema de gran interés y trascendencia en el campo de la Psiquiatría es la posibilidad de encontrar procesos psicopatológicos comórbidos que dificultan aún más el poder crear programas de tratamiento que favorezcan la atención a todas las partes que conforman el trastorno a tratar. En este sentido, el estudio de Poulsen y cols. nos muestra los resultados favorables que se obtienen al manejar a personas que presentan bulimia, trastorno de la alimentación, y estados depresivos. Se concluye, en el aspecto terapéutico, con la sugerencia de la utilización de la Terapia Cognitivo Conductual tras comparar esta técnica con la Terapia Psicoanalítica.

Es difícil, dentro de los contenidos del *American Journal of Psychiatry*, no encontrar artículos que nos permitan seguir los grandes avances que el campo de la investigación en neurociencias está teniendo día tras día y es así como en el ensayo de Koenigsberg y cols., a través de estudios de resonancia magnética funcional, se muestran los cambios que se presentan al mostrar imágenes negativas (violencia, robo, etc.) a pacientes con trastornos de la personalidad por evitación y a sujetos sanos, ubicando los cambios que se correlacionan con zonas específicas de la corteza cerebral y el sistema límbico, demostrando que los pacientes limítrofes reaccionaron con mayor actividad en la zona de la amígdala e ínsula cerebral.

La Psiquiatría sin duda es de las especialidades que más interactúa con otras ramas de la medicina; no sólo por el sentido humanístico que maneja, sino también por la gran cantidad de datos clínicos y epidemiológicos que a través de la investigación en neurociencias se han encontrado. Lo antes dicho se refleja con facilidad en el metaanálisis que Friedman y cols. llevaron a cabo a fin de determinar qué métodos, farmacológicos o no, serían determinantes para tratar los cuadros de delirio postoperatorio. Asimismo investigaron qué fármaco o actitud promovía una menor estancia hospitalaria o en la UCI, cuál exhibía menor mortalidad y cuál se relacionaba con un mejor pronóstico. Concluyeron, como acontece en muchas notas de la medicina, que es mejor tratar de evitar la presentación del cuadro clínico. Encontraron además que psicofármacos como el haloperidol, los antipsicóticos de segunda generación, la gabapentina, los niveles más bajos de sedación intraoperatoria con propofol y una sola dosis de ketamina durante la inducción anestésica son algunas de las propuestas para manejar el delirium postoperatorio.

Confiamos en que la presente selección le sea de utilidad en su ejercicio profesional.

ATTE.

Dr. Salvador Gonzalez Gutiérrez
Director Médico - CAIYRAD
Representante Regional - AMESAD

THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

EDITOR RESPONSABLE
Robert Freedman, M.D.

COEDITORES

David A. Lewis, M.D.

Robert Michels, M.D.

Daniel S. Pine, M.D.

Susan K. Schultz, M.D.

Carol A. Tamminga, M.D.

REDACCION

Editor Ejecutivo

Michael D. Roy

Editora Principal/ Articulista

Jane Weaver, E.L.S.

Editor Principal

John J. Guardiano, Ph.D.

Gerente de Producción

Susan Westrate

Editores Auxiliares

Katie Duffy
Angela Moore

Gerente de Servicios de Apoyo Editorial

Nicole Gray

Asistente Editorial

Linda LaCour

Asistente Editorial/ Coordinadora de Permisos

Heidi Koch

Asistentes de los Editores

Lois Lilienthal
Laura English
Rachel Hogg
Russell A. Scholl

CONSEJO EDITORIAL

Alan Brown, M.D., M.P.H.

Linda Brzustowicz, M.D.

Tyrone Cannon, Ph.D.

Benjamin G. Druss, M.D., M.P.H.

Graham J. Emslie, M.D.

Daniel C. Javitt, M.D.

Bankole Johnson, M.D.

Ellen Leibenluft, M.D.

Douglas F. Levinson, M.D.

Constantine G. Lyketsos,
M.D., M.H.S.

Barbara Milrod, M.D.

Jerrold F. Rosenbaum, M.D.

A. John Rush, M.D.

Patricia Suppes, M.D., Ph.D.

Anita Thapar, M.B.B.Ch.,
F.R.C.Psych., Ph.D., F.Med.Sci.

Mauricio Tohen, M.D.,
Dr.PH., M.B.A.

Eduard Vieta, M.D., Ph.D.

EDITORA EMÉRITA

Nancy C. Andreasen, M.D., Ph.D.

EXDIRECTORES

Amariah Brigham, M.D.
1844-1849

T. Romeyn Beck, M.D.
1849-1854

John P. Gray, M.D.
1854-1886

G. Alder Blumer, M.D.
1886-1894

Richard Dewey, M.D.
1894-1897

Henry M. Hurd, M.D.
1897-1904

Edward N. Brush, M.D.
1904-1931

Clarence B. Farrar, M.D.
1931-1965

Francis J. Braceland, M.D.
1965-1978

John C. Nemiah, M.D.
1978-1993

THE AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

1000 Wilson Blvd., Suite 1825, Arlington, VA 22209-3901
(888) 357-7924 (llamada sin costo desde el interior de EUA y Canadá) / (703) 907-7300
Sitio Internet: www.psychiatry.org • correo electrónico: apa@psych.org



MESA DIRECTIVA 2013 - 2014 OFFICERS

Presidente	Jeffrey A. Lieberman, M.D.
Presidente Electo	Paul Summergrad, M.D.
Tesorero	David Fassler, M.D.
Secretario	Maria A. Oquendo, M.D.

ASAMBLEA

Vocal	Melinda L. Young, M.D.
Vocal Electo	Jenny L. Boyer, M.D.
Secretario	Glenn A. Martin, M.D.

OFICINA DEL DIRECTOR MÉDICO

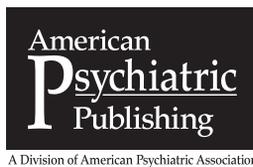
Director Médico y Director Ejecutivo James H. Scully, Jr., M.D.

CONSEJO DE ADMINISTRACIÓN

Jeffrey Akaka, M.D.	Jeffrey Geller, M.D.	Phillip M. Murray, M.D.
Christina J. Arredondo, M.D.	Marc David Graff, M.D.	James E. Nininger, M.D.
Carol A. Bernstein, M.D.	James A. Greene, M.D.	John M. Oldham, M.D.
Lara J. Cox, M.D., M.S.	Dilip V. Jeste, M.D.	Uyen-Khanh Quang-Dang, M.D.
Brian Crowley, M.D.	Judith F. Kashtan, M.D.	Gail E. Robinson, M.D.
Anita S. Everett, M.D.	Molly K. McVoy, M.D.	Erik R. Vanderlip, M.D.

EDITORA

Rebecca D. Rinehart



La Revista Americana de Psiquiatría se encuentra en internet en: ajp.psychiatryonline.org

Efectos de la Genética, Familiares y del Ambiente de la Comunidad Sobre el Abuso de Sustancias en la Adolescencia: Estudio Nacional Sueco Sobre Gemelos y Hermanos

Kenneth S. Kendler, M.D.

Hermine H. Maes, Ph.D.

Kristina Sundquist, M.D., Ph.D.

Henrik Ohlsson, Ph.D.

Jan Sundquist, M.D., Ph.D.

Objetivo: Usando los datos de registro nacional sueco, los autores investigaron los factores de riesgo genéticos y ambientales en la etiología del abuso de sustancias mediante el modelado de hermanos gemelos. Los autores hicieron un seguimiento con análisis epidemiológicos para identificar las influencias ambientales compartidas en el abuso de sustancias.

Método: El abuso de sustancias se definió usando registros públicos médicos, legales o farmacéuticos. Los pares de gemelos y de hermanos se obtuvieron de los registros nacionales genealógicos y de gemelos. La información sobre la residencia de los pares de hermanos dentro del mismo domicilio, área residencial pequeña y municipio se obtuvo de las Estadísticas de Suecia. Los autores predijeron la concordancia con respecto al abuso de sustancias por los años de residencia compartida hasta que el hermano mayor cumpliera 21 años y el riesgo de futuro abuso de sustancias entre los adolescentes que vivían con figuras parentales como una función del estatus socioeconómico del nivel familiar y la marginación social del vecindario.

Resultados: El modelo de mejor ajuste entre hermanos y gemelos predijo una heredabilidad sustancial respecto al abuso de sustancias en los hombres (55%) y en las mujeres (73%); se encontraron

factores ambientales compartidos que operaron sólo entre los hermanos hombres y dieron cuenta del 23% de la varianza en su labilidad. Por cada año de vida en el mismo domicilio, la probabilidad de concordancia entre hermanos respecto al abuso de sustancias aumentó entre el 2% y el 5%. Cuando no residían en la misma casa, la concordancia se predijo a partir de la residencia en la misma pequeña área residencial o municipio. El riesgo de abuso de sustancias se predijo tanto por el estatus socioeconómico familiar como por la marginación social del vecindario. Al controlar por el estatus socioeconómico, cada año de vida en un vecindario con marginación social alta incrementó el riesgo de abuso de sustancias en un 2%.

Conclusiones: Usando datos objetivos de los registros, los autores encontraron que el abuso de sustancias es altamente heredable. Una proporción sustancial del efecto ambiental compartido sobre el abuso de sustancias proviene de las influencias del ámbito a nivel comunitario más que de las influencias a nivel del hogar. Los efectos genéticos mostrados en los estudios sobre gemelos han llevado a los análisis moleculares para elucidar las vías biológicas. De forma paralela, puede hacerse el seguimiento de los efectos ambientales mediante estudios epidemiológicos para clarificar los mecanismos sociales.

(*Am J Psychiatry* 2014; 171:209–217)

El abuso de sustancias psicoactivas es un problema de salud pública en todo el mundo (1). Puesto que el abuso de sustancias es altamente hereditario (2,3), una meta importante de la investigación ha sido elucidar la naturaleza de estos riesgos hereditarios. Los estudios previos sobre abuso de sustancias en gemelos revelaron un papel etiológico de los factores genéticos (4-8) y los efectos ambientales con frecuencia compartidos (por ej., 4,5,7,8). Sin embargo, los estudios no fueron plenamente representativos; los individuos debían estar de acuerdo en participar y reportar con precisión las conductas socialmente indeseables.

En un estudio sueco sobre abuso de sustancias en un contexto de adopción a nivel nacional (9), encontramos tanto influencias genéticas como influencias del ambiente familiar sobre el riesgo. Un estudio de seguimiento a nivel nacional mostró que el parecido entre hermanos con respecto al riesgo de abuso de sustancias fue mayor entre los pares que estaban más cercanos en edad que entre aquéllos más distantes en edad y los hermanos más grandes transmitían con más fuerza el riesgo de abuso de sustancias a sus hermanos menores que viceversa (10). En el presente

estudio, buscamos esclarecer la magnitud de los efectos genéticos sobre el abuso de sustancias en Suecia, así como obtener una mayor comprensión de la naturaleza de las influencias ambientales compartidas.

Usando el Registro Sueco de Gemelos y el Registro Multigeneracional para estudiar el abuso de sustancias en pares de hermanos gemelos, plenos y medios, comenzamos abordando cuatro preguntas con el modelado de hermanos y gemelos. Primero, ¿la heredabilidad del abuso de sustancias estimado a partir de los registros públicos es similar a la encontrada en los estudios sobre gemelos basados en la población que usan entrevistas personales? Segundo, ¿replicaríamos la evidencia de una muestra de adopción (9) y varios estudios previos sobre gemelos con respecto a los efectos hereditarios-ambientales sobre el abuso de sustancias? Tercero, nuestro estudio sobre adopción sugirió diferencias en la transmisión del abuso de sustancias entre hombres y mujeres, pero nuestro tamaño de muestra era demasiado pequeño como para abordar definitivamente esta cuestión. Usando las amplias dimensiones muestrales disponibles, ¿podríamos detectar las diferencias con respecto a los

sexos en cuanto al papel etiológico de los factores de riesgo genéticos y ambientales en el abuso de sustancias? Cuarto, ¿los factores ambientales afectan específicamente las semejanzas en el abuso de sustancias en los pares de gemelos por encima y más allá de su efecto sobre los hermanos?

En los estudios genéticos epidemiológicos típicos, el ambiente compartido se trata como una variable latente estimada a partir de los patrones de parecido entre los parientes. Mientras que este enfoque capta todas las influencias ambientales, no puede identificar los procesos ambientales involucrados. Así como los hallazgos sobre las influencias genéticas a partir de los estudios sobre gemelos sirven para estimular las investigaciones genéticas moleculares para identificar los genes de riesgo, los hallazgos sobre los factores de riesgo ambientales provenientes de los estudios sobre gemelos deberían generar métodos epidemiológicos más refinados para clarificar los procesos ambientales específicos implicados.

Por lo tanto, también usamos la información disponible en toda la población sueca acerca de la cohabitación de hermanos plenos y medios hermanos paternos y maternos durante la niñez y la adolescencia a fin de examinar si el parecido en cuanto al abuso de sustancias está asociado con los años de residencia compartida en el mismo domicilio o comunidad.

Finalmente, para lograr una mayor comprensión de la naturaleza de los factores ambientales que afectan el riesgo del abuso de sustancias en el ámbito del hogar y de la comunidad durante el desarrollo, nos apegamos a las decisivas observaciones de Faris y Dunham (11) y de Dohrenwend *et al.* (12) en el sentido de que un bajo estatus socioeconómico familiar y la marginación social a nivel de la comunidad incrementan el riesgo del abuso de sustancias (13). Examinamos, en adolescentes suecos mientras vivían aún con sus padres –y por lo tanto eran incapaces de elegir los ambientes particulares en los cuales participar–, el grado en que el estatus socioeconómico de la familia y la marginación social del vecindario predecían el futuro de registro de abuso de sustancias.

Método

Vinculamos los datos del registro exhaustivo y los de atención a la salud de múltiples fuentes a nivel nacional para conformar una base de datos usando el número único de identificación personal sueco de 10 dígitos asignado a todos los residentes al momento del nacimiento.

Los detalles de las bases de datos, los métodos estadísticos empleados para hacer inferencias, las descripciones de las poblaciones, las tablas de parámetros y las limitaciones potenciales de los análisis están en el suplemento de datos que acompaña la edición en línea de este artículo.

Resultados

Dos Modelos de Concordancia Entre Hermanos y Gemelos con Respecto al Abuso de Sustancias

Las correlaciones tetracóricas para el abuso de sustancias en nuestros pares de hermanos gemelos y de hermanos plenos se enlistan en la Tabla 1. Cinco hallazgos son dignos de mención. Primero, las correlaciones fueron sustancialmente superiores en los pares monocigóticos hombre-hombre y mujer-mujer, lo cual sugiere la importancia de los factores genéticos en la etiología del abuso de sustancias. Segundo, las correlaciones en los pares tanto de hombre-hombre como de mujer-mujer dicigóticos fueron mayores que la mitad de las observadas en los pares monocigóticos, lo cual guarda congruencia con las contribuciones importantes de los efectos ambientales hereditarios. Este patrón fue más pronunciado entre los hombres que entre las mujeres, lo cual sugiere un mayor efecto del ambiente compartido entre los hombres. Tercero, las correlaciones para el abuso de sustancias en los pares de hermanos plenos hombre-hombre y mujer-mujer fueron ambos modestamente menores que las vistas en los pares dicigóticos comparables y esta diferencia fue algo mayor entre los hombres. Tal patrón guarda congruencia con la importancia de un entorno especial de los gemelos. Cuarto, las correlaciones entre los hermanos dicigóticos y plenos de sexo opuesto fueron modestamente menores que las vistas en los pares del mismo sexo, pero por lo demás siguen un patrón similar. Finalmente, como se esperaba en razón de las amplias diferencias en cuanto al tamaño de las muestras, se averiguaron mucho más precisamente las correlaciones entre los hermanos plenos que entre los gemelos.

En la Tabla 2 presentamos las estimaciones de los parámetros para el modelo ACTE completo (A [*Additive genetic*] - genético aditivo, C [*shared or Common environment*] - ambiente compartido o común, T [*special Twin environment*] - ambiente especial gemelar, y E [*unique Environment components*] - componentes ambientales únicos) y el modelo de mejor ajuste 17 junto con los intervalos de confianza. El modelo de mejor ajuste estimó que la heredabilidad del abuso de sustancias fue del 55% entre los hombres y del 73% entre las mujeres. El ambiente familiar compartido y el ambiente gemelar estuvieron presentes sólo entre los hombres, donde dieron cuenta del 23% y del 3% de la varianza con respecto a la labilidad, respectivamente. El resto de la varianza en cuanto al riesgo en ambos sexos fue resultado de los efectos ambientales individuales específicos. En comparación con el modelo de mejor ajuste, el modelo completo estimó parámetros casi idénticos para las mujeres, pero entre los hombres produjo estimaciones más altas para los ambientes compartidos familiar y gemelar y estimaciones menores en cuanto a heredabilidad.

TABLA 1. Número de Pares de Gemelos y de Hermanos y la Correlación Tetracórica para la Prevalencia y el Abuso de Sustancias en estos Pares^a

Sexo	Tipo de Par	Número de Pares Completos	Número de Pares Concordantes	Número de Pares Discordantes	Correlación Tetracórica	Error Estándar	Prevalencia de Abuso de Sustancias (%)	
							Hombres	Mujeres
Hombre-Hombre	Gemelos monocigóticos	3,899	47	122	0.79	0.03	2.8	
Hombre-Hombre	Gemelos dicigóticos	4,238	24	157	0.58	0.06	2.7	
Mujer-Mujer	Gemelos monocigóticos	4,558	20	98	0.70	0.05		1.5
Mujer-Mujer	Gemelos dicigóticos	4,313	8	110	0.45	0.09		1.5
Hombre-Mujer	Gemelos dicigóticos	12,447	45	663	0.36	0.05	4.0	2.1
Hombre-Hombre	Hermanos plenos	718,276	7,792	49,908	0.51	0.00	4.6	
Mujer-Mujer	Hermanos plenos	641,506	1,139	20,133	0.37	0.01		1.8
Hombre-Mujer	Hermanos plenos	1,347,324	4,063	76,392	0.32	0.01	4.3	1.7

^a Para pares de hermanos plenos, tomamos todos los pares dentro de las camadas hasta cuatro. Con camadas más amplias, escogimos cuatro pares al azar.

TABLA 2. Estimaciones de Parámetros e Intervalos de Confianza del 95% para el Modelo ACTE Completo y el Modelo de Mejor Ajuste^a

	Modelo Completo	Modelo de Mejor Ajuste
a^2_h		
Estimación	0.39	0.55
IC del 95%	0.30 – 0.48	0.52 – 0.58
c^2_h		
Estimación	0.30	0.23
IC del 95%	0.17 – 0.39	0.21 – 0.24
t^2_h		
Estimación	0.09	0.03
IC del 95%	0.00 – 0.14	0.00 – 0.08
e^2_h		
Estimación	0.23	0.20
IC del 95%	0.17 – 0.25	0.15 – 0.24
a^2_m		
Estimación	0.71	0.73
IC del 95%	0.61 – 0.75	0.71 – 0.76
c^2_m		
Estimación	0.01	—
IC del 95%	0.00 – 0.05	
t^2_m		
Estimación	0.00	—
IC del 95%	0.00 – 0.05	
e^2_m		
Estimación	0.27	0.27
IC del 95%	0.21 – 0.33	0.24 – 0.29

^a a^2 = efectos genéticos aditivos; c^2 = efectos ambientales compartidos; t^2 = efectos ambientales gemelares especiales; e^2 = efectos ambientales individuales específicos; h = hombre; m = mujer

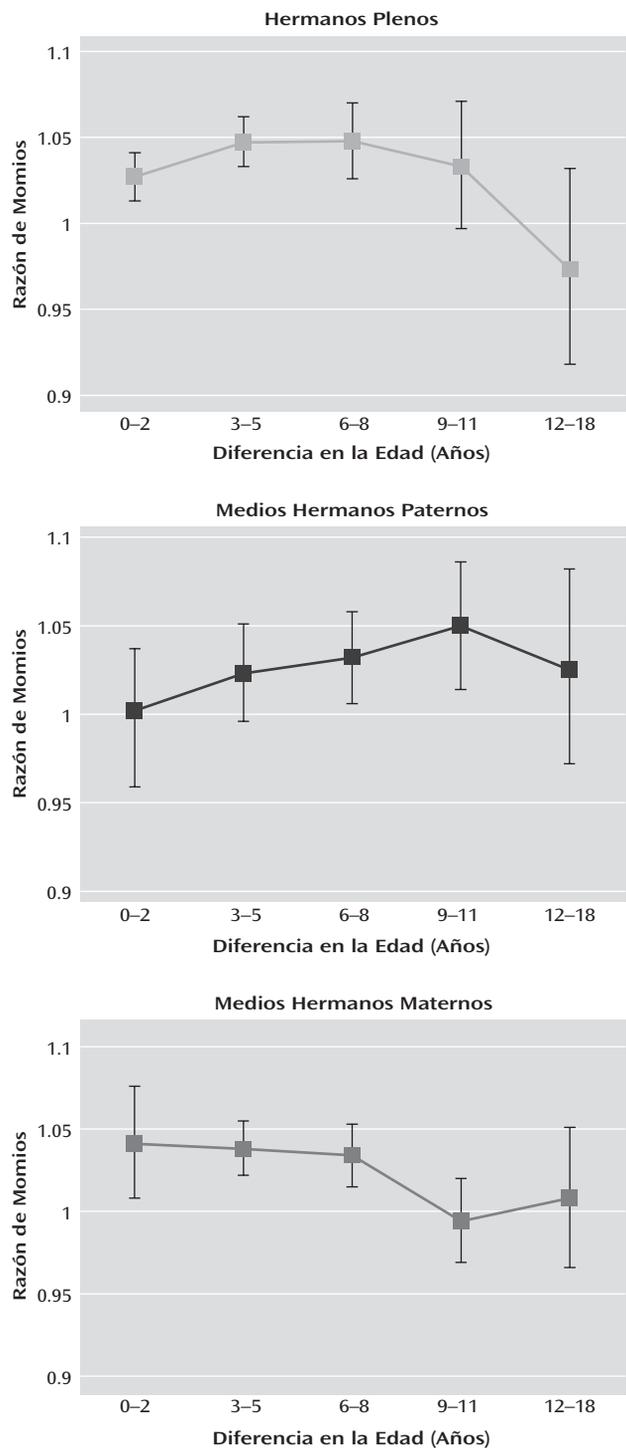
Efecto de los Años de Residencia en el Mismo Domicilio o Comunidad Sobre la Similitud en el Abuso de Sustancias

Años de cohabitación en pares de hermanos hombre-hombre. Entre los pares de hermanos con por lo menos un miembro con abuso de sustancias, predijimos la probabilidad de que el par fuera concordante para el abuso de sustancias como una función del número de años de cohabitación en el mismo domicilio (Figura 1) y su diferencia en la edad. En el caso de los hermanos plenos, la concordancia para el abuso de sustancias fue predicha significativamente por los años de cohabitación para los nacidos con 0 – 2 años de separación (razón de momios por año = 1.03, intervalo de confianza [IC] del 95% = 1.01 – 1.04, $p = 0.0002$), con 3 – 5 años de separación (razón de momios = 1.05, IC del 95% = 1.03 – 1.06, $p < 0.0001$), y con 6 – 8 años de separación (razón de momios = 1.05, IC del 95% = 1.03 – 1.07, $p < 0.0001$). Se observó una tendencia en la misma dirección para los nacidos con 9 – 11 años de separación (razón de momios = 1.03, IC del 95% = 0.99 – 1.07, $p = 0.07$), pero no para los nacidos con más de 12 años de separación.

El patrón fue similar en los medios hermanos paternos, excepto que no se observó un efecto significativo en los nacidos con 0 – 2 años de separación o con más de 12 años. Para los nacidos con 3 – 5 años de separación, hubo una tendencia evidente (razón de momios = 1.02, IC del 95% = 0.99 – 1.05, $p = 0.09$), mientras que se observaron efectos significativos para los nacidos con 6 – 8 años de separación (razón de momios = 1.03, IC del 95% = 1.01 – 1.06, $p = 0.0143$) y 9 – 11 años (razón de momios = 1.05, IC del 95% = 1.01 – 1.09, $p = 0.05$).

Para los medios hermanos maternos, los efectos significativos se observaron en los pares nacidos con 0 – 2 años de separación (razón de momios = 1.04, IC del 95% = 1.01 – 1.08, $p = 0.0158$), 3 – 5 años (razón de momios = 1.04, IC del 95% = 1.02 – 1.06, $p < 0.0001$),

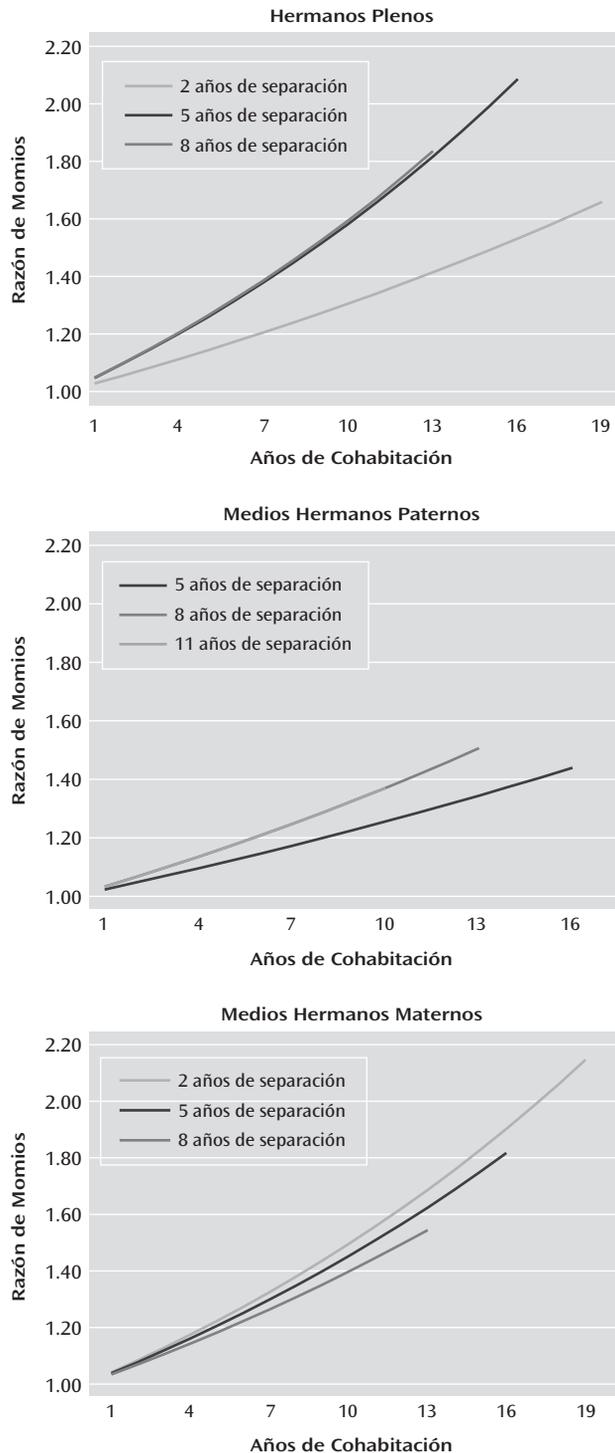
FIGURA 1. Relación Entre el Tiempo Vivido en el Mismo Domicilio (Número de Años), la Diferencia en la Edad y el Abuso de Sustancias Entre Ambos Hermanos del Par



y 6 – 8 años (razón de momios = 1.03, IC del 95% = 1.02 – 1.05, $p = 0.0004$). Sin embargo, no se observó ninguna tendencia para los nacidos con más de nueve años de separación.

La Figura 2 describe el efecto acumulativo de las consecuencias de la cohabitación sobre la similitud en cuanto al abuso de sustancias

FIGURA 2. Relación Entre el Tiempo Vivido en el Mismo Domicilio y el Abuso de Sustancias Entre Ambos Hermanos del Par^a



^a La figura ilustra la razón de momios para diversos años de cohabitación para varias diferencias entre los años de nacimiento.

para aquellos análisis que mostraban un efecto estadísticamente significativo. La figura ilustra la razón de momios de la concordancia correspondiente al abuso de sustancias en pares de hermanos

como una función de la cantidad de años de cohabitación en relación con las diversas diferencias en las edades. Así, para los hermanos plenos nacidos con dos años de separación, la cohabitación durante el período completo de seguimiento de 19 años produjo una razón de momios agregada de $1.027^{19} = 1.66$. Nótese que se estimó que los efectos de la cohabitación sobre la concordancia en cuanto al abuso de sustancias fueron ligeramente más fuertes en el caso de los hermanos plenos nacidos con cinco u ocho años de separación. En comparación con los hermanos plenos, los efectos acumulados de la cohabitación fueron ligeramente mayores entre los medios hermanos maternos y algo menores entre los medios hermanos paternos.

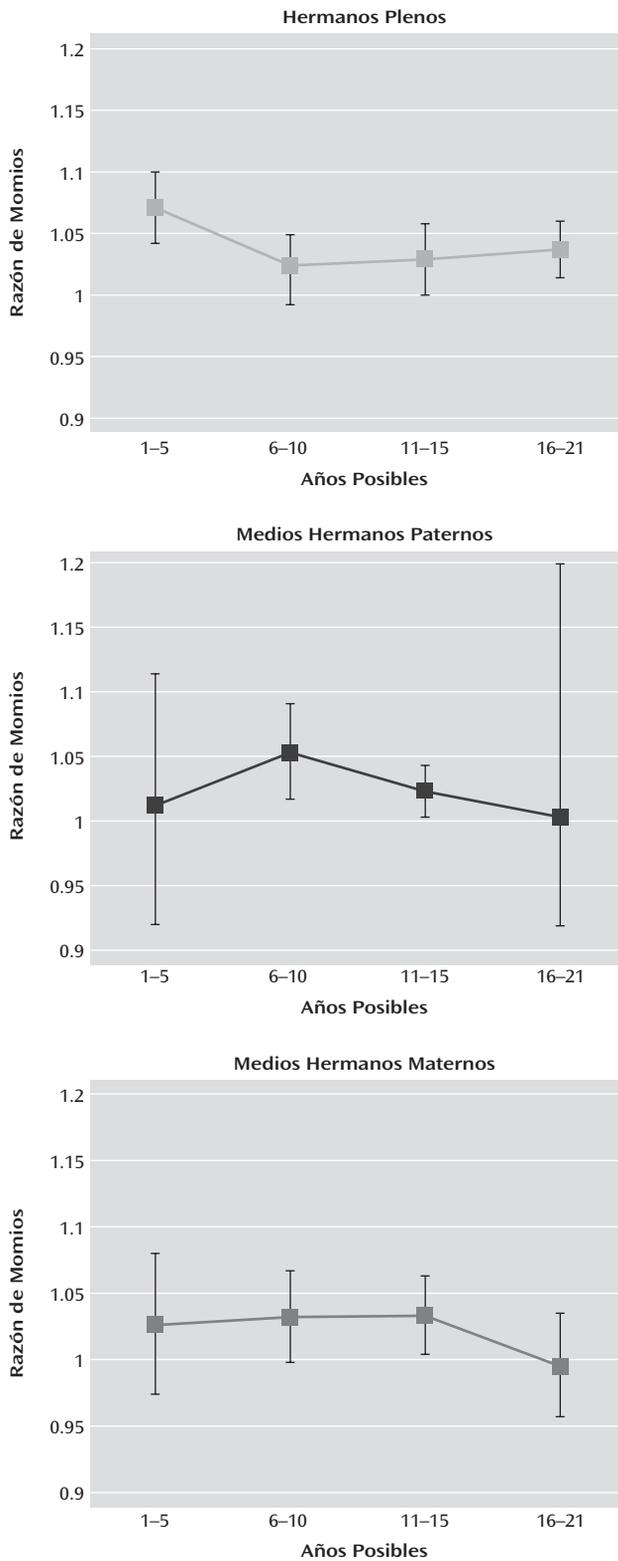
Años de vivir en la misma pequeña área residencial en los pares de hermanos hombre-hombre. Dentro del periodo de seguimiento, a continuación nos preguntamos si, cuando no vivían en la misma casa, la concordancia en cuanto al abuso de sustancias estaba influida por el hecho de vivir en la misma pequeña área residencial (Figura 3). Para estos análisis, dividimos a los pares de hermanos en función del número de años que no estuvieron cohabitando en la misma casa y, por lo tanto, podrían haber estado viviendo dentro de la misma pequeña área residencial. En el caso de los hermanos plenos, la concordancia en cuanto al abuso de sustancias se predijo significativamente por los años de residencia en la misma pequeña área residencial para aquellos elegibles durante ≤ 5 años (razón de momios = 1.07, IC del 95% = 1.04 – 1.10, $p < 0.0001$), 11– 15 años (razón de momios = 1.03, IC del 95% = 1.00 – 1.06, $p = 0.05$), y 16 – 21 años (razón de momios = 1.04, IC del 95% = 1.01 – 1.06, $p = 0.0014$), y se observó una tendencia en esa dirección para los elegibles para vivir en la misma pequeña área residencial durante 6 – 10 años (razón de momios = 1.02, IC del 95% = 0.99 – 1.05, $p = 0.058$).

En el caso de los medios hermanos paternos, los tamaños de las muestras fueron bastante limitados en aquellos elegibles de 1– 5 años y 16 – 21 años y no pudimos observar ningún efecto del hecho de vivir en la misma pequeña área residencial sobre la concordancia en cuanto al abuso de sustancias (Figura 3). Sin embargo, los años de vivir en la misma pequeña área residencial no afectaron significativamente la concordancia en lo referente al abuso de sustancias en los medios hermanos paternos elegibles de 6 – 10 años (razón de momios = 1.05, IC del 95% = 1.02 – 1.09, $p = 0.004$) y de 11 – 15 años (razón de momios = 1.02, IC del 95% = 1.00 – 1.04, $p = 0.02$).

El efecto del hecho de vivir dentro de la misma pequeña área residencial sobre la concordancia en cuanto al abuso de sustancias fue de una magnitud similar entre los medios hermanos maternos, pero menos significativo: alcanzó el umbral sólo en un grupo: aquellos elegibles de 11 – 15 años (razón de momios = 1.03, IC del 95% = 1.00 – 1.06, $p = 0.027$). Se observó una tendencia en la misma dirección en aquellos elegibles de 6 – 10 años (razón de momios = 1.03, IC del 95% = 0.99 – 1.07, $p = 0.064$).

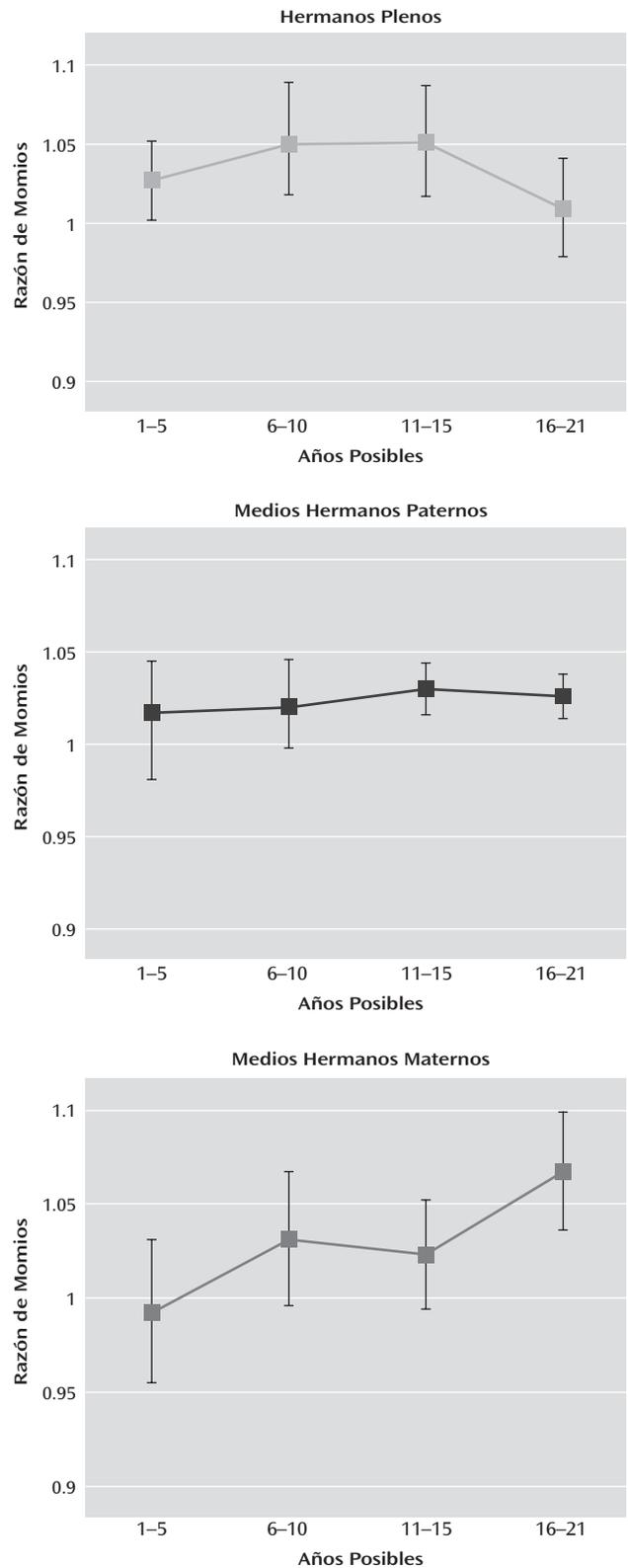
Años de vivir en el mismo municipio en los pares de hermanos hombre-hombre. Dentro del periodo de seguimiento, a continuación averiguamos si, cuando no vivían en la misma casa o en la misma pequeña área residencial, la concordancia en cuanto al abuso de sustancias estaba influida por el hecho de vivir en el mismo municipio (Figura 4). Para los hermanos plenos, los años de vivir en el mismo municipio estuvieron significativamente asociados con el incremento en la concordancia respecto al abuso de sustancias en aquellos elegibles de 1 – 5 años (razón de momios = 1.03, IC del 95% = 1.00 – 1.05, $p = 0.0305$), 6 – 10 años (razón de momios = 1.05, IC del 95% = 1.02 – 1.09, $p = 0.0028$), y 11 – 15 años (razón de momios = 1.05, IC del 95% = 1.02 – 1.09, $p = 0.0035$). En los medios hermanos paternos, los años de vivir en el mismo municipio estuvieron relacionados significativamente con el incremento en la concordancia en cuanto al abuso de sustancias en aquellos elegibles

FIGURA 3. Relación Entre Vivir en la Misma Pequeña Área Residencial (Número de Años) y el Abuso de Sustancias Entre Ambos Hermanos en el Par^a



^a Dividimos los pares de hermanos en función del número de años que no estuvieron residiendo juntos en casa y, por lo tanto, pudieron haber estado viviendo en la misma pequeña área residencial.

FIGURA 4. Relación Entre Vivir en el Mismo Municipio (Número de Años) y el Abuso de Sustancias Entre Ambos Hermanos en el Par^a



^a Dividimos los pares de hermanos en función del número de años que no estuvieron residiendo juntos en casa y, por lo tanto, pudieron haber estado viviendo en el mismo municipio.

de 11 – 15 años (razón de momios = 1.03, IC del 95% = 1.02 – 1.04, $p < 0.0001$) y de 16 – 21 años (razón de momios = 1.03, IC del 95% = 1.01 – 1.04, $p < 0.0001$). En los medios hermanos maternos, los años de residencia en el mismo municipio estuvieron vinculados significativamente con un incremento en la concordancia en cuanto al abuso de sustancias sólo en aquellos elegibles de 16 – 21 años (razón de momios = 1.07, IC del 95% = 1.04 – 1.10, $p < 0.0001$) con una tendencia en la misma dirección para los elegibles de 6 – 10 años (razón de momios = 1.03, IC del 95% = 0.99 – 1.07, $p = 0.088$).

Validación de los efectos de cohabitación. La similitud en el abuso de sustancias fue sustancialmente más alto en los medios hermanos varones maternos que en los paternos (ver Tabla S3 en el suplemento de datos en línea). Aunque la relación genética es similar en los dos tipos de medios hermanos, fue más probable que hubiese cohabitación en los medios hermanos maternos que en los paternos. ¿Podríamos explicar la mayor similitud en cuanto al abuso de sustancias entre los medios hermanos maternos a partir de los antecedentes de cohabitación? En todos los medios hermanos, ser un par de medios hermanos maternos predijo fuertemente una concordancia superior en cuanto al abuso de sustancias (ver Tabla S5 en el suplemento de datos en línea). Estas diferencias fueron significativas en tres de estos cinco grupos y a nivel de tendencia para un cuarto. Sin embargo, cuando controlamos por años de residencia en el mismo domicilio, la misma pequeña área residencial o la misma área metropolitana, las comparaciones no alcanzaron significancia: las razones de momios observadas se agruparon alrededor de la unidad.

Examen de pares mujer-mujer y hombre-mujer. En nuestros análisis finales, examinamos conjuntamente los efectos de la cohabitación a nivel de hogar, de pequeña área residencial y del municipio en los pares hombre-hombre comparados con los pares mujer-mujer y en los pares hombre-hombre comparados con los pares de hermanos plenos hombre-mujer y los pares de medios hermanos maternos y paternos. En cada caso, examinamos un total de 45 comparaciones (cinco grupos que diferían en años de nacimiento por tres tipos de hermanos por tres unidades residenciales [hogar, pequeña área residencial y municipio]). El grado de similitud en cuanto al abuso de sustancias fue inferior entre los pares mujer-mujer que entre los pares hombre-hombre en 34 de las 45 comparaciones (p de la prueba de los signos = 0.0008). Sin embargo, como lo indicaron los términos de interacción, esta diferencia fue significativa en sólo uno de estos análisis en la dirección del menor efecto en los pares mujer-mujer. El grado de analogía en cuanto a abuso de sustancias fue más pequeño en los pares hombre-mujer que en los pares hombre-hombre en 37 de las 45 comparaciones (p de la prueba de los signos < 0.0001). Esta diferencia fue significativa en nueve análisis, siempre en la dirección de menos efectos de la coresidencia en los pares de hermanos mujer-hombre que en los pares hombre-hombre.

Estatus socioeconómico familiar y marginación social del vecindario en el riesgo futuro de abuso de sustancias. En los individuos nacidos entre 1970 y 1985 que vivían con un progenitor o un abuelo, un modelo multivariado de Cox mostró que el riesgo futuro para abuso de sustancias estaba predicho fuertemente por ambos criterios de valoración del estatus socioeconómico de la familia (razón de riesgo del ingreso familiar = 1.16, IC del 95% = 1.12 – 1.19, $p < 0.0001$), educación parental (razón de riesgo = 1.18, IC del 95% = 1.16 – 1.21, $p < 0.0001$) y marginación social a nivel de pequeña área residencial (razón de riesgo = 1.09, IC del 95% = 1.07 – 1.11, $p < 0.0001$) evaluada cuando el individuo tenía 15 años. Posteriormente examinamos el efecto de los años vividos en una pequeña área de residencia con alta marginación social hasta la edad de 15 años sobre el riesgo para el registro futuro del abuso de sustancias. Esta variable fue

altamente significativa cuando se examinó por sí sola (razón de riesgo por año = 1.03, IC del 95% = 1.03 – 1.04, $p < 0.0001$) o cuando se controló por ingreso familiar y educación parental (razón de riesgo por año = 1.02, IC del 95% = 1.02 – 1.02, $p < 0.0001$). Cuando se controló por el estatus socioeconómico familiar, un individuo que había pasado los primeros 15 años de su vida en un vecindario con alta marginación social tenía una razón de momios para el registro eventual de abuso de sustancias de 1.35.

Discusión

Llevamos a cabo tres conjuntos de análisis que buscaban esclarecer el papel etiológico de los factores hereditarios y comunitarios en el abuso de sustancias. Todos los análisis usaron muestras nacionales suecas, incluyendo pares de gemelos y de hermanos, y métodos objetivos de diagnóstico de abuso de sustancias recurriendo a expedientes médicos, legales y farmacéuticos.

Modelos de Hermanos Gemelos

Los resultados de nuestro modelado de hermanos gemelos abordaron cuatro cuestiones. Primero, a pesar de las diferencias sustanciales con respecto a la metodología, las estimaciones sobre la heredabilidad del abuso de sustancias en esta muestra estuvieron dentro del rango encontrado en los estudios previos sobre gemelos, donde las estimaciones sobre la heredabilidad del abuso de sustancias o la dependencia de sustancias variaron del 31% al 74% (4,5,7,14). El más amplio de estos estudios (14) produjo una estimación de la heredabilidad del abuso o la dependencia del 63%, a medio camino entre nuestras estimaciones en hombre y mujeres. Usando métodos de determinación que no dependieran ni de la cooperación del sujeto ni del recuerdo preciso a largo plazo de conductas socialmente indeseables, proporcionamos una confirmación importante de los resultados de los estudios previos sobre gemelos en el sentido de que los factores genéticos contribuyen sustancialmente al riesgo de abuso de sustancias.

Segundo, la mayoría de los estudios iniciales sobre gemelos (4,5,7,8) y nuestros estudios recientes sobre adopción (9) y sobre hermanos (10) encontraron influencias hereditarias-ambientales sobre el abuso de sustancias. Nosotros encontramos evidencia sólida sobre los efectos ambientales compartidos entre los varones. Un estudio pequeño sobre abuso de sustancias en gemelos examinó explícitamente esta cuestión y encontró estimaciones más amplias para los efectos ambientales compartidos (c^2) entre los hombres que entre las mujeres (9% y 4%) (5). Resulta interesante notar que cuando examinaron la sustancia de abuso más común, cannabis, sus resultados fueron similares a los aquí reportados, con una estimación de c^2 del 24% entre los hombres y de cero entre las mujeres (5). Nuestros resultados también guardan congruencia con la evidencia de los efectos ambientales compartidos sobre el abuso del alcohol entre los hombres suecos (15). Mientras que el patrón de correlaciones sugiere efectos ambientales compartidos modestos entre las mujeres, este efecto no fue detectable en el modelado de gemelos, quizá debido a la menor potencia que resultó de lo poco común del abuso de sustancias entre las mujeres.

Tercero, esperábamos esclarecer las diferencias entre los sexos en los patrones de los factores de riesgo en el abuso de sustancias. Encontramos evidencia robusta para las diferencias cuantitativas: los factores genéticos fueron considerablemente más importantes en la etiología del abuso de sustancias entre las mujeres que entre los hombres. Sin embargo, no encontramos efectos cualitativos de los sexos, pero la presencia de amplios efectos ambientales compartidos sobre sólo uno de los sexos hace que la detección de efectos

cualitativos de los sexos se torne mucho más difícil, porque ambos efectos predijeron la reducción de las correlaciones en el sexo opuesto en comparación con los pares de gemelos dicigóticos del mismo sexo y de hermanos.

Cuarto, puesto que también pudimos estudiar pares de hermanos además de los gemelos, pudimos evaluar si, debido a razones ambientales, los gemelos dicigóticos se asemejaban más uno a otro en cuanto al riesgo de abuso de sustancias que los hermanos plenos. Observando las correlaciones brutas (Tabla 1), vimos tal tendencia tanto en los pares hombre-hombre como en los pares mujer-mujer. Sin embargo, con respecto al ajuste de modelos, detectamos evidencia de un ambiente especial para los gemelos sólo entre los hombres. Es probable que esto también sea resultado de la menor potencia de nuestros análisis entre las mujeres. No obstante, el efecto del ambiente especial gemelar en los hombres (varianza del 3%) fue mucho más pequeño que el observado en los efectos ambientales compartidos (23%). Este resultado sugiere que la experiencia única de los hermanos gemelos tuvo un efecto menos importante sobre la semejanza en el abuso de sustancias que los antecedentes generales respecto al ambiente familiar, escolar y comunitario compartido por todos los hermanos. Además, expandir nuestros modelos más allá de los gemelos para incluir una muestra amplia de pares de hermanos hace que nuestros hallazgos sean más generalizables, puesto que los hermanos se cuentan entre las relaciones humanas más comunes.

En un análisis previo de la semejanza en cuanto al abuso de sustancias en hermanos suecos (10), reportamos que el parecido estaba significativamente relacionado con la diferencia de edad. Aquellos nacidos con una separación de dos años o menos entre sí fueron consistentemente más similares en el riesgo de abuso de sustancias que los nacidos con más de cinco años de separación. Nuestros presentes hallazgos sobre la mayor semejanza en el abuso de sustancias en gemelos dicigóticos que entre hermanos no gemelos guardan consistencia con este hallazgo, puesto que los hermanos dicigóticos son esencialmente hermanos nacidos al mismo tiempo.

En nuestros estudios suecos sobre abuso de sustancias, estamos en la posición relativamente única de poder comparar directamente nuestros hallazgos sobre gemelos y sobre hermanos con aquéllos provenientes de un estudio sobre adopción que emplearon procedimientos diagnósticos idénticos en la misma población (9). Las estimaciones de heredabilidad pueden obtenerse a partir de nuestros hallazgos sobre adopción duplicando la correlación tetracórica para abuso de sustancias entre el adoptado y su progenitor biológico o hermano pleno. Estas estimaciones concuerdan estrechamente una con otra (34% y 29%, respectivamente) y son considerablemente más bajas que las estimadas a partir de nuestra muestra de gemelos. Una manera de estimar el ambiente familiar compartido a partir de los datos sobre adopción consiste en estimar la correlación en el riesgo entre el adoptado y sus hermanos adoptivos. Esto equivalió a 0.19, cercano a nuestra estimación de los efectos ambientales compartidos en los hombres.

Se han observado estimaciones más bajas de heredabilidad en los estudios de adopción comparadas con muestras de gemelos para otros fenotipos (16-18) y esto podría tener varias causas. El grado en el cual esta discrepancia refleja los factores fortuitos (nuestra muestra de hermanos gemelos fue mucho mayor que nuestra muestra de adopción), los sesgos a lo alto en nuestra estimación de la heredabilidad a partir de la muestra de gemelos o los sesgos hacia abajo en nuestra estimación de la heredabilidad a partir de la muestra de adopción requerirá de más investigación.

Efecto de los Años de Residencia en el Mismo Hogar o Comunidad

Nuestro segundo grupo de análisis usó la información detallada disponible en los registros suecos para esclarecer la naturaleza de las influencias ambientales compartidas sobre el abuso de sustancias. Un rasgo crítico de nuestro diseño fue mantener constante el grado de semejanza genética y luego examinar si los años de residencia en el mismo hogar, pequeña área residencial o área metropolitana predecían analogías en el abuso de sustancias en los pares de hermanos. Al hacer esto, aislamos el efecto del ambiente que, en estudios típicos sobre la familia, se confunde con los efectos genéticos. Llevamos a cabo estos análisis en tres grupos de hermanos, tratándolos como experimentos replicados.

Cinco hallazgos de estos análisis son dignos de mención. Primero, confirmando los resultados provenientes de nuestro modelado de hermanos gemelos, en hermanos plenos hombre-hombre, la cantidad de años de cohabitación en el mismo hogar estuvo sistemáticamente relacionada con la semejanza en el abuso de sustancias. Para cada año de vida en la misma casa, la probabilidad de que los pares de hermanos con por lo menos un miembro afectado con abuso de sustancias sería concordante, típicamente estaría incrementada entre el 2% y el 5%. Al extrapolar sobre los años de cohabitación esperados, esto produjo razones de momios que oscilaron entre 1.6 y 2.0. Cuando se compara con las razones de momios totales para el abuso de sustancias entre los hermanos plenos (~ 5.0 – 8.5), la cohabitación da cuenta de un componente modesto de la analogía, lo que guarda consistencia con las estimaciones de nuestros modelos de hermanos gemelos.

Segundo, las consecuencias de los efectos de la cohabitación fue similar en los tres grupos de hermanos. Si nuestros parámetros se hubieran confundido con los efectos genéticos, deberían haber sido muchos más fuertes entre los hermanos plenos que entre los medios hermanos.

Tercero, el efecto de la cohabitación sobre la semejanza en cuanto al abuso de sustancias fue menos potente en los pares de hermanos de edades muy diferentes. A través de nuestros tres grupos de hermanos, los efectos de la cohabitación fueron pequeños y no fueron significativos en el caso de los pares con más de 12 años de diferencia de edad.

Cuarto, el efecto de vivir en la misma pequeña área residencial o el mismo municipio sobre la semejanza en el abuso de sustancias en los pares de hermanos fue parecido al observado para el hecho de vivir en el mismo hogar. Estos resultados sugieren que mucho del efecto ambiental compartido sobre el abuso de sustancias proviene de las influencias a nivel de la comunidad como la disponibilidad de sustancias, el ambiente escolar o los efectos de los grupos de pares, más que surgir en gran medida a partir de las influencias específicas de los hogares en lo individual, como la supervisión parental o la calidad de las relaciones padres-hijos. Poner a prueba formalmente esta hipótesis requeriría que modeláramos los tres contextos (hogar, pequeña área residencial y municipio) independientemente; sin embargo, no podíamos hacer esto formalmente porque estaban anidados (por ej., vivir en el mismo hogar siempre significa vivir en la misma pequeña área residencial).

Quinto, en congruencia con los resultados de nuestro modelado de hermanos gemelos, los pares de hermanos hombre-hombre fueron más sensibles a los efectos de vivir en el mismo hogar o comunidad que los pares mujer-mujer. Estos hallazgos guardan consistencia con varias líneas de evidencia. Investigaciones previas sugieren que, en comparación con las mujeres, los hombres están más motivados a usar sustancias psicoactivas para conformarse a los valores de los subgrupos (por ej., encajar en un grupo de pares)

y más influidos por los pares en su ingesta de sustancias porque consideran el consumo entre pares como un desafío (19,20). En una encuesta sueca sobre alumnos de bachillerato, Svensson (21) encontró que los hombres tenían niveles de exposición consistentemente más altos hacia la conducta anómala de los compañeros que las mujeres y concluyeron que esto surgió en gran medida porque los padres de las jóvenes supervisaban la conducta de sus hijas y sus amistades más de cerca que los padres de los jóvenes. De particular relevancia resulta que encontró que la probabilidad de abuso de sustancias estaba más fuertemente predicha por la exposición a la conducta anómala de los compañeros entre los hombres que entre las mujeres (21). Es probable que tanto la exposición más frecuente a la conducta anómala de los compañeros, así como el mayor efecto de esa exposición sobre el uso de sustancias entre los hombres comparados con las mujeres se tradujeran en influencias más fuertes entre pares en los hombres jóvenes suecos que en las mujeres. Además, en análisis epidemiológicos a nivel nacional que usan la misma definición de abuso de sustancias empleada aquí, encontramos que el riesgo de abuso de sustancias entre los hombres era considerablemente más sensible a la marginación a nivel del vecindario que entre las mujeres (J. Sundquist *et al.*, manuscrito no publicado de 2012). Los análisis de seguimiento en nuestra muestra señalaron dos mecanismos adicionales que podrían contribuir a las mayores influencias ambientales compartidas en el abuso de sustancias entre los hombres que entre las mujeres. A través de todas las décadas de nacimiento de nuestra muestra, los hombres se fueron de su casa a una edad más tardía que las mujeres y las diferencias medias oscilaron entre 0.6 y 3.5 años. Además, en nuestra muestra, los hombres tenían menor edad al momento del primer registro de abuso de sustancias (edad media, 27.4 años [DE = 9.8] que las mujeres (edad media, 29.4 [DE = 11.4]) (prueba *t* para la diferencia, $p < 0.0001$). Nuestros datos sugieren que la mayor sensibilidad ambiental al abuso de sustancias entre los hombres en comparación con las mujeres podría resultar de los efectos a varios niveles incluyendo las relaciones entre los pares, los efectos a nivel de la comunidad y las edades de abandono del hogar y del inicio del abuso de sustancias.

No tenemos conocimiento de estudios previos que usen métodos similares con los cuales pudiesen compararse nuestros hallazgos. El más relevante es un estudio de gemelos finlandeses adolescentes que incluía compañeros de escuela y así podría estimar el porcentaje de varianza ambiental basada en la escuela (22). Los efectos más fuertes se observaron con respecto al uso del alcohol y tabaco donde los efectos basados en la escuela dieron cuenta del 25% - 30% de la varianza. Nuestros hallazgos también guardan consistencia con análisis previos sobre pares de hermanos plenos en Suecia, que mostraron que la concordancia en el abuso de sustancias estaba inversamente relacionada con las diferencias en la edad y que la transmisión del abuso de sustancias era más potente de los hermanos mayores a los hermanos menores que a la inversa (10).

Efecto del Estatus Socioeconómico de la Familia y de la Marginación Social del Vecindario

Nuestros resultados finales examinaron los rasgos de los ambientes familiar y comunitarios (estatus socioeconómico y marginación social, respectivamente) que investigaciones previas habían sugerido como factores que afectan el riesgo de abuso de sustancias y forman parte del ambiente compartido detectado por nuestros análisis de hermanos gemelos y de cohabitación. En congruencia con los estudios clásicos en poblaciones adultas (11,12) y estudios sobre desarrollo que muestran que la pobreza en la infancia predispone a problemas de externalización como el abuso de sustancias (23,24), encontramos que el riesgo de abuso de sustancias

se predecía de manera independiente por el estatus socioeconómico familiar y la marginación social del vecindario.

Tres rasgos de estos hallazgos son dignos de mención. Primero, un problema importante en la interpretación de los efectos del estatus socioeconómico individual es el de la deriva genética comparada con la selección. ¿En qué medida podrían el estatus socioeconómico bajo y el abuso de sustancias estar asociados porque el abuso de sustancias (o los rasgos asociados) predispone a la pobreza o la pobreza predispone al abuso de sustancias? Hemos reducido este problema de interpretación examinando a los adolescentes que viven con figuras parentales porque la asociación entre la marginación social del vecindario y el futuro riesgo de abuso de sustancias no podría plausiblemente resultar de que los adolescentes se seleccionaran a sí mismos para estar en comunidades de alta marginación social. Sin embargo, nuestro diseño no puede explícitamente descartar los efectos a nivel de familia que podrían surgir si el riesgo genético de abuso de sustancias en los hijos estuviera correlacionado con un pobre éxito ocupacional en los padres. Segundo, nuestros resultados muestran que la marginación social a nivel del vecindario afecta el riesgo de abuso de sustancias por encima y más allá de los efectos del estatus socioeconómico familiar. Este hallazgo reduce sustancialmente la probabilidad de que nuestros resultados surjan de la deriva a nivel familiar y proporciona un mecanismo potencial a nuestros hallazgos sobre cohabitación. Nuestros resultados predicen que los individuos que viven en la misma pequeña área residencial, pero no en el mismo hogar, estarían correlacionados en su riesgo de abuso de sustancias y la magnitud de la correlación se incrementaría con los años compartidos en ese vecindario. Esto es sólo lo que observamos. Tercero, el estatus socioeconómico y la marginación social seguramente no son los únicos factores ambientales a nivel familiar y comunitario que afectan el riesgo de abuso de sustancias en la adolescencia. De hecho, tanto los resultados suecos previos que muestran un riesgo superior de abuso de sustancias cuando un hermano mayor padece de abuso de sustancias que cuando lo padece un hermano menor (25), así como un amplio cúmulo de investigación sobre la conducta anómala de los compañeros (26-28) sugieren ambos la importancia de la transmisión social directa del uso y abuso de sustancias en la adolescencia.

Recibido el 11 de octubre de 2012; revisiones recibidas el 12 de marzo y el 13 de junio de 2013; aceptado el 17 de junio de 2013 (doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12101300). De los Departments of Psychiatry and Human and Molecular Genetics, el Virginia Institute for Psychiatric and Behavioral Genetics, y el Massey Cancer Center, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia; el Center for Primary Health Care Research, Lund University, Malmö, Suecia; y el Stanford Prevention Research Center, Stanford University School of Medicine, Stanford, California. Dirigir la correspondencia al Dr. Kendler (kendler@vcu.edu).

Lo autores no reportan sostener relaciones financieras con intereses comerciales. Apoyado por el National Institute of Drug Abuse (subvención R01 DA030005); el Swedish Research Council (2011-3340 y 2012-2378); la subvención del proyecto ALF, Lund, Suecia; el Swedish Council for Information on Alcohol and Other Drugs; y el Swedish Council for Working Life and Social Research (2007-1754).

Paul Lichtenstein, Ph.D., proporcionó comentarios útiles acerca de las versiones anteriores de este artículo.

Referencias

1. World Health Organization: Atlas on Substance Use (2010): Resources for the Prevention and Treatment of Substance Use Disorders. Geneva, Switzerland, WHO Press, 2010
2. Merikangas KR, Stolar M, Stevens DE, Goulet J, Preisig MA, Fenton B, Zhang H, O'Malley SS, Rounsaville BJ: Familial transmission of substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:973-979
3. Bierut LJ, Dinwiddie SH, Begleiter H, Crowe RR, Hesselbrock V, Nurnberger JJ Jr, Porjesz B, Schuckit MA, Reich T: Familial transmission of substance dependence: alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking: a report from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:982-988

4. Tsuang MT, Lyons MJ, Eisen SA, Goldberg J, True W, Lin N, Meyer JM, Toomey R, Faraone SV, Eaves L: Genetic influences on DSM-III-R drug abuse and dependence: a study of 3,372 twin pairs. *Am J Med Genet* 1996; 67:473-477
5. van den Bree MB, Johnson EO, Neale MC, Pickens RW: Genetic and environmental influences on drug use and abuse/dependence in male and female twins. *Drug Alcohol Depend* 1998; 52:231-241
6. Kendler KS, Prescott CA: Cannabis use, abuse, and dependence in a population-based sample of female twins. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1016-1022
7. Lynskey MT, Heath AC, Nelson EC, Bucholz KK, Madden PA, Slutske WS, Statham DJ, Martin NG: Genetic and environmental contributions to cannabis dependence in a national young adult twin sample. *Psychol Med* 2002; 32:195-207
8. Kendler KS, Karkowski LM, Neale MC, Prescott CA: Illicit psychoactive substance use, heavy use, abuse, and dependence in a US population-based sample of male twins. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:261-269
9. Kendler KS, Sundquist K, Ohlsson H, Palmér K, Maes H, Winkleby MA, Sundquist J: Genetic and familial environmental influences on the risk for drug abuse: a national Swedish adoption study. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69:690-697
10. Kendler KS, Ohlsson H, Sundquist K, Sundquist J: Within-family environmental transmission of drug abuse: a Swedish national study. *JAMA Psychiatry* 2013; 70:235-242
11. Faris RE, Dunham HW: *Mental Disorders in Urban Areas: An Ecological Study of Schizophrenia and Other Psychoses*. Chicago, University of Chicago Press, 1939
12. Dohrenwend BP, Levav I, Shrout PE, Schwartz S, Naveh G, Link BG, Skodol AE, Stueve A: Socioeconomic status and psychiatric disorders: the causation-selection issue. *Science* 1992; 255:946-952
13. Sareen J, Afifi TO, McMillan KA, Asmundson GJ: Relationship between household income and mental disorders: findings from a population-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68:419-427
14. Kendler KS, Prescott CA, Myers J, Neale MC: The structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatric and substance use disorders in men and women. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:929-937
15. Kendler KS, Prescott CA, Neale MC, Pedersen NL: Temperance board registration for alcohol abuse in a national sample of Swedish male twins, born 1902 to 1949. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:178-184
16. Loehlin JC: *Genes and Environment in Personality Development*. Newbury Park, Calif, Sage Publications, 1992
17. Rhee SH, Waldman ID: Genetic and environmental influences on antisocial behavior: a meta-analysis of twin and adoption studies. *Psychol Bull* 2002; 128:490-529
18. Frisell T, Pawitan Y, Långström N, Lichtenstein P: Heritability, assortative mating and gender differences in violent crime: results from a total population sample using twin, adoption, and sibling models. *Behav Genet* 2012; 42:3-18
19. Graziano F, Bina M, Giannotta F, Ciairano S: Drinking motives and alcoholic beverage preferences among Italian adolescents. *J Adolesc* 2012; 35: 823-831
20. Borsari B, Carey KB: Peer influences on college drinking: a review of the research. *J Subst Abuse* 2001; 13:391-424
21. Svensson R: Gender differences in adolescent drug use: the impact of parental monitoring and peer deviance. *Youth Soc* 2003; 34:300-329
22. Rose RJ, Viken RJ, Dick DM, Bates JE, Pulkkinen L, Kaprio J: It does take a village: nonfamilial environments and children's behavior. *Psychol Sci* 2003; 14: 273-277
23. Hawkins JD, Herrenkohl T, Farrington DP, Brewer D, Catalano RF, Harachi TW: *A review of predictors of youth violence, in Serious and Violent Juvenile Offenders: Risk Factors and Successful Interventions*. Edited by Loeber R, Farrington DP. London, Sage Publications, Inc., 1998, pp 106-146
24. Farrington D: Childhood origins of antisocial behavior. *Clin Psychol Psychother* 2005; 12:177-190
25. Kendler KS, Ohlsson H, Sundquist K, Sundquist J: Within-family environmental transmission of drug abuse: a Swedish national study. *JAMA Psychiatry* 2013; 70:235-242
26. Allen M, Donohue WA, Griffin A, Ryan D, Turner MM: Comparing the influence of parents and peers on the choice to use drugs. *Crim Justice Behav* 2003; 30:163-186
27. Andrews JA, Tildesley E, Hops H, Li F: The influence of peers on young adult substance use. *Health Psychol* 2002; 21:349-357
28. Petraitis J, Flay BR, Miller TQ, Torpy EJ, Greiner B: Illicit substance use among adolescents: a matrix of prospective predictors. *Subst Use Misuse* 1998; 33:2561-2604

Efectos de la Familia y la Comunidad sobre el Abuso de Sustancias

Los factores ambientales, así como los genéticos, influyen sobre la probabilidad del abuso de sustancias, especialmente entre los hombres. Los registros suecos a nivel nacional examinados por Kendler *et al.* revelaron que compartir el hogar con un hermano que padece de abuso de sustancias incrementaba la probabilidad de abuso de sustancias en otro hermano. Vivir en la misma área o ciudad tenía un efecto similar. El abuso de sustancias también estuvo asociado con un estatus socioeconómico familiar bajo y con la marginación social del vecindario. Estas influencias ambientales variadas, apunta el editorialista Hopfer (p. 140), sugieren estrategias tanto individuales como públicas para prevenir el abuso de sustancias.

Correlatos Neurales de la Habitación Anómala a Imágenes Emocionales Negativas en los Pacientes con Trastorno de la Personalidad Límite y por Evitación

Harold W. Koenigsberg, M.D.

Bryan T. Denny, Ph.D.

Jin Fan, Ph.D.

Xun Liu, Ph.D.

Stephanie Guerreri

Sarah Jo Mayson

Liza Rimsky

Antonia S. New, M.D.

Marianne Goodman, M.D.

Larry J. Siever, M.D.

Objetivo: La reactividad emocional extrema es un rasgo definitorio del trastorno de la personalidad límite; sin embargo, los mecanismos neuro-conductuales que subyacen a esta inestabilidad afectiva no se entienden con claridad. Un factor que posiblemente contribuye es la disminución en la capacidad de activar el mecanismo de habitación emocional. Los autores sometieron a prueba esta hipótesis examinando los correlatos conductuales y neurales de la habitación en pacientes con trastorno límite de la personalidad, en sujetos sanos de comparación y en un grupo de comparación psicopatológica de pacientes con trastorno de personalidad por evitación.

Método: Durante la toma de imágenes por resonancia magnética funcional (IRMf), los pacientes con trastorno límite de la personalidad, los sujetos sanos y los pacientes con trastorno de la personalidad por evitación observaron fotografías que aparecían por vez primera y otras que se repetían y proporcionaron calificaciones de valencia en cada presentación. Se compararon los mapas paramétricos estadísticos de los contrastes de la activación durante la observación de las fotografías negativas repetidas *versus* las nuevas entre los grupos. Se utilizó el análisis de interacción psicofisiológica para examinar las diferencias de conectividad funcional entre los grupos.

Resultados: A diferencia de los sujetos sanos, ni los pacientes con trastorno límite de la personalidad ni aquellos con trastorno de la personalidad por evitación desplegaron un ascenso en la actividad de la corteza cíngulada dorsal anterior cuando observaban fotografías repetidas *versus* nuevas. Esta falta de incremento en la actividad del cíngulo anterior dorsal se asoció con una inestabilidad afectiva mayor en los pacientes con trastorno límite. Además, los pacientes con trastorno límite de la personalidad y por evitación desplegaron aumentos más pequeños en la conectividad funcional entre la ínsula y la amígdala que los sujetos sanos y, a diferencia de éstos, no mostraron habitación en las calificaciones de la intensidad emocional de las fotografías. Los pacientes con trastorno límite difirieron de los sujetos con trastorno por evitación con respecto a la conectividad funcional entre la ínsula y el cíngulo anterior ventral durante la habitación.

Conclusiones: A diferencia de los sujetos sanos, los pacientes con trastorno límite no fueron capaces de habituarse a las fotografías negativas y difirieron tanto de los sujetos sanos como de los individuos con trastorno de la personalidad por evitación con respecto a la actividad neural durante la habitación. El fracaso para activar efectivamente los procesos de habitación emocional podría contribuir a la inestabilidad afectiva en los pacientes con trastorno límite de la personalidad.

(*Am J Psychiatry* 2014; 171:82-90)

El trastorno límite de la personalidad, una condición persistente que se estima está presente en un 2.7% de la población (1), se caracteriza por una inestabilidad afectiva grave, relaciones interpersonales turbulentas y agresión impulsiva (2). Aproximadamente el 10% de los pacientes con trastorno límite se suicidan y la tendencia al suicidio entre estos sujetos está asociada con la inestabilidad afectiva (3). A pesar de la significancia clínica de la inestabilidad afectiva, no se entienden los procesos que subyacen a tal condición en esta población (4). Un factor que podría contribuir es un deterioro en la capacidad para activar los procesos regulatorios emocionales adaptativos que suelen usar los individuos sanos. Estos incluyen estrategias voluntarias de regulación de las emociones tales como la reevaluación cognitiva (5) y procesos implícitos tales como la habitación, por medio de la cual las exposiciones múltiples a un estímulo producen una disminución en la reactividad (6). Se ha identificado una actividad neural anómala en los pacientes con trastorno límite de la personalidad durante la reevaluación cognitiva (7,8). En el presente estudio,

ampliamos este trabajo para examinar si los mecanismos de habitación emocional también están deteriorados.

La habitación del afecto, que implica una reducción en la aflicción subjetiva frente a la exposición repetida a un estímulo aversivo, es un fenómeno psicofisiológico bien establecido y altamente adaptativo. La habitación desempeña también un papel crítico en las intervenciones psicoterapéuticas como la desensibilización (9). Los estudios mediante neuroimágenes en individuos sanos han mostrado que la habitación está asociada con disminuciones en la señal dependiente del nivel de oxígeno sanguíneo (BOLD – *Blood-Oxygen-Level-Dependent*) en las regiones límbicas como la amígdala, el hipocampo, la ínsula y la corteza cíngulada anterior, así como en las regiones corticales como la corteza prefrontal dorsolateral izquierda y la corteza temporal (10-13). Hemos encontrado que la conectividad ínsula-amígdala aumenta en los individuos sanos a medida que se habitúan a las fotografías negativas (14). Sin embargo, en los pacientes con trastorno límite se sabe poco acerca de la respuesta

de la red límbica y cortical frente a la exposición repetida a estímulos negativos.

Los estudios funcionales de neuroimagen de pacientes con trastorno límite de la personalidad involucrados en tareas de procesamiento de emociones han identificado un incremento en la actividad de la amígdala al percibir rostros (15,16) y un incremento en la actividad de la amígdala, fusiforme (17,18), visual primaria, del cíngulo anterior y de la circunvolución temporal superior (18) al ver fotografías negativas comparadas con fotografías emocionalmente neutras, así como un aumento en la actividad de la amígdala al ver fotografías repetidas (19). Durante la reevaluación cognitiva por distanciamiento, en los pacientes con trastorno límite la corteza cingulada anterior dorsal y los surcos intraparietales no se activan y la actividad de la amígdala no se regula a la baja en la medida que ello ocurre en los sujetos sanos (7). Además, los estudios sobre la conectividad funcional en pacientes con trastorno límite durante la observación de rostros con expresión de miedo (20) y durante el procesamiento del dolor (21) han mostrado patrones anómalos de conectividad que implican la ínsula, la amígdala y las regiones prefrontales. Sin embargo, no ha habido estudios sobre la relación entre la conectividad funcional y la habituación en los pacientes con trastorno límite de la personalidad.

Planteamos la hipótesis de que los pacientes con trastorno límite no serían capaces de usar la habituación tan efectivamente como los sujetos sanos y que esto se reflejaría en una disminución en la habituación conductual y en una actividad anómala en las redes de regulación emocional al observar fotografías aversivas repetidas *versus* nuevas. Específicamente, predijimos que en los pacientes con trastorno límite el cíngulo anterior dorsal, una región implicada en la regulación de las emociones, no se activaría y que la conectividad ínsula-amígdala no se incrementaría en el grado en que sucede en sujetos sanos al enfrentarse a fotografías negativas repetidas. Además planteamos la hipótesis de que el deterioro del mecanismo regulatorio implícito en la habituación contribuiría a la inestabilidad afectiva en pacientes con trastorno límite, y así predijimos que la inestabilidad afectiva en pacientes con trastorno límite de la personalidad se correlacionaría con un déficit en la actividad del cíngulo anterior dorsal y en la conectividad ínsula-amígdala durante la habituación.

Para examinar la posibilidad de que cualquier diferencia que identificamos entre los sujetos con trastorno límite de la personalidad y los sanos pudiera resultar de un bajo umbral de respuesta afectiva no específico del trastorno límite de la personalidad, incluimos pacientes con trastorno de la personalidad por evitación como un grupo de comparación psicopatológica. El trastorno de personalidad por evitación, que ocurre en el 1% – 2% de la población, se caracteriza por una hipersensibilidad a la evaluación negativa, un temor excesivo al rechazo y rehuir las relaciones sociales (22). Hasta donde sabemos, no se han reportado estudios de imágenes funcionales sobre el trastorno de la personalidad por evitación en la literatura. No obstante, los estudios sobre el trastorno de ansiedad social generalizada, un trastorno que se considera que está relacionado con el trastorno de la personalidad por evitación, han identificado una disminución en la conectividad funcional ínsula-cíngulo anterior dorsal en relación con los sujetos sanos durante la observación de caras con expresión de temor (23). Por tanto, predijimos una menor conectividad ínsula-cíngulo anterior dorsal en los pacientes con trastorno por evitación comparados con los sujetos sanos durante la habituación.

Para alcanzar estos objetivos, examinamos los cambios en los auto-reportes de afecto subjetivos y en la arquitectura neural funcional de la habituación cuando las fotografías negativas se observaban una segunda vez en comparación con una primera ocasión en pacientes con trastorno límite, con trastorno por evitación y los sanos.

Método

Participantes

Reclutamos 23 pacientes con trastorno límite, 27 pacientes con trastorno por evitación y 28 sujetos sanos de clínicas ambulatorias en el Centro Médico Mount Sinai y el Centro Médico James J. Peters VA en la ciudad de Nueva York y a partir de anuncios en periódicos y en línea. Se obtuvo por escrito el consentimiento informado de todos los participantes después de explicarles plenamente todos los procedimientos. Cuatro pacientes con trastorno límite, cuatro pacientes con trastorno por evitación y tres sujetos sanos se excluyeron debido a un movimiento excesivo de la cabeza o a respuestas inadecuadas durante el estudio imagenológico (para detalles, ver el suplemento de datos que acompaña la edición en línea de este artículo). Los participantes en el grupo de pacientes con trastorno límite cumplían con los criterios del DSM-IV para el trastorno límite de la personalidad, incluyendo el criterio de inestabilidad afectiva y no cumplían con los criterios para el trastorno de personalidad esquizotípica o por evitación. Los participantes en el grupo de pacientes con trastorno por evitación cumplían con los criterios del DSM-IV para el trastorno por evitación, pero no con los criterios para el trastorno límite de la personalidad o esquizotípica. Los participantes con diagnósticos potencialmente confusos del eje I y con afecciones médicas, según se describen en detalle en el suplemento de datos en línea, se excluyeron. Los participantes tenían que estar libres de medicamentos psicotrópicos por dos semanas (seis semanas en el caso de fluoxetina). Los participantes sanos no cumplían con los criterios del DSM-IV para ningún trastorno del eje I o del eje II. Las valoraciones diagnósticas se obtuvieron usando la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-IV, Edición del Paciente, y la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-IV, Trastornos de Personalidad del Eje II. Nuestro grupo ha alcanzado una confiabilidad entre evaluadores de 0.81 para diagnosticar el trastorno límite de la personalidad. Los participantes se calificaron en cuanto a la inestabilidad afectiva mediante la Escala de Labilidad Afectiva (24) y en cuanto a la depresión, con la Escala de Depresión de Hamilton (HAM-D – *Hamilton Depression Rating Scale*). Los puntajes de la Escala de Labilidad Afectiva no estuvieron disponibles en el caso de un paciente con trastorno límite.

Las características básicas de la muestra se presentan en la Tabla 1. Los grupos de pacientes con trastorno límite y trastorno por evitación no difirieron significativamente en edad del grupo de pacientes sanos. El grupo de sujetos con trastorno por evitación era ligeramente más joven, en promedio, que el grupo de sujetos con trastorno límite. La proporción hombre:mujer no difirió entre los grupos. Como se esperaba, los pacientes con trastorno límite mostraron mayor inestabilidad afectiva según medición de la Escala de Labilidad Afectiva que cualquiera de los grupos de comparación. La depresión según se calificó mediante la HAM-D fue baja en todos los grupos, pero como se esperaba, el puntaje promedio de la HAM-D correspondiente al grupo con trastorno límite fue el más alto, intermedio para el grupo con trastorno por evitación y el grupo sano fue el más bajo. Las comorbilidades del eje I y del eje II vigentes y pasadas se presentaron en el suplemento de datos en línea.

Diseño de la Tareas Relacionadas con el Evento

Las señales BOLD se adquirieron a medida que los participantes observaban una serie de 48 fotografías negativas y 48 fotografías neutras sacadas del Sistema Internacional de Imágenes Afectivas (25) y el Sistema de Imágenes de Empatía (26). El conjunto de imágenes se describe a detalle en el suplemento de datos en línea. Dos tercios de las fotografías se presentaron dos veces. Los pares de fotografías repetidas se distribuyeron uniformemente a lo largo de los 27 minutos de la tarea para controlar por los posibles factores de confusión: práctica, fatiga o fluctuaciones de campo. Las fotografías que se repitieron y aquellas que solo se mostraron una vez se contrabalancearon a través de los participantes. El diseño de la tarea se ilustra en la Figura 1. Las fotografías neutras se intercalaron entre las fotografías negativas para que los participantes no se acostumbraran a ver fotografías negativas. Las fotografías negativas mostraban escenas que reflejaban conflicto, abuso o pérdida y las fotografías neutras mostraban personas en el trabajo o en escenas de calle. Se instruyó a los participantes que se permitieran experimentar plenamente la emoción evocada por la fotografía y que indicaran su respuesta emocional a la fotografía que recién habían visto en una escala del 1 (lo más negativo) al 5 (lo más positivo).

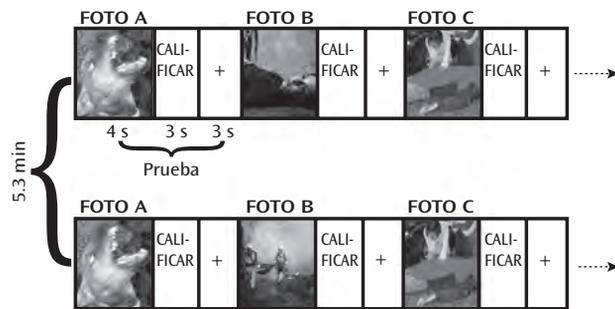
TABLA 1. Características Demográficas y Clínicas de los Participantes en un Estudio sobre la Conectividad Funcional de la Habitación

Característica	Pacientes Con Trastorno Límite de la Personalidad (N = 19)		Sujetos Sanos (N = 25)		Pacientes Con Trastorno de Personalidad por Evitación (N = 23)	
	N	%	N	%	N	%
Mujeres	11	58	13	52	13	57
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Edad ^a (años)	31.9	9.9	28.1	6.9	26.3	4.8
Puntaje en la Escala de Labilidad Afectiva ^b	71.3	30.6	27.3	20.5	48.8	21.5
Puntaje en la Escala de Depresión de Hamilton ^b	7.2	2.9	1.1	1.1	4.9	2.9

^a Diferencia significativa entre los grupos con trastorno límite y con trastorno por evitación ($p < 0.05$)

^b Diferencia significativa entre los grupos con trastorno límite y con trastorno por evitación ($p < 0.05$), los grupos con trastorno límite y sano ($p < 0.001$), y los grupos con trastorno por evitación y sano ($p < 0.001$).

FIGURA 1. Representación Esquemática del Diseño de Presentación de Fotografías^a



^a Cada fotografía se presenta durante cuatro segundos y le sigue un intervalo de calificación de tres segundos durante el cual el sujeto califica la fotografía en una escala de 1 (lo más negativo) a 5 (lo más positivo) usando una caja con un botón de respuesta. A continuación hay un intervalo de tres segundos entre los estímulos. Las fotografías se muestran en cinco bloques consecutivos de 16 fotografías negativas y 16 neutrales. Dos tercios de las fotografías se muestran una segunda vez. Una fotografía repetida siempre se muestra 5.3 minutos después de la primera aparición y las fotografías y sus repeticiones se distribuyen uniformemente a lo largo de los 27 minutos de la tarea. Las fotografías nuevas y las repetidas están contrabalanceadas a través de los participantes.

Adquisición de Imágenes y Análisis

Las imágenes BOLD se obtuvieron por medio de un equipo Siemens 3-T Allegra usando una secuencia de gradiente eco-planar (los parámetros usados se describen en el suplemento de datos en línea). El preprocesamiento y los análisis estadísticos se llevaron a cabo usando el programa SPM8 (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8), y el modelado lineal general para cada participante se realizó con el programa NeuroElf (neuroelf.net). Los parámetros del preprocesamiento y el modelado lineal general se describen en el suplemento de datos. Para los análisis del afecto prueba por prueba, se especificaron las ponderaciones paramétricas correspondientes a la calificación del afecto de cada participante por prueba. Las imágenes de contraste de todos los participantes se introdujeron en un análisis grupal de efectos aleatorios de segundo nivel que se efectuó con el programa NeuroElf. El principal contraste de interés fue Repetido_{Neg} - Nuevo_{Neg}. Los umbrales para la corrección de la comparación de error múltiple por familia en todo el cerebro se determinaron usando el programa AlphaSim (27). En las regiones de interés *a priori* que incluían la amígdala, los umbrales de extensión del error por familia se corrigieron con respecto al pequeño volumen usando una máscara anatómica bilateral para la amígdala basada en un atlas de Brodmann. Las coordenadas reportadas hacen referencia al espacio del Instituto Neurológico de Montreal.

Análisis de Conectividad Funcional

Los análisis de interacción psicofisiológica (28) se llevaron a cabo usando una región semilla en la ínsula izquierda posterior media, escogida como

una región de interés relacionada con el afecto (29,30), cuya actividad se correlacionó con las calificaciones del afecto prueba por prueba según se determinó en los análisis paramétricos. La región semilla se determinó independientemente de los cambios en la conectividad relacionados con la tarea para las condiciones Repetidas_{Neg} versus Nuevas_{Neg}. Para proteger del sesgo por grupo, definimos esta región como la conjunción de los mapas paramétricos Nuevo_{Neg} y Repetido_{Neg} para los tres grupos. Entonces se computó un modelo lineal general que incluía regresores para el pareamiento entre esta región semilla y otras áreas del cerebro, así como un término de interacción psicofisiológica que reflejaba el pareamiento de la región semilla y otras regiones del cerebro, moduladas por el contexto de interés psicológico, en este caso el cambio entre las condiciones Repetidas_{Neg} y Nuevas_{Neg}. También se incluyeron seis parámetros de movimiento y los datos se sometieron a un filtro de paso alto con transformación de Fourier (punto de corte = 130 segundos). Después de la estimación del modelo lineal general, se llevaron a cabo análisis de efectos aleatorios como arriba: en este caso los contrastes representaban las áreas que mostraban un efecto de interacción psicofisiológica significativa. Entonces se establecieron estadísticamente los umbrales de los resultados como se describió antes.

Resultados

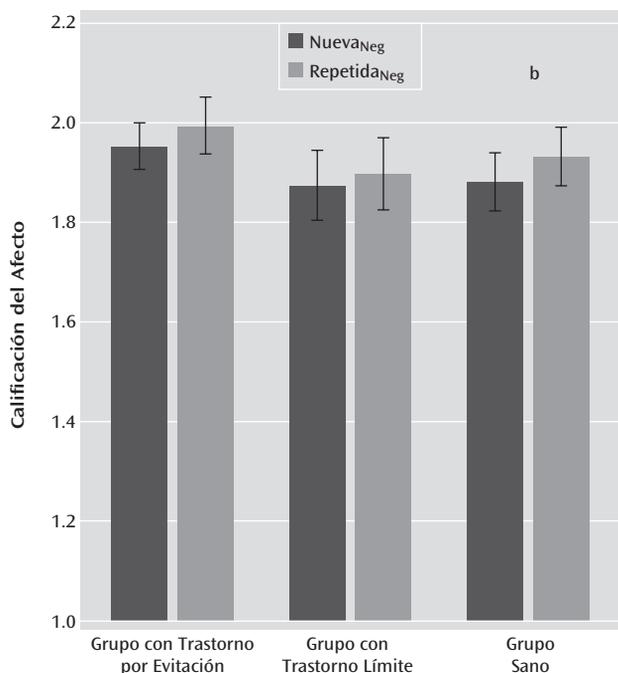
Resultados Conductuales

La Figura 2 despliega las calificaciones de cada grupo con respecto a la valencia emocional de las fotografías negativas nuevas y repetidas. Un análisis de mediciones repetidas de la varianza de las calificaciones sobre el afecto reportadas por los propios sujetos con la novedad (nuevo versus repetido) como una medición repetida y el grupo (con trastorno límite, con trastorno por evitación, sano) como la medida entre los sujetos mostró un efecto principal de la novedad ($F = 7.38$, $gl = 2, 64$, $p = 0.008$), pero no mostró una interacción de grupo por novedad. Las comparaciones planeadas que examinaban nuestra predicción de que sólo los sujetos sanos se habituarían conductualmente mostró que los sujetos sanos sí se habituaron a las fotografías negativas: calificaron las fotografías repetidas menos negativamente que las fotografías nuevas ($t = 2.71$, $gl = 24$, $p < 0.01$, unilateral), y los pacientes con trastorno límite y por evitación, no. (Los hallazgos conductuales con respecto a las fotografías neutrales se presentan en el suplemento de datos en línea.)

Resultados con Respecto a las Imágenes

Activación BOLD en pacientes con trastorno límite y con trastorno por evitación comparados con sujetos sanos durante la exposición repetida a fotografías negativas. Cuando observaban fotografías repetidas versus nuevas, el grupo con trastorno límite de la personalidad en comparación con el grupo sano desplegó una disminución relativa en la activación de la corteza cingulada dorsal anterior (conglomerado de vóxeles-156, $p < 0.05$, $k = 150$, error por familia corregido; Figura 3A y B), y las circunvoluciones temporales

FIGURA 2. Calificaciones Conductuales de la Valencia de las Fotografías Durante la Prueba Imagenológica en Pacientes Con Trastornos de Personalidad por Evitación y Límite y en Sujetos Sanos^a



^a El afecto se califica en una escala del 1 (lo más negativo) al 5 (lo más positivo).

^b Diferencia significativa en la valencia emocional entre las fotografías negativas nuevas y repetidas para el grupo sano ($p < 0.01$, unilateral).

izquierda superior, izquierda media y derecha transversa (ver la Figura S1 y la Tabla S1 en el suplemento de datos en línea). En cada región, esto se explicó por un incremento relativo de la actividad en el grupo sano. El grupo con trastorno de la personalidad por evitación también mostró un descenso en la actividad del cíngulo anterior dorsal en relación con el grupo sano (conglomerado de vóxeles-162, $p < 0.05$, $k = 150$, error por familia corregido; Figura 3C y D), así como en la circunvolución temporal transversa derecha, el tálamo derecho, la circunvolución parahipocampal izquierda, la circunvolución frontal inferior izquierda, el precúneo izquierdo y el culmen derecho del cerebelo (ver la Figura S1 y la Tabla S1). Los grupos con trastorno límite y con trastorno por evitación no difirieron entre sí con respecto a la activación cuando vieron fotografías negativas repetidas *versus* nuevas en el umbral corregido del cerebro completo ($p < 0.05$, error por familia corregido). Los contrastes de lo repetido *versus* lo nuevo dentro de los grupos se presentan en la Figura S2 y la Tabla S2 en el suplemento de datos en línea. Colapsando a través de la novedad, encontramos que el grupo con trastorno límite mostró mayor actividad en la amígdala y la ínsula en respuesta a las fotografías negativas que el grupo sano o el de trastorno por evitación (ver la Figura S3 en el suplemento de datos en línea).

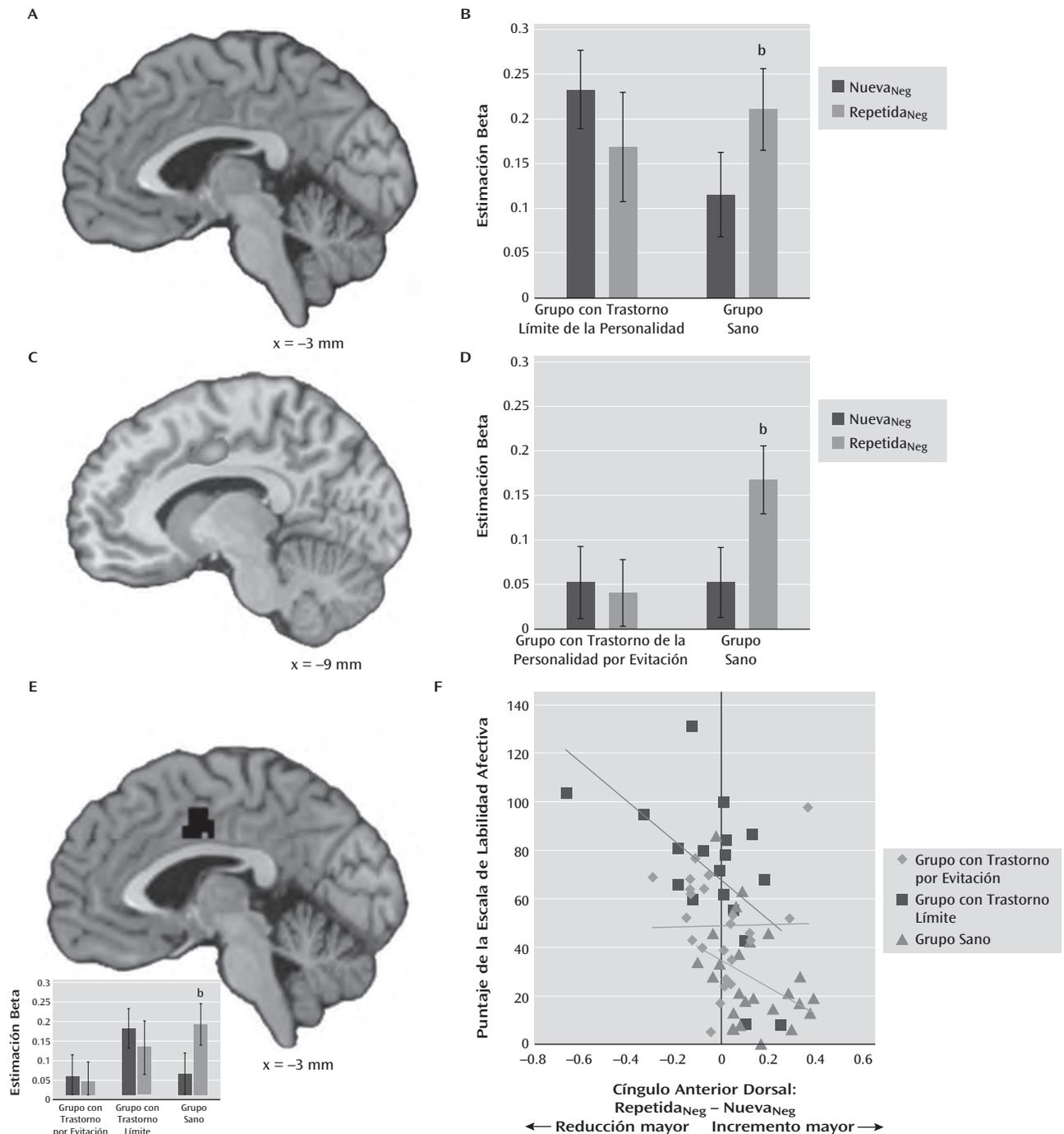
Asociación entre una menor implicación del cíngulo anterior dorsal durante la habituación y la inestabilidad afectiva. Para determinar si el grado en el cual los déficits para activar el cíngulo anterior dorsal durante la observación repetida *versus* la nueva estaba asociado con la inestabilidad afectiva, determinamos correlaciones entre los puntajes de la Escala de Labilidad Afectiva y los cambios en la señal BOLD en el cíngulo anterior dorsal para cada grupo. Se definió una región de interés de 65 vóxeles sin sesgo del cíngulo anterior dorsal

(pico en -3, -3, 42; Figura 3E) por la conjunción de los contrastes repetido-nuevo para las comparaciones de los grupos con trastorno límite y sano y de los grupos con trastorno por evitación y sano. Tanto para los participantes sanos como para aquellos con trastorno límite de la personalidad, la inestabilidad afectiva y el cambio en la señal BOLD en esta región de interés se correlacionó negativamente ($r = -0.38$, $p < 0.04$ y $r = -0.56$, $p < 0.01$, unilateral, respectivamente) (Figura 3F). Para el grupo con trastorno de la personalidad por evitación, esta asociación no fue significativa.

Asociación entre la actividad neural y los reportes subjetivos sobre el afecto. Para identificar la región semilla para los subsecuentes análisis de conectividad, examinamos la representación neural de la experiencia subjetiva de afecto negativo ejecutando análisis paramétricos, examinando la relación entre la activación regional y las calificaciones de afecto prueba por prueba de las fotografías negativas. Para cada uno de los tres grupos y tanto para las observaciones de fotografías nuevas como repetidas, el grado que las fotografías se calificaron como negativas se correlacionó con la actividad de la ínsula media posterior; la mayor actividad predijo superiores reportes subjetivos de afecto negativo en los seis mapas; un hallazgo previamente realizado en este conjunto de datos usando al grupo sano por sí solo (14). El análisis de conjunción de los seis mapas produjo un conglomerado de 27 vóxeles de la ínsula media posterior izquierda ($p < 0.05$, bilateral, pico en -42, 0, 6; ver la inserción axial en la Figura 4), que se convirtió en nuestra región semilla de la ínsula para los análisis subsecuentes de conectividad funcional.

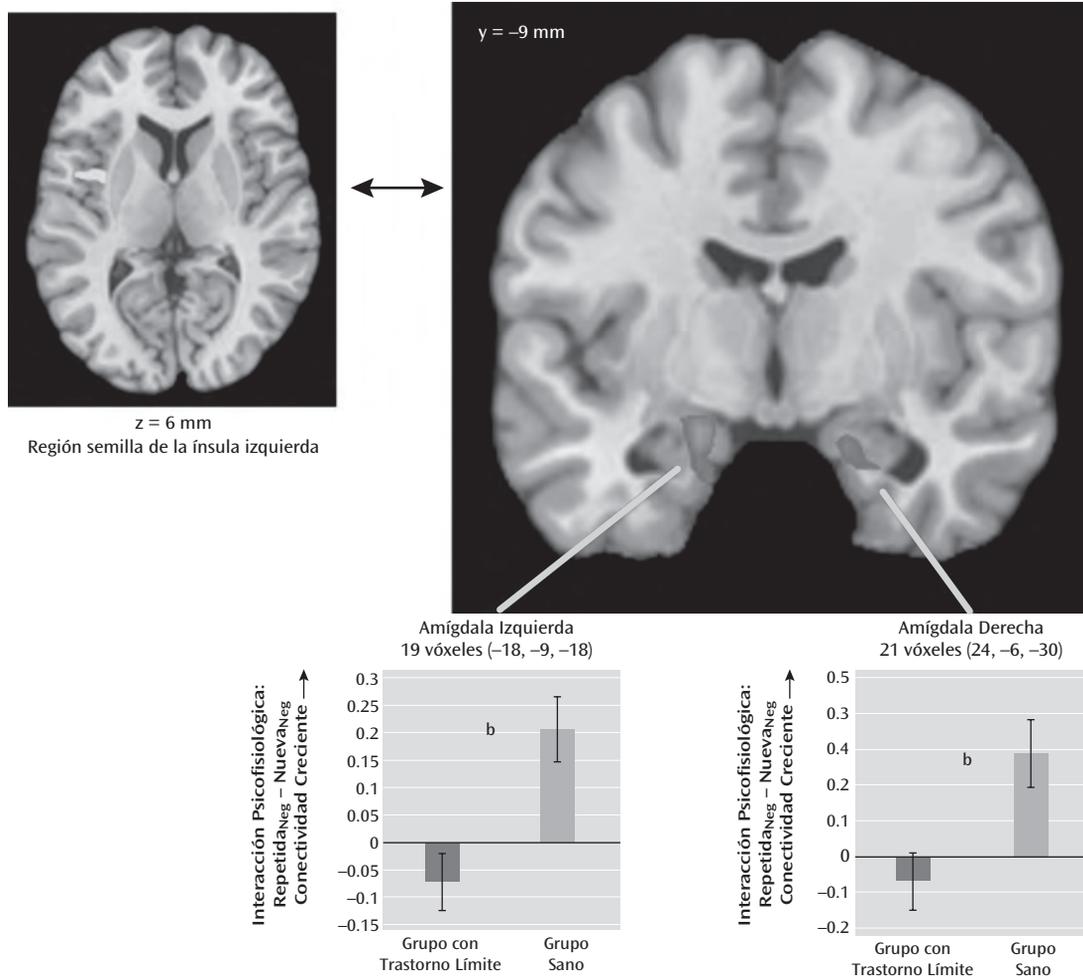
Conectividad funcional. Los montajes que muestran cambios significativos en la conectividad funcional con la región semilla de la ínsula izquierda para las observaciones repetidas *versus* las nuevas dentro de cada grupo se proporcionan en la Figura S4 en el suplemento de datos en línea. El cambio significativo en la conectividad funcional entre la semilla de la ínsula izquierda y la amígdala se observó sólo en el grupo sano, donde se manifestó bilateralmente. Las comparaciones por grupo mostraron que cuando se observaban fotografías repetidas *versus* nuevas, el grupo con trastorno límite de la personalidad desplegó significativamente menos conectividad funcional entre la ínsula posterior media y la amígdala izquierda y derecha en relación con el grupo sano (Figura 4; $p < 0.05$, bilateral, enmascarada con una delimitación anatómica de la amígdala basada en un atlas de Brodmann). La Figura 4 muestra las diferencias significativas entre los grupos con trastorno límite de la personalidad y sano con respecto al cambio en la conectividad funcional entre la ínsula y la amígdala para la presentación de las fotografías negativas repetidas *versus* las nuevas en la amígdala izquierda (19 vóxeles; pico en -18, -9, -18; $p < 0.05$, bilateral, error por familia corregido con respecto al pequeño volumen) y en la amígdala derecha (21 vóxeles; pico en 24, -6, -30; $p < 0.05$, bilateral, error por familia corregido con respecto al pequeño volumen). El grupo con trastorno de la personalidad por evitación no mostró diferencias significativas en la conectividad ínsula-amígdala ni comparado con el grupo sano ni con el grupo con trastorno límite de la personalidad. El examen de la correlación entre el cambio de conectividad ínsula-amígdala y la habituación conductural sugirió una asociación positiva en los grupos con trastorno límite y el sano (donde los incrementos mayores en la conectividad predicen una superior habituación conductural y una asociación negativa en el grupo con trastorno por evitación, aunque estos resultados deben considerarse preliminares debido a los umbrales de alcance relajado aplicados a los grupos con trastorno límite y sano (ver la Figura S5 en el suplemento de datos en línea). No hubo una correlación significativa entre el cambio de conectividad ínsula-amígdala y el puntaje de la Escala de Labilidad Afectiva en ningún grupo.

FIGURA 3. Participación del Cíngulo Anterior Dorsal en Pacientes Con Trastorno de Personalidad por Evitación y Límite Cuando Observaban Fotografías Negativas Repetidas Versus Nuevas^a



^a En el panel A, el mapa muestra un conglomerado del cíngulo anterior dorsal de 156 vóxeles, lo cual indica una diferencia significativa entre los grupos sano y con trastorno límite de la personalidad con respecto a la actividad Repetida_{Neg} versus Nueva_{Neg} ($p < 0.05$, $k = 150$, error por familia corregido). El panel B muestra las ponderaciones beta extraídas para cada grupo durante la observación de imágenes negativas nuevas y repetidas. En el panel C, el mapa muestra un conglomerado del cíngulo anterior dorsal de 162 vóxeles que indica una diferencia significativa entre los grupos sano y con trastorno de la personalidad por evitación con respecto a la actividad Repetida_{Neg} versus Nueva_{Neg} ($p < 0.05$, $k = 150$, error por familia corregido). El panel D muestra las ponderaciones beta extraídas para cada grupo durante la observación de imágenes negativas nuevas y repetidas. En el panel E, el mapa muestra una región de interés sin sesgo de 65 vóxeles del cíngulo anterior dorsal derivada de la conjunción de vóxeles que mostraban diferencias significativas entre grupos en la observación de fotografías negativas repetidas versus nuevas en lo que toca a los contrastes entre los grupos con trastorno límite y sano y entre los grupos con trastorno por evitación y sano ($p < 0.05$). El panel F muestra la correlación de las diferencias de activación en la región de interés del cíngulo anterior dorsal definido independientemente (mostrada en el panel E) con inestabilidad afectiva para cada grupo.

^b Diferencia significativa dentro del grupo, $p < 0.05$, bilateral.

FIGURA 4. Conectividad Funcional Ínsula-Amígdala en Pacientes con Trastorno Límite de la Personalidad y Sujetos Sano^a

^a Las regiones de la amígdala izquierda y derecha muestran diferencias significativas entre los grupos respecto a la conectividad funcional con la región semilla de la ínsula izquierda (grupo sano > grupo con trastorno límite).

^b Diferencia significativa entre grupos, $p < 0.05$, bilateral.

Asimismo, los pacientes con trastorno límite no incrementaron la conectividad entre la ínsula y la circunvolución frontal superior (220 vóxeles, pico en 8, 45, 39; $p = 0.05$, $k = 150$, error por familia corregido) al grado en que lo hicieron los participantes sanos (ver la Figura S6 y la Tabla S3 en el suplemento de datos). En comparación con el grupo sano, el grupo con trastorno por evitación mostró menos incremento en la conectividad entre la ínsula y una amplia región de la circunvolución frontal media (incluyendo las cortezas dorsolateral y prefrontal medial) y el cíngulo posterior (área de Brodmann 30) y más incremento hacia el cerebelo ($p = 0.05$, $k = 150$, error por familia corregido) (ver la Figura S6 y la Tabla S3).

Al examinar directamente si el grupo con trastorno límite difirió del grupo con trastorno por evitación, encontramos que el grupo con trastorno límite mostró un incremento significativo en la conectividad funcional entre la ínsula y la corteza cingulada anterior ventral e incrementos más pequeños hacia el cerebelo en relación con el grupo con trastorno por evitación ($p = 0.05$, $k = 150$, error por familia corregido; ver las Figuras S6 y S7 y la Tabla S3).

Discusión

Intentamos determinar si los pacientes con trastorno límite, quienes están desregulados emocionalmente, despliegan actividad neural anómala durante el proceso implícito de regulación emocional en la habituación y si los pacientes con un trastorno de la personalidad diferente caracterizado por una alta reactividad emocional frente a las situaciones interpersonales —a saber, el trastorno de personalidad por evitación— podrían distinguirse de los pacientes con trastorno límite cuando se les presentaba la misma tarea. Conductualmente, encontramos que mientras que los sujetos sanos se habituaban a las fotografías negativas, aquellos con trastorno límite y aquellos con trastorno por evitación, no. También hallamos que durante la observación de las fotografías repetidas, los pacientes con trastorno límite y con trastorno por evitación no mostraron un cambio significativo en la actividad del cíngulo anterior dorsal, mientras que entre los sujetos sanos la actividad en esta región se incrementó. Cabe destacar que la capacidad para aumentar la activación en esta región al observar las fotografías repetidas estuvo asociada con menos inestabilidad afectiva

tanto en los grupos con trastorno límite de la personalidad como sano. En conjunto, estos hallazgos apoyan la hipótesis de que las anomalías en cuanto a la habituación están asociadas con la inestabilidad afectiva en los pacientes con trastorno límite.

Además, al observar las fotografías emocionalmente negativas repetidas, ni los pacientes con trastorno límite ni aquellos con trastorno por evitación mostraron el aumento en la conectividad funcional ínsula-amígdala que se observó en los sujetos sanos. Puesto que la conectividad creciente ínsula-amígdala se asoció con una habituación conductual creciente en los grupos sano y con trastorno límite, la falta de un adecuado incremento en esta actividad podría contribuir adicionalmente al deterioro en la habituación conductual y la consecuente regulación emocional defectuosa en los pacientes con trastorno límite de la personalidad.

Al examinar la experiencia subjetiva de la emoción negativa, este estudio mostró que la actividad de la ínsula izquierda media posterior se correlacionó con las calificaciones del afecto negativo en los participantes con trastorno límite, con trastorno por evitación y los sanos tanto durante la observación de las fotografías negativas nuevas como de las repetidas. Este hallazgo guarda congruencia con la propuesta de que la ínsula participa ampliamente en el estado de autoconciencia de los sentimientos y en la integración afectiva (31,32), con un papel particular de la ínsula media y posterior en la conciencia visceral (30,33,34). Además de estos hallazgos nuevos, replicamos la observación de que los pacientes con trastorno límite despliegan una activación mayor de la amígdala que los sujetos sanos al observar fotografías sociales negativas (7,15-17), y ampliamos estas observaciones para mostrar que el ascenso en la activación de la amígdala en los pacientes con trastorno límite también fue mayor que la observada en los pacientes con trastorno por evitación. Además, demostramos que había una superior activación de la ínsula frente a las fotografías negativas en los pacientes con trastorno límite en comparación con los sujetos sanos y con los pacientes con trastorno por evitación.

Una fortaleza de este estudio es su inclusión de pacientes con trastorno de la personalidad por evitación como grupo de comparación psicopatológica para explorar si las diferencias en cuanto a los patrones funcionales identificados en los pacientes con trastorno límite podrían distinguirse de aquéllos observados en otros trastornos de personalidad. Aunque desplegaron una serie de rasgos en común con los pacientes con trastorno límite, los grupos con trastorno por evitación y con trastorno límite difirieron en varios aspectos. Los pacientes con trastorno límite exhibieron una mayor conectividad funcional ínsula-cíngulo ventral anterior con la observación repetida de fotografías negativas en comparación con los pacientes con trastorno por evitación. La ínsula y el cíngulo anterior se han postulado como nodos clave en una red dedicada a valorar la prominencia de los estímulos externos e internos, adjudicando recursos de atención y de control y preparándose para la acción (35). Así, la conectividad disminuida con esta región en los pacientes con trastorno de la personalidad por evitación sugiere la posibilidad de un mecanismo claro y distinto que da cuenta de la desregulación afectiva en estos pacientes. Los grupos con trastorno límite y con trastorno por evitación también difirieron en el grado en que la activación creciente del cíngulo anterior dorsal frente a las fotografías repetidas *versus* las nuevas predijo menos inestabilidad afectiva.

En los pacientes con trastorno de la personalidad por evitación, el tálamo, la circunvolución parahipocámpal, la corteza prefrontal ventrolateral y el cíngulo anterior dorsal no se activaron con tanta fuerza como en los sujetos sanos durante la observación de fotografías negativas repetidas *versus* nuevas. Además, la conectividad de la ínsula con las regiones corticales extensas, incluyendo el cíngulo anterior rostral, la corteza prefrontal medial y dorsolateral,

y el cíngulo posterior, no se incrementó en la misma medida que en los sujetos sanos. La menor conectividad de la ínsula con el cíngulo anterior rostral cuando se observaban fotografías amenazantes se ha reportado en el trastorno de ansiedad social generalizado (23), lo cual sugiere la posibilidad de que existan algunas similitudes funcionales entre estos trastornos.

Aunque el grupo sano mostró una habituación conductual significativa y los grupos con trastorno límite y con trastorno por evitación no, la magnitud del efecto de habituación en el grupo sano no fue grande y en ausencia de una interacción grupo por novedad, no podemos concluir que haya diferencias grupales en cuanto a la habituación conductual. El pequeño efecto conductual y la ausencia consiguiente del efecto de interacción podría ser una consecuencia del hecho de que las fotografías sólo se repitieron una vez, lo cual es una limitación de nuestro estudio. No obstante, se observaron diferencias grupales bastante sólidas en cuanto a la activación y la conectividad funcional. El hallazgo de diferencias grupales neurales significativas junto a diferencias conductuales débiles es común en varios estudios neurofisiológicos que comparan pacientes con trastorno límite con sujetos sanos (8,17,18,36,37). New *et al.* han sugerido (38) que esto podría ser una consecuencia de la alexitimia y de la dificultad de los pacientes con trastorno límite para identificar sus propias emociones.

Este estudio muestra que cuando se presentan a los pacientes con trastorno límite de la personalidad fotografías negativas repetidas, despliegan anomalías en la conectividad funcional límbico-cortical y en la activación de las regiones reguladoras corticales que se asocian con la inestabilidad afectiva. Esto sugiere que el deterioro del mecanismo regulatorio emocional implícito en la habituación podría contribuir a la inestabilidad afectiva que caracteriza a los pacientes con trastorno límite de la personalidad. Los patrones anómalos de actividad y conectividad en los pacientes con trastorno límite están diferenciados de aquéllos de los pacientes con trastorno de la personalidad por evitación, lo cual indica que los rasgos neurales de la habituación en los pacientes con trastorno límite no son simplemente características de los trastornos de personalidad en general. Entender los déficits de procesamiento subyacentes a la habituación anómala en los trastornos límite de la personalidad y por evitación podría contribuir a orientar el desarrollo de nuevas intervenciones psicoterapéuticas o farmacológicas para mejorar la habituación adaptativa en estos trastornos.

Recibido el 3 de julio de 2013; revisión recibida el 5 de agosto de 2013; aceptado el 15 de agosto de 2013 (doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13070852). Del Department of Psychiatry, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York; el James J. Peters VA Medical Center, Bronx, Nueva York; el Department of Psychology, Queens College, City University of New York, Nueva York; y el Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing. Dirigir la correspondencia al Dr. Koenigsberg (hwarrenk@nyc.rr.com).

Lo autores no reportan sostener relaciones financieras con intereses comerciales. Apoyado por la subvención R01 MH077813 del NIMH al Dr. Koenigsberg; por el National Center for Research Resources, NIH, para el Mount Sinai General Clinical Research Center (5M01 RR00071); y por el James J. Peters VA Medical Center. El contenido es responsabilidad exclusiva de los autores y no necesariamente representa los puntos de vista oficiales del NIMH, los NIH, o el U.S. Department of Veterans Affairs.

Referencias

1. Tomko RL, Trull TJ, Wood PK, Sher KJ: Characteristics of borderline personality disorder in a community sample: comorbidity, treatment utilization, and general functioning. *J Pers Disord* (Epub ahead of print, Feb 27, 2013)
2. Skodol AE, Gunderson JG, Pfohl B, Widiger TA, Livesley WJ, Siever LJ: The borderline diagnosis, I: psychopathology, comorbidity, and personality structure. *Biol Psychiatry* 2002; 51:936-950
3. Koenigsberg HW, Harvey PD, Mitropoulou V, New AS, Goodman M, Silverman J, Serby M, Schopick F, Siever LJ: Are the interpersonal and identity disturbances

- in the borderline personality disorder criteria linked to the traits of affective instability and impulsivity? *J Pers Disord* 2001; 15:358–370
4. Carpenter RW, Trull TJ: Components of emotion dysregulation in borderline personality disorder: a review. *Curr Psychiatry Rep* 2013; 15:335
 5. Gross JJ: The emerging field of emotion regulation: an integrative review. *Rev Gen Psychol* 1998; 2:271–299
 6. Thompson RF, Spencer WA: Habituation: a model phenomenon for the study of neuronal substrates of behavior. *Psychol Rev* 1966; 73:16–43
 7. Koenigsberg HW, Fan J, Ochsner KN, Liu X, Guise KG, Pizzarello S, Dorantes C, Guerreri S, Tecuta L, Goodman M, New AS, Siever LJ: Neural correlates of the use of psychological distancing to regulate responses to negative social cues: a study of patients with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2009; 66:854–863
 8. Schulze L, Domes G, Krüger A, Berger C, Fleischer M, Prehn K, Schmahl C, Grossmann A, Hauenstein K, Herpertz SC: Neuronal correlates of cognitive reappraisal in borderline patients with affective instability. *Biol Psychiatry* 2011; 69:564–573
 9. Foa EB, Kozak MJ: Emotional processing of fear: exposure to corrective information. *Psychol Bull* 1986; 99:20–35
 10. Feinstein JS, Goldin PR, Stein MB, Brown GG, Paulus MP: Habituation of attentional networks during emotion processing. *Neuroreport* 2002; 13:1255–1258
 11. Fischer H, Wright CI, Whalen PJ, McClerney SC, Shin LM, Rauch SL: Brain habituation during repeated exposure to fearful and neutral faces: a functional MRI study. *Brain Res Bull* 2003; 59:387–392
 12. Phan KL, Liberzon I, Welsh RC, Britton JC, Taylor SF: Habituation of rostral anterior cingulate cortex to repeated emotionally salient pictures. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28:1344–1350
 13. Wright CI, Fischer H, Whalen PJ, McClerney SC, Shin LM, Rauch SL: Differential prefrontal cortex and amygdala habituation to repeatedly presented emotional stimuli. *Neuroreport* 2001; 12:379–383
 14. Denny BT, Fan J, Liu X, Guerreri S, Mayson SJ, Rimsky L, New AS, Siever LJ, Koenigsberg HW: Insula-amygdala functional connectivity is correlated with habituation to repeated negative images. *Soc Cogn Affect Neurosci* (in press)
 15. Donegan NH, Sanislow CA, Blumberg HP, Fulbright RK, Lacadie C, Skudlarski P, Gore JC, Olson IR, McGlashan TH, Wexler BE: Amygdala hyperreactivity in borderline personality disorder: implications for emotional dysregulation. *Biol Psychiatry* 2003; 54:1284–1293
 16. Minzenberg MJ, Fan J, New AS, Tang CY, Siever LJ: Fronto-limbic dysfunction in response to facial emotion in borderline personality disorder: an event-related fMRI study. *Psychiatry Res* 2007; 155:231–243
 17. Herpertz SC, Dietrich TM, Wenning B, Krings T, Erberich SG, Willmes K, Thron A, Sass H: Evidence of abnormal amygdala functioning in borderline personality disorder: a functional MRI study. *Biol Psychiatry* 2001; 50:292–298
 18. Koenigsberg HW, Siever LJ, Lee H, Pizzarello S, New AS, Goodman M, Cheng H, Flory J, Prohovnik I: Neural correlates of emotion processing in borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 2009; 172:192–199
 19. Hazlett EA, Zhang J, New AS, Zelmanova Y, Goldstein KE, Haznedar MM, Meyerson D, Goodman M, Siever LJ, Chu KW: Potentiated amygdala response to repeated emotional pictures in borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2012; 72:448–456
 20. Cullen KR, Vizueta N, Thomas KM, Han GJ, Lim KO, Camchong J, Mueller BA, Bell CH, Heller MD, Schulz SC: Amygdala functional connectivity in young women with borderline personality disorder. *Brain Connect* 2011; 1:61–71
 21. Klumetsch RC, Schmahl C, Niedtfield I, Densmore M, Calhoun VD, Daniels J, Kraus A, Ludaescher P, Bohus M, Lanius RA: Alterations in default mode network connectivity during pain processing in borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69:993–1002
 22. Sanislow C, Bartolini E, Zoloth E: Avoidant personality disorder, in *Encyclopedia of Human Behavior*, 2nd ed. Edited by Ramachandran V. San Diego, Academic Press, 2012, pp 257–266
 23. Klumpp H, Angstadt M, Phan KL: Insula reactivity and connectivity to anterior cingulate cortex when processing threat in generalized social anxiety disorder. *Biol Psychol* 2012; 89:273–276
 24. Harvey PD, Greenberg BR, Serper MR: The affective lability scales: development, reliability, and validity. *J Clin Psychol* 1989; 45:786–793
 25. Lang PJ, Greenwald MK, Bradley MM, Hamm AO: Looking at pictures: affective, facial, visceral, and behavioral reactions. *Psychophysiology* 1993; 30:261–273
 26. Geday J, Gjedde A, Boldsen AS, Kupers R: Emotional valence modulates activity in the posterior fusiform gyrus and inferior medial prefrontal cortex in social perception. *Neuroimage* 2003; 18:675–684
 27. Ward BD: Simultaneous inference for fMRI data. Milwaukee, Medical College of Wisconsin, Biophysics Research Institute, June 19, 2000 (<http://afni.nimh.nih.gov/pub/dist/doc/manual/AlphaSim.pdf>)
 28. Friston KJ, Buechel C, Fink GR, Morris J, Rolls E, Dolan RJ: Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. *Neuroimage* 1997; 6:218–229
 29. Simmons WK, Avery JA, Barcalow JC, Bodurka J, Drevets WC, Bellgowan P: Keeping the body in mind: insula functional organization and functional connectivity integrate interoceptive, exteroceptive, and emotional awareness. *Hum Brain Mapp* (Epub ahead of print, Jun 13, 2012)
 30. Deen B, Pitskel NB, Pelphrey KA: Three systems of insular functional connectivity identified with cluster analysis. *Cereb Cortex* 2011; 21:1498–1506
 31. Craig AD: The sentient self. *Brain Struct Funct* 2010; 214:563–577
 32. Straube T, Miltner WH: Attention to aversive emotion and specific activation of the right insula and right somatosensory cortex. *Neuroimage* 2011; 54:2534–2538
 33. Wager TD, Barrett LF: From affect to control: functional specialization of the insula in motivation and regulation. Online publication at *PsychExtra*, 2004 (available at http://affective-science.org/pubs/2004/Wager_Edfest_submitted_copy.pdf)
 34. Chang LJ, Yarkoni T, Khaw MW, Sanfey AG: Decoding the role of the insula in human cognition: functional parcellation and large-scale reverse inference. *Cereb Cortex* 2013; 23:739–749
 35. Menon V, Uddin LQ: Saliency, switching, attention, and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct* 2010; 214:655–667
 36. Kraus A, Valerius G, Seifritz E, Ruf M, Bremner JD, Bohus M, Schmahl C: Script-driven imagery of self-injurious behavior in patients with borderline personality disorder: a pilot fMRI study. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 121:41–51
 37. Hazlett EA, Speiser LJ, Goodman M, Roy M, Carrizal M, Wynn JK, Williams WC, Romero M, Minzenberg MJ, Siever LJ, New AS: Exaggerated affect-modulated startle during unpleasant stimuli in borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 62:250–255
 38. New AS, aan het Rot M, Ripoll LH, Perez-Rodriguez MM, Lazarus S, Zipursky E, Weinstein SR, Koenigsberg HW, Hazlett EA, Goodman M, Siever LJ: Empathy and alexithymia in borderline personality disorder: clinical and laboratory measures. *J Pers Disord* 2012; 26:660–675

Estudio Controlado con Asignación Aleatoria de Psicoterapia Psicoanalítica o Terapia Cognitivo Conductual para Bulimia Nerviosa

Stig Poulsen, Ph.D.

Susanne Lunn, M.Sc.

Sarah I. F. Daniel, Ph.D.

Sofie Folke, M.Sc.

Birgit Bork Mathiesen, Ph.D.

Hannah Katznelson, M.Sc.

Christopher G. Fairburn,
F.Med.Sci., F.R.C.Psych.

Objetivo: Los autores compararon la psicoterapia psicoanalítica con la terapia cognitivo conductual (TCC) en el tratamiento de la bulimia nerviosa.

Método: Se llevó a cabo un ensayo controlado con asignación aleatoria en 70 pacientes con bulimia nerviosa que recibieron dos años de psicoterapia psicoanalítica semanal o 20 sesiones de TCC durante cinco meses. El principal parámetro del resultado fue la entrevista para el Examen del Trastorno de la Alimentación que se administró cegada al tratamiento en la basal, luego a los cinco meses y después a los dos años. Los análisis de los desenlaces primarios se hicieron mediante regresión logística.

Resultados: Los dos tratamientos produjeron una mejoría, aunque se observó una marcada diferencia entre la TCC y la psicoterapia psicoanalítica. Tras cinco meses, el 42% de los pacientes con TCC (N = 36) y 6% de los sometidos a psicoterapia psicoanalítica (N = 34) habían dejado la ingesta compulsiva y las purgas (razón

de momios = 13.40, intervalo de confianza [IC] del 95% = 2.45 – 73.42; $p < 0.01$). A los dos años, el 44% en el grupo con TCC y 15% en el de psicoterapia psicoanalítica habían dejado la ingesta compulsiva y las purgas (razón de momios = 4.34, IC del 95% = 1.33 – 14.21; $p = 0.02$). Al final de los dos tratamientos se observaron mejorías sustanciales en las características del trastorno de la alimentación y de la psicopatología general, pero en general, estos cambios fueron más rápidos en la TCC.

Conclusiones: Pese a la notoria disparidad en el número de sesiones terapéuticas y duración del tratamiento, la TCC fue más efectiva para aliviar la ingesta compulsiva y las purgas que la psicoterapia psicoanalítica y, en general, fue más rápida para aliviar las características del trastorno de la alimentación y de la psicopatología general. Los hallazgos indican la necesidad de desarrollar y probar una versión de la psicoterapia psicoanalítica más estructurada y centrada en los síntomas para la bulimia nerviosa.

Am J Psychiatry 2014; 171:109-116

En Dinamarca y otros países europeos, la psicoterapia psicoanalítica de largo plazo ha sido ampliamente utilizada para el tratamiento de los trastornos alimenticios. Sin embargo, la investigación se ha centrado en la terapia cognitivo conductual (TCC) que ha demostrado su eficacia como tratamiento para la bulimia nerviosa en varios estudios controlados con asignación aleatoria (1-3). No obstante, en vista de que la mayoría de los pacientes con bulimia sigue sintomático tras este tratamiento (4), existe la necesidad de desarrollar nuevas alternativas terapéuticas para este trastorno.

Se ha propuesto que una característica central de la bulimia nerviosa es la incapacidad para tolerar y regular la experiencia afectiva y que los síntomas de la bulimia sirven como un intento para evitar el afecto negativo (5-7). Debido a que un objetivo general de la psicoterapia psicoanalítica consiste en incrementar la capacidad para reconocer y tolerar los afectos (8), se elaboró la hipótesis de que la psicoterapia psicoanalítica produciría una reducción de la ingesta compulsiva y de las purgas al facilitar un aumento en la tolerancia a los afectos y un conocimiento en torno de la función psicológica de los síntomas. En consecuencia, el objetivo de presente estudio fue comprobar la eficacia de un tratamiento psicoterapéutico psicoanalítico de más largo plazo, diseñado específicamente para pacientes con bulimia nerviosa (9) a partir de compararlo con la versión "mejorada" de la TCC original (10).

Los estudios de psicoterapia para la bulimia nerviosa han establecido que la psicoterapia interpersonal es tan efectiva como la TCC, pero más lenta en su operación (11-13). Se han efectuado dos estudios de tratamientos con orientación psicodinámica (14,15), pero estas

terapias han sido de formatos para el corto y mediano plazos. Hasta donde sabemos, no se han efectuado estudios de psicoterapia psicoanalítica de largo plazo. La variante "mejorada" de la TCC ha demostrado resultados promisorios en varios estudios (16-19), aunque todavía no ha sido probada en un ensayo centrado únicamente en pacientes con bulimia nerviosa.

Comparamos los tratamientos usando la forma en que suelen implementarse, pese a la disparidad en la cantidad de sesiones y en la duración de la terapéutica. La principal hipótesis fue que el porcentaje de pacientes sin episodios de ingesta compulsiva ni de purgas en los últimos 28 días sería mayor con la psicoterapia psicoanalítica que con la TCC luego de cinco meses de tratamiento, al final de cada tratamiento (tras cinco meses de iniciar la TCC y dos años después de iniciar la psicoterapia psicoanalítica) y transcurridos dos años del inicio de cada tratamiento.

Método

Diseño

Llevamos a cabo un estudio controlado con asignación aleatoria en el cual 70 pacientes con bulimia nerviosa fueron asignados aleatoriamente a dos años de psicoterapia psicoanalítica semanal o a 20 sesiones de TCC por cinco meses. Utilizamos un diseño con distribución al azar en bloques con un tamaño de bloque de cuatro y una relación de asignación de 1:1 en el cual los estratos fueron la necesidad de tratamiento psicofarmacológico activo y el diagnóstico de trastorno de la personalidad. La asignación aleatoria se realizó mediante sobres con numeración secuencial por un investigador

independiente que no tuvo participación en ningún otro aspecto del estudio. El protocolo del estudio fue enviado al Comité de Ética en la Investigación para la Región Capital de Dinamarca, quien decidió que no requería aprobación ética.

Reclutamiento

El estudio se llevó a cabo en una clínica universitaria con pacientes ambulatorios. Los participantes fueron reclutados mediante anuncios y referencias de clínicas locales. Hubo una entrevista telefónica de escrutinio inicial, seguida de una entrevista de evaluación detallada en el caso de los participantes que parecían ser candidatos, con el propósito de confirmar su elegibilidad y se les proporcionó información detallada, oralmente y por escrito, sobre el estudio. Los pacientes que resultaron elegibles y que proporcionaron su consentimiento informado por escrito fueron sometidos a una evaluación basal previa al tratamiento. Los individuos restantes fueron referidos a otros tipos de tratamiento. El flujo de los participantes a lo largo del estudio se muestra en la Figura 1.

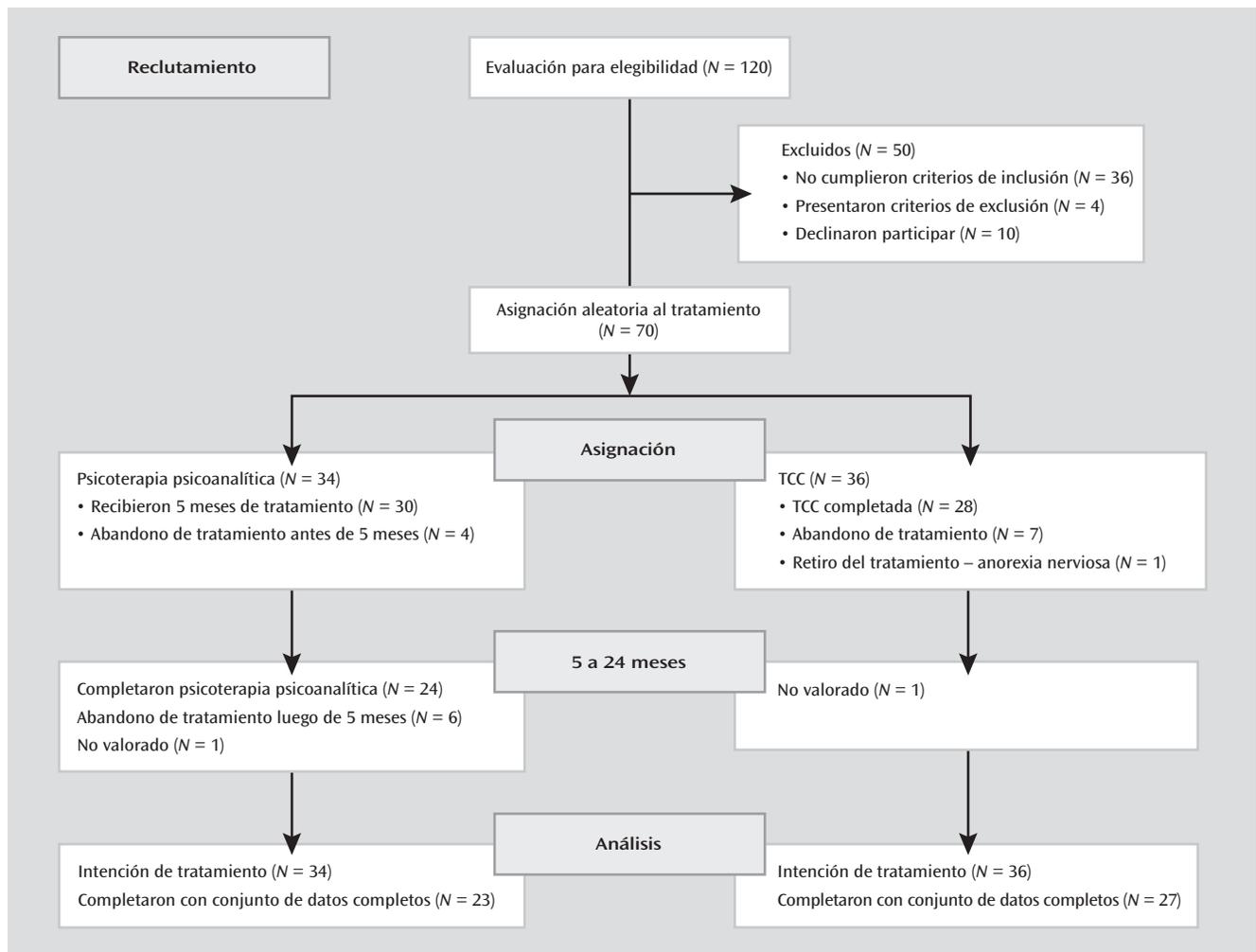
Los criterios de inclusión fueron edad de cuando menos 18 años, encontrarse disponibles por el tiempo que durara el más prolongado de los dos tratamientos y cumplir con los criterios del DSM-IV correspondientes a la bulimia nerviosa. Los criterios de exclusión fueron afecciones físicas y psiquiátricas graves que pudieran interferir con el tratamiento (p.ej., psicosis), embarazo, tratamiento psicoterapéutico actual y dificultad para hablar o entender el danés. Los individuos que ya estaban recibiendo tratamiento psicofarmacológico, así como aquellos que cumplieran con los criterios de la CIE-10 de depresión moderada o grave, pero que pudieron haber sido considerados elegibles para el estudio, fueron enviados a consulta psiquiátrica. Una vez

alcanzada una dosis estable del medicamento, continuó el proceso de evaluación. Los pacientes con tratamiento psicofarmacológico fueron vigilados regularmente por el psiquiatra consultante. Los pacientes fueron retirados del estudio si su salud física resultaba tema de preocupación.

Tratamientos

Psicoterapia psicoanalítica. Este tratamiento fue desarrollado por los primeros dos autores específicamente para personas con bulimia nerviosa (9). Consiste en sesiones semanales de 50 minutos durante dos años (número de sesiones promedio en los casos que no abandonaron el estudio, 72.3; DE = 10.6; intervalo = 42 a 86; N = 24). El tratamiento se basa en el supuesto de que los síntomas bulímicos tienen su raíz en la necesidad de anular los estados y deseos de los sentimientos internos (5), y en las dificultades para reconocer y regular estos estados internos (20). Por lo mismo, el tratamiento está encaminado a incrementar la capacidad para tolerar y reflexionar sobre la experiencia afectiva y a facilitar la introspección hacia los mecanismos que ocultan los aspectos inconscientes y de negación del paciente (8). Se caracteriza por una técnica no directiva donde se invita al paciente a hablar con la mayor libertad posible, por centrarse en la relación terapéutica y por involucrar al paciente en una reflexión mutua sobre la función y circunstancias que disparan los síntomas del trastorno (21). No se discuten necesariamente los síntomas bulímicos en cada sesión, pero el terapeuta ayuda al paciente a entender las posibles conexiones entre la manera en la que come y su estado afectivo. El tratamiento consiste en tres fases: una fase inicial centrada en establecer el marco y la alianza terapéuticos, así como en enfrentar los síntomas bulímicos;

FIGURA 1. Diagrama de Flujo CONSORT de los Participantes en un Estudio de Psicoterapia Psicoanalítica Frente a TCC en Bulimia Nerviosa



la fase de trabajo donde se dirige atención adicional a la relación de transferencia y la fase de terminación. La guía de tratamiento está disponible con el primer autor (en danés e inglés).

TCC. La versión “mejorada” de la TCC original para la bulimia nerviosa se caracteriza por incrementar la atención en el compromiso, por poner un mayor énfasis en la modificación de las preocupaciones sobre la forma y el peso, así como en desarrollar habilidades para enfrentar las adversidades. Aunque está diseñada para ser “transdiagnóstica” en cuanto a su alcance (22), puede usarse en pacientes con algún trastorno específico de la alimentación, como la bulimia nerviosa. Utilizamos la modalidad enfocada del tratamiento que se concentra exclusivamente en modificar la psicopatología del trastorno de la alimentación del paciente. El tratamiento comprende 20 sesiones de 50 minutos que están precedidas por una sesión preparatoria de 90 minutos y seguidas de una sesión de revisión 20 semanas después del tratamiento. Las sesiones son dos veces a la semana durante las primeras cuatro semanas, una vez a la semana las siguientes 10 semanas y cada dos semanas en las últimas seis. Una guía detallada del tratamiento está disponible (10).

Terapeutas

Se usaron dos grupos de terapeutas, uno para cada tratamiento. La psicoterapia psicoanalítica la proporcionaron seis psicólogos clínicos del sexo femenino y dos del masculino. En promedio, los terapeutas contaban con 17 años de experiencia psicoterapéutica. Todos los terapeutas tenían al menos dos años de entrenamiento en diversas modalidades psicoanalíticas o psicodinámicas y todos fueron supervisados dos veces a la semana por el primero y segundo autores, quienes idearon el tratamiento (9).

La TCC la proporcionó un psicólogo clínico masculino y dos femeninos y una psiquiatra femenina. En promedio, los terapeutas contaban con ocho años de experiencia psicoterapéutica. Todos los terapeutas habían completado un año de entrenamiento genérico en TCC y todos participaron en un taller inicial de entrenamiento de dos días sobre TCC impartido por el último autor. Los terapeutas fueron supervisados dos veces a la semana mediante videoconferencias con el último autor, quien diseñó el tratamiento (10,22).

Evaluación

Los principales puntos de evaluación fueron la basal, a los cinco meses de tratamiento (coincidentes con el final de la TCC) y 19 meses después (al final de la psicoterapia psicoanalítica). Las evaluaciones fueron realizadas por psicólogos entrenados que no habían participado en el tratamiento y no conocían el tipo de terapia de los pacientes.

La psicopatología del trastorno de la alimentación se evaluó con la entrevista para el Examen del Trastorno de la Alimentación, versión 14.4 (23), que se administró en la evaluación basal y a los cinco y a los 24 meses después de iniciado el tratamiento. Todas las entrevistas fueron grabadas y evaluadas por consenso posteriormente.

La psicopatología general se evaluó en la visita basal usando el Examen del Estado Presente (*Present State Examination*) (24). También se administró la Lista de Verificación de Síntomas-90-Revisada (*Symptom Checklist-90-Revised*) (25), el Inventario-II de Depresión de Beck (26) y el Inventario de Estados y Rasgos de Ansiedad (*STAI – State-Trait Anxiety Inventory*) (27) en la evaluación basal y a los 5, 12, 18 y 24 meses de iniciado el tratamiento.

El estado del trastorno de personalidad se evaluó en la basal usando la Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos de Personalidad del Eje II del DSM-IV (28). Las entrevistas las efectuaron psicólogos capacitados, todas se grabaron y posteriormente se evaluaron por consenso de los miembros de un grupo de estudio que comprendió a psicólogos y a un psiquiatra consultante externo.

El funcionamiento interpersonal se evaluó antes del tratamiento y a los 5, 12, 18 y 24 meses después de iniciado el tratamiento con el Inventario de Problemas Interpersonales (29).

Las expectativas de los pacientes sobre los resultados del tratamiento se calificaron antes de la asignación aleatoria al tratamiento con la escala de Likert de cinco puntos. El apego a la TCC se evaluó usando una versión revisada de la Escala de Apego al Protocolo de Tratamiento de Terapia Cognitivo Conductual (30), que es un instrumento desarrollado específicamente para TCC en bulimia nerviosa. Esta consistió de 20 reactivos calificados en una escala de siete puntos que refleja aspectos generales del tratamiento, intervenciones específicas de las fases y el uso de técnicas conductuales no cognitivas. El apego a la psicoterapia psicoanalítica se midió con la Escala de Apego a la Psicoterapia Psicoanalítica para Bulimia nerviosa (manuscrito inédito de

2011 por S. Lunn *et al*), que es una escala desarrollada específicamente para este estudio. Se calificó usando el mismo esquema que para la escala de apego a la TCC. Los dos parámetros de apego incluyeron tres reactivos diseñados para vigilar el uso de intervenciones características de la modalidad de tratamiento opuesta. Las escalas de apego fueron llenadas por seis estudiantes graduados de psicología y un psicólogo clínico que participó en el desarrollo de los parámetros y sirvió como evaluador de criterio. Los estudiantes recibieron capacitación por 30 horas. Antes de realizar las calificaciones del estudio, debieron lograr niveles aceptables de confiabilidad entre evaluadores comparados con el calificador de criterios (correlación intraclase [CIC] ≥ 0.60) en un subgrupo de siete casos de entrenamiento para cada tipo de terapia (media de la CIC de 0.79 para la psicoterapia psicoanalítica [intervalo, 0.73 a 0.89], y de 0.73 para la TCC [intervalo, 0.62 a 0.86]). Después, se seleccionaron aleatoriamente dos tratamientos de cada uno de los ocho terapeutas en psicoterapia psicoanalítica y cuatro tratamientos de cada uno de los cuatro terapeutas cognitivo conductuales. Dentro de cada tratamiento se calificó una sesión completa temprana, una media y una tardía. Así, se calificaron 96 sesiones, 48 de cada tipo de terapia. La media de los puntajes de las mediciones respectivas fue empleada para el análisis de los datos.

Análisis Estadísticos

El financiamiento del estudio permitió un tamaño muestral de tan solo 70 pacientes. Con esta dimensión de muestra se obtuvo una potencia del 80% con un valor de $p < 0.05$ bilateral para detectar una diferencia de alrededor del 35% en las proporciones y un tamaño del efecto de 0.70. En vista de que este tamaño muestral es pequeño para un estudio que compara dos tratamientos activos en bulimia nerviosa (13), el estudio tuvo una baja potencia y estuvo sujeto a un error tipo II.

La variable del desenlace primario fue el cese de la ingesta compulsiva y de las purgas, definido como ningún atracón ni purga en los 28 días previos. Debido a las diferentes duraciones de los dos tratamientos, se efectuaron tres comparaciones: estado a los cinco meses después del inicio del tratamiento (correspondiente al final de la TCC), estado a los 24 meses tras el inicio del tratamiento (correspondiente al final de la psicoterapia psicoanalítica), y estado al final de la TCC (es decir, después de cinco meses), comparados con el estado al final de la psicoterapia psicoanalítica (19 meses después).

Las comparaciones grupales para los resultados binarios se presentan como razones de momios con intervalos de confianza del 95%. Las comparaciones grupales para las mediciones de los resultados secundarios se presentan como medias estimadas marginales con intervalos de confianza del 95%. Se compararon las medias de las muestras y los puntajes de expectativas y apego para los dos grupos de tratamiento con las pruebas t o con la exacta de Fisher. Todos los análisis del desenlace primario se hicieron mediante la intención de tratamiento usando la regresión logística, con la expectativa del tratamiento como covariable. Las proporciones de pacientes que lograron un puntaje global en el Examen del Trastorno de la Alimentación menor a una desviación estándar por arriba de la media de la comunidad se compararon mediante la regresión logística, controlando en los análisis posteriores al tratamiento en lo que toca a los puntajes iniciales globales en el Examen del Trastorno de la Alimentación y en la expectativa del tratamiento. Se compararon las frecuencias de la ingesta compulsiva y las purgas (ambas transformados por raíz cuadrada) y los valores de otras mediciones de los resultados secundarios usando un análisis de mediciones repetidas con un modelo de efectos mixtos, con el tiempo, expectativa del tratamiento, trastorno de la personalidad, medicación psicofarmacológica, valores basales de la variable por tiempo y tipo de terapia por tiempo especificados como efectos fijos, y con intercepciones aleatorias para los pacientes. Se efectuaron análisis categóricos con los datos faltantes reemplazados por la proyección de la última observación. Todos los análisis se repitieron con los datos basados en imputaciones múltiples. Ninguno tuvo un efecto material sobre el patrón general de los resultados. Todos los análisis se hicieron con el programa SPSS, versión 20.

Resultados

Características de la Muestra

Los pacientes se reclutaron entre el 15 de octubre de 2004 y el 17 de abril de 2008. Las características demográficas y clínicas de la muestra se resumen en la Tabla 1. La mayoría de los pacientes

Tabla 1. Características Basales de la Muestra en un Estudio de Psicoterapia Psicoanalítica o TCC para Bulimia Nerviosa^a

Parámetro	Total (N = 70)		Psicoterapia Psicoanalítica (N = 34)		TCC Mejorada (N=36)	
	N	%	N	%	N	%
Femenino	69	98.6	34	100.0	35	97.2
En una relación vigente	32	45.7	14	41.2	18	50.0
Hijos	6	8.6	3	8.8	3	8.3
Antecedente de anorexia nerviosa (N = 67)	25	37.3	12	36.4	13	38.2
Tratamiento previo para trastorno de alimentación	41	58.6	21	61.8	20	55.6
Trastorno de la personalidad	26	37.1	11	32.4	15	41.7
Medicamento antidepressivo	10	14.3	5	14.7	5	13.9
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Edad (años)	25.8	4.9	25.8	4.3	25.7	5.4
Duración de características del trastorno de alimentación (años) (N = 69)	12.3	6.2	13.0	6.2	11.6	6.2
Puntajes en EDE						
Global	3.79	1.10	3.58	1.08	4.00	1.09
Restricción	4.08	1.25	3.86	1.39	4.28	1.08
Preocupación por atracón	2.87	1.32	2.76	1.35	2.97	1.31
Preocupación por peso	4.07	1.31	3.85	1.27	4.28	1.33
Preocupación por forma	4.15	1.33	3.84	1.25	4.45	1.35
IMC	22.60	2.33	22.24	2.11	22.94	2.49
SCL-90-R, GSI	1.08	0.57	0.98	0.54	1.18	0.58
Puntaje en BDI	17.61	10.39	16.32	10.14	18.83	10.61
Puntaje en STAI-S	45.46	11.34	44.44	11.92	46.42	10.84
Puntaje en STAI-T	52.46	11.21	51.88	9.89	53.00	12.44
IIP, Puntaje total	1.24	0.55	1.15	0.49	1.33	0.60
	Mediana	RIC	Mediana	RIC	Mediana	RIC
Atracones objetivos / 28 días	25	28.50	28	25.75	23	33.00
Episodios de purgas / 28 días (N = 69) ^b	35	39.50	35	35.50	31	42.75

^a RIC = Rango Inter cuartil; EDE (*Eating Disorder Examination*) = Examen del Trastorno de Alimentación; SCL-90-R (*Symptom Checklist-90-Revised*) = Lista de Verificación de Síntomas-90-Revisada; GSI (*Global Severity Index*) = Índice Global de Gravedad; BDI (*Beck Depression Inventory*) = Inventario de Depresión de Beck; STAI-S (*State-Trait Anxiety Inventory-State*) = Inventario de Estados y Rasgos de Ansiedad-Estado; STAI-T (*State-Trait Anxiety Inventory-Trait*) = Inventario de Ansiedad Estados y Rasgos de Ansiedad-Rasgo; IIP (*Inventory of Personality Problem*) = Inventario de Problemas de Personalidad.

^b Suma de episodios de vómito, mal uso de laxantes y diuréticos.

estaba a la mitad de la tercera década de la vida y habían tenido una media del trastorno de la alimentación de 12.3 años (DE = 6.2). Una tercera parte tenía el antecedente de anorexia nerviosa y más de la mitad había recibido tratamiento previo para algún trastorno de la alimentación. Ninguno de los dos grupos terapéuticos exhibió diferencias significativas en alguna de las características basales.

Expectativa y Apego al Tratamiento

Los puntajes basales de la expectativa fueron altos para los dos tratamientos, sin diferencias significativas (TCC: media = 4.14, DE = 0.75; psicoterapia psicoanalítica: media = 4.10, DE = 0.76; *t* = 0.50, *p* = 0.62). Entre los participantes asignados al azar a la TCC, no se observaron diferencias significativas en los puntajes de la expectativa entre los dos tratamientos (TCC: media = 4.14, DE = 0.72; psicoterapia psicoanalítica: media = 4.31, DE = 0.58; *t* = -1.64, *p* = 0.11). Sin embargo, en el grupo de psicoterapia psicoanalítica, las expectativas para la TCC (media = 4.15, DE = 0.78) fueron significativamente mayores que para la psicoterapia psicoanalítica (media = 3.88, DE = 0.88; *t* = 2.06, *p* < 0.05).

Los puntajes totales del apego fueron altos para los dos tratamientos (TCC: media = 4.59, DE = 0.60; psicoterapia psicoanalítica: media = 4.98, DE = 0.73) con puntajes particularmente altos en los reactivos que diferenciaban a los dos tratamientos (TCC: media = 6.64, DE = 0.78; psicoterapia psicoanalítica: media = 6.45, DE = 0.64).

Compleción del Tratamiento

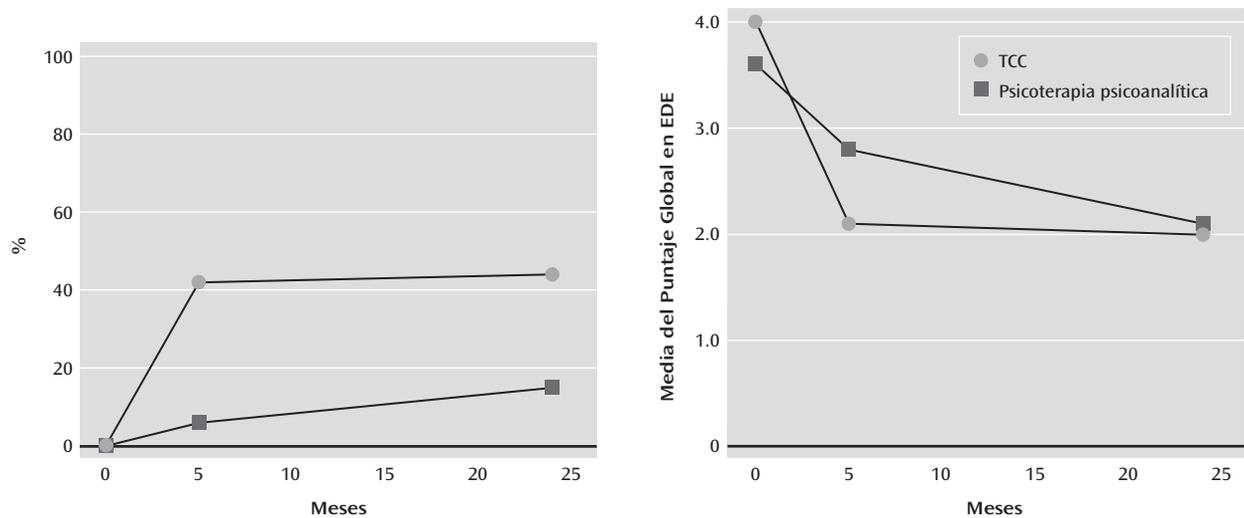
En total, 34 pacientes fueron asignados a psicoterapia psicoanalítica y 36 a TCC. Veinticuatro (70.6%) de los pacientes con psicoterapia

psicoanalítica completaron los dos años de tratamiento y 28 (77.8%) de los pacientes con TCC completaron los cinco meses de tratamiento. Dos de los sujetos con psicoterapia psicoanalítica iniciaron medicamentos antidepressivos durante la fase de tratamiento. Durante el seguimiento, 11 de los que completaron TCC recibieron tratamiento adicional. Tres de éstos estaban con tratamiento psiquiátrico ambulatorio por un trastorno de la alimentación, uno de los cuales estaba con antidepressivos. Ocho pacientes habían recibido algún tipo de psicoterapia. No se sabe si esta psicoterapia había sido dirigida contra algún trastorno de la alimentación o fue para otros problemas psicológicos.

Cese de la Ingesta Compulsiva y de las Purgas

Los dos tratamientos produjeron una mejoría en el estado de los pacientes, aunque fue mayor en quienes recibieron terapia cognitivo conductual (TCC). En los respectivos puntos finales, 15 (42%) de los pacientes con TCC habían cesado la alimentación compulsiva y las purgas comparados con cinco (15%) de los que estuvieron con psicoterapia psicoanalítica (razón de momios = 4.41; IC del 95% = 1.20 a 16.15; *p* = 0.03). También se observó una diferencia señalada en el tiempo de respuesta a los dos tratamientos. Esto se muestra en la Figura 2. La TCC tuvo un efecto rápido y pronunciado en tanto que el efecto de la psicoterapia psicoanalítica fue más lento y más modesto. En la evaluación a los cinco meses, el 42% (15/36) de los pacientes en TCC había cesado los atracones y las purgas comparado con 6% (2/34) de los que recibieron psicoterapia psicoanalítica (razón de momios: 13.40; IC del 95% = 2.45 a 73.42; *p* < 0.01) y, en la evaluación a los dos años, las tasas de cese fueron del 44% (16/36)

FIGURA 2. Porcentaje de Pacientes que Informó No Tener Atracones ni Purgas en los 28 Días Previos, y Media de los Puntajes Globales en el Examen del Trastorno de Alimentación^a



^a N = 70, valores faltantes reemplazados con la proyección de la última observación.

y 15% (5/34), respectivamente (razón de momios = 4.34, IC del 95% = 1.33 a 14.21; $p = 0.02$). De los 15 pacientes con TCC que habían cesado los atracones y las purgas al final del tratamiento, 10 (66%) seguían igual a los 24 meses, en tanto seis que seguían con ingestas compulsivas y purgas en el mes cinco, habían dejado de hacerlo en el mes 24. El desenlace de los que completaron la TCC que recibieron tratamiento adicional no difirió significativamente de los resultados de los pacientes que no lo recibieron, ni al final del tratamiento ni 19 meses después.

Cambios en el Trastorno de la Alimentación y Psicopatología General

También se observaron mejorías sustanciales en la psicopatología global del trastorno de la alimentación (Tabla 2). Estas mejorías habían ocurrido en los respectivos puntos finales de los dos tratamientos y en un grado similar (Figura 2). Sin embargo, las mejorías fueron más rápidas en el grupo con TCC (interacción entre tiempo por tratamiento para el puntaje global en el Examen del Trastorno de la Alimentación, $p < 0.01$); después de cinco meses, los pacientes con TCC lograron puntajes más bajos (mejores) que aquellos con psicoterapia psicoanalítica, pero la diferencia entre ambos grupos tras dos años del inicio del tratamiento no fue estadísticamente significativa.

Se observó un patrón similar con respecto a otros parámetros de los resultados secundarios (Tabla 2). Así, en tanto que los pacientes con TCC tuvieron valores significativamente menores luego de cinco meses en todas las mediciones salvo en el índice de masa corporal (IMC) y el estado de ansiedad, luego de dos años las diferencias significativas se mantuvieron exclusivamente en el número de episodios de atracones y de purgas. Sin embargo, las mejorías ocurrieron más rápido en el grupo con TCC para la mayor parte de las variables (interacción de tiempo por tratamiento para todas las mediciones salvo purgas, IMC y estado y rasgos de angustia, $p < 0.05$). La proporción de pacientes que logró un puntaje global en el Examen del Trastorno de la Alimentación menor a una desviación estándar por arriba de

la media de la comunidad no difirió entre los dos tratamientos a los cinco meses ni a los dos años (Tabla 3).

Discusión

El objetivo de este estudio fue comparar una psicoterapia psicoanalítica diseñada específicamente para el tratamiento de la bulimia nerviosa con una modalidad mejorada de TCC para la bulimia nerviosa. El número de sesiones terapéuticas y la duración del tratamiento fueron marcadamente menores en la TCC que en la psicoterapia psicoanalítica. La decisión de comparar dos tratamientos de duraciones diferentes se tomó a fin de reforzar la validez externa del estudio a partir de la conducción de cada tratamiento con un formato que resultara acorde con la práctica clínica. Durante todo el estudio, los terapeutas estuvieron supervisados y fueron los supervisores los que desarrollaron los dos tratamientos del estudio. Los datos sobre el apego de los terapeutas indican que los tratamientos fueron bien implementados.

Los resultados indican con toda claridad que la TCC fue más eficaz que la psicoterapia psicoanalítica para el tratamiento de los síntomas bulímicos centrales. En el grupo con TCC, el 42% de los pacientes estaba libre de la ingesta compulsiva y de las purgas al final del tratamiento y el 44% permanecía así luego de 24 meses. Por contraste, el 15% de los pacientes con psicoterapia psicoanalítica había cesado la ingesta compulsiva y las purgas tras 24 meses de terapia. Los dos tratamientos tuvieron efectos sustanciales sobre la psicopatología del trastorno global de la alimentación y en la psicopatología general, pero estas mejorías, en general, ocurrieron con mayor rapidez en los pacientes con TCC. Los datos no indican ningún efecto adverso de la TCC en términos de sustitución de los síntomas.

Los resultados son valiosos por varios motivos. Primero, los resultados son contrarios a la falta de diferencias significativas en los resultados, frecuentemente informada, entre dos modalidades psicoterapéuticas certificadas (31). Segundo, luego de dos años, el

Tabla 2. Parámetros de Resultados Secundarios por Tratamiento a los 5 y 24 Meses de Haber Iniciado el Tratamiento^a

Variable	Tiempo (meses)	TCC		Psicoterapia Psicoanalítica		Análisis	
		EMM	IC del 95%	EMM	IC del 95%	t	p
Atracones objetivos / 28 días ^b	5	2.29	0.66–4.88	18.32	12.67–24.99	5.43	< 0.001
	24	1.14	0.11–3.28	5.07	2.06–9.39	2.11	0.038
Episodios de purgas / 28 días ^c	5	4.40	1.73–8.28	20.61	13.84–28.74	4.25	< 0.001
	24	2.02	0.37–5.01	9.44	4.77–15.68	2.69	0.009
Puntajes en EDE							
Global	5	1.86	1.49–2.23	2.85	2.46–3.24	3.59	0.001
	24	1.68	1.28–2.07	1.74	1.32–2.16	0.21	0.832
Restricción	5	1.96	1.43–2.48	3.34	2.79–3.88	3.57	0.001
	24	1.91	1.36–2.46	2.20	1.59–2.80	0.68	0.496
Preocupación por comer	5	1.24	0.86–1.63	2.10	1.70–2.49	3.03	0.003
	24	0.88	0.48–1.28	1.13	0.70–1.56	0.85	0.398
Preocupación por el peso	5	1.87	1.42–2.31	2.90	2.44–3.36	3.14	0.002
	24	1.91	1.44–2.38	1.72	1.21–2.23	-0.53	0.598
Preocupación por la forma	5	2.39	1.97–2.80	3.06	2.63–3.50	2.19	0.031
	24	1.97	1.52–2.41	1.90	1.42–2.38	-0.19	0.853
IMC	5	22.41	21.86–22.96	22.44	21.89–23.00	0.09	0.930
	24	22.41	21.83–22.98	22.53	21.94–23.13	0.30	0.736
SCL-90-R, GSI	5	0.54	0.44–0.65	1.02	0.91–1.13	6.23	< 0.001
	24	0.45	0.34–0.56	0.56	0.45–0.68	1.37	0.175
Puntaje en BDI	5	8.89	6.42–11.36	15.05	12.50–17.59	3.40	0.001
	24	7.52	4.89–10.15	7.85	5.05–10.65	0.17	0.867
Puntaje en STAI-S	5	37.23	33.60–40.85	41.77	38.00–45.53	1.71	0.091
	24	35.18	31.38–38.97	35.07	31.06–39.08	-0.04	0.971
Puntaje en STAI-T	5	41.60	37.89–45.31	49.41	45.56–53.26	2.88	0.005
	24	37.87	33.96–41.79	41.10	36.96–45.24	1.11	0.268
Puntaje total en IIP	5	0.88	0.75–1.01	1.17	1.04–1.30	3.10	0.003
	24	0.67	0.54–0.80	0.68	0.54–0.83	0.14	0.889

^a EMM (*Estimated Marginal Means*) = Medias estimadas marginales; EDE (*Eating Disorder Examination*) = Examen del Trastorno de Alimentación; SCL-90-R (*Symptom Checklist-90-Revised*) = Lista de Verificación de Síntomas-90-Revisada; GSI (*Global Severity Index*) = Índice Global de Gravedad; BDI (*Beck Depression Inventory*) = Inventario de Depresión de Beck; STAI-S (*State-Trait Anxiety Inventory-State*) = Inventario de Estados y Rasgos de Ansiedad-Estado; STAI-T (*State-Trait Anxiety Inventory-Trait*) = Inventario de Ansiedad Estados y Rasgos de Ansiedad-Rasgo; IIP (*Inventory of Personality Problem*) = Inventario de Problemas de Personalidad.

^b Las medias estimadas marginales e intervalos de confianza para los episodios objetivos de atracones y purgas se elevaron al cuadrado para corregir la transformación inicial a raíz cuadrada.

^c Suma de episodios de vómito, mal uso de laxantes y diuréticos.

Tabla 3. Puntaje Global en el Examen del Trastorno de la Alimentación (EDE) Dentro del Intervalo de la Comunidad en un Estudio de Psicoterapia Psicoanalítica o TCC en Bulimia Nerviosa^a

Variable	TCC		Psicoterapia Psicoanalítica		Análisis			
	N	%	N	%	B	Razón de momios	IC del 95%	p
Puntaje global en EDE < 1 DE arriba de la media de la comunidad ^a								
Baseline	2	5.6	3	8.8	-0.50	0.61	0.10–3.88	0.599
5 meses ^b	13	36.1	8	23.5	1.06	2.90	0.83–10.10	0.095
24 meses	17	47.2	17	50.0	0.13	1.13	0.41–3.15	0.810

^a Debajo de 1.74 para las participantes femeninas adultas.

^b En el cálculo de las proporciones, los datos faltantes fueron remplazados por la proyección de la última observación.

efecto de la psicoterapia psicoanalítica sobre la psicopatología general del trastorno de la alimentación fue, aparentemente, más sustancial que su efecto sobre los atracones y las purgas. Este desenlace sugiere que la psicoterapia psicoanalítica resuelve problemas relevantes de los pacientes con trastornos de la alimentación, pero que se necesitan intervenciones más directivas y conductuales que influyan en la alimentación compulsiva y las purgas.

De hecho, la razón más factible de la pronunciada diferencia en cuanto a los efectos de los dos tratamientos parece radicar en el distinto enfoque hacia los síntomas centrales de la bulimia. La TCC es un tratamiento centrado en los síntomas que se diseñó a fin de producir una rápida reducción en los atracones (10), cambio que es

altamente predictivo de la respuesta final de los pacientes (32). Por el contrario, la psicoterapia psicoanalítica probada en este estudio se diseñó como una terapia no directiva sin procedimientos conductuales específicos dirigidos a controlar los atracones. La técnica más indirecta hacia los síntomas de la psicoterapia psicoanalítica pudiera resultar insuficiente porque la alimentación compulsiva y las purgas pueden verse como estrategias inadaptadas que brindan un alivio inmediato, aunque de corto plazo, para las emociones negativas (5-7). De acuerdo a lo anterior, para lograr que desaparezcan los síntomas del paciente, pudiera necesitarse una técnica directiva que brinde técnicas alternativas para la solución de problemas.

El estudio tiene varias limitaciones. No es posible interpretar los hallazgos no significativos debido al pequeño tamaño de la muestra.

Otra limitación es el hecho de que sólo se probó la versión enfocada de la TCC (10). Inclusive, pese al hecho de que la TCC haya sido probada y revisada extensamente, este es el primer estudio de la presente versión de psicoterapia psicoanalítica a largo plazo para la bulimia nerviosa, lo que tal vez haya contribuido a la diferencia en el resultado. Más pruebas de las técnicas revisadas de psicoterapia psicoanalítica (p.ej., un tratamiento más intensivo con dos sesiones semanales) pudieran dar mejores resultados. Por último, aunque se tenía la hipótesis de que la psicoterapia psicoanalítica derivaría en una reducción de los síntomas a partir de la introspección y de una mayor capacidad para la tolerancia al afecto, la elección del cese de la ingesta compulsiva y de las purgas como la variable del resultado principal para la psicoterapia psicoanalítica, que atiende más indirectamente los síntomas que la TCC, pudiera ser debatible.

No obstante, con estas reservas en mente, los resultados tienen dos claras implicaciones para el tratamiento de la bulimia nerviosa. Primera, la TCC fue el tratamiento preferido para el trastorno cuando se le comparó con la versión de la psicoterapia psicoanalítica probada en este estudio. Segunda, luego de un seguimiento de dos años, el 56% de los pacientes con TCC seguía con episodios de atracones y purgas, el 31% aún cumplía con los criterios diagnósticos para la bulimia nerviosa y varios pacientes recibieron tratamiento adicional durante el seguimiento. Por lo mismo, se requieren más desarrollos terapéuticos. Uno pudiera radicar en el desarrollo continuo y la extensión de la TCC. Otro, el desarrollo de una versión más estructurada y centrada en los síntomas de la psicoterapia psicoanalítica, tal vez reforzada con estrategias cognitivas y conductuales (33,34). También pudiera ser de utilidad un enfoque diversificado en la cual los tratamientos se asignen a ciertos subtipos de la bulimia nerviosa (10,35,36).

Presentado parcialmente en la Conferencia Internacional sobre Trastornos de la Alimentación de 2011 del 28 al 30 de abril de 2011, Miami, y en la 42ª Reunión Internacional de la Sociedad para la Investigación en Psicoterapia, 29 de junio al 2 julio de 2011, en Berna, Suiza. Recibido el 4 de diciembre de 2012; revisiones recibidas el 17 de abril, 15 de junio, 24 de julio y 15 de agosto de 2013; aceptado el 19 de agosto de 2013 (doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12121511). Del Department of Psychology, University of Copenhagen, Dinamarca, y del Department of Psychiatry, Oxford University, Inglaterra. Dirección para correspondencia: Dr. Poulsen (stjg.poulsen@psy.ku.dk).

Financiado en parte por la subvención 9901684/25-01-0011 del Danish Council for Independent Research/Humanities, beca 41470 de la Egmont Foundation, y proyecto 07018005 de la Ivan Nielsen Foundation. C.G.F. cuenta con el patrocinio del Principal Research Fellowship del Wellcome Trust (046386).

El Dr. Fairburn ha recibido regalías por las ventas del CBT-E Treatment Manual. Los demás autores no reportan sostener relaciones económicas con intereses comerciales.

Los autores agradecen a la Dra. Helen Doll y a Theis Lange, Ph.D., por sus contribuciones a los análisis estadísticos.

Referencias

- National Collaborating Centre for Mental Health: Eating Disorders: Core Interventions in the Treatment and Management of Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa and Related Eating Disorders. London, The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists, 2004
- Shapiro JR, Berkman ND, Brownley KA, Sedway JA, Lohr KN, Bulik CM: Bulimia nervosa treatment: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Eat Disord* 2007; 40:321–336
- Hay PJJ, Bacaltchuk J, Stefano S, Kashyap P: Psychological treatments for bulimia nervosa and bingeing. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4:CD000562
- Wilson GT, Grilo CM, Vitousek KM: Psychological treatment of eating disorders. *Am Psychol* 2007; 62:199–216
- Clinton D: Affect regulation, object relations and the central symptoms of eating disorders. *Eur Eat Disord Rev* 2006; 14: 203–211
- Heatherton TF, Baumeister RF: Binge eating as escape from selfawareness. *Psychol Bull* 1991; 110:86–108
- Safer DL, Telch CF, Chen EY: Dialectical Behavior Therapy for Binge Eating and Bulimia. New York, Guilford Press, 2009
- McWilliams N: Psychoanalytic Psychotherapy: A Practitioner's Guide. New York, Guilford Press, 2004
- Lunn S, Poulsen S: Psychoanalytic psychotherapy for bulimia nervosa: a manualized approach. *Psychoanal Psychother* 2012; 26:48–64
- Fairburn CG: Cognitive Behavior Therapy and Eating Disorders. New York, Guilford Press, 2008
- Fairburn CG, Jones R, Peveler RC, Carr SJ, Solomon RA, O'Connor ME, Burton J, Hope RA: Three psychological treatments for bulimia nervosa: a comparative trial. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:463–469
- Fairburn CG, Jones R, Peveler RC, Hope RA, O'Connor M: Psychotherapy and bulimia nervosa: longer-term effects of interpersonal psychotherapy, behavior therapy, and cognitive behavior therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:419–428
- Agras WS, Walsh T, Fairburn CG, Wilson GT, Kraemer HC: A multicenter comparison of cognitive-behavioral therapy and interpersonal psychotherapy for bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:459–466
- Garner DM, Rockert W, Davis R, Garner MV, Olmsted MP, Eagle M: Comparison of cognitive-behavioral and supportive-expressive therapy for bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 1993; 150:37–46
- Bachar E, Latzer Y, Kreitler S, Berry EM: Empirical comparison of two psychological therapies: self psychology and cognitive orientation in the treatment of anorexia and bulimia. *J Psychother Pract* 1999; 8:115–128
- Fairburn CG, Cooper Z, Doll HA, O'Connor ME, Bohn K, Hawker DM, Wales JA, Palmer RL: Transdiagnostic cognitive-behavioral therapy for patients with eating disorders: a two-site trial with 60-week follow-up. *Am J Psychiatry* 2009; 166:311–319
- Byrne SM, Fursland A, Allen KL, Watson H: The effectiveness of enhanced cognitive behavioral therapy for eating disorders: an open trial. *Behav Res Ther* 2011; 49:219–226
- Fairburn CG, Cooper Z, Doll HA, O'Connor ME, Palmer RL, Dalle Grave R: Enhanced cognitive behavior therapy for adults with anorexia nervosa: a UK-Italy study. *Behav Res Ther* 2013; 51:R2–R8
- Dalle Grave R, Calugi S, Doll HA, Fairburn CG: Enhanced cognitive behavior therapy for adolescents with anorexia nervosa: an alternative to family therapy? *Behav Res Ther* 2013; 51:R9–R12
- Fonagy P, Gergely G, Jurist EL, Target M: Affect Regulation, Mentalization, and the Development of the Self. New York, Other Press, 2002
- Goodsitt A: Eating disorders: a self-psychological perspective, in *Handbook of Treatment for Eating Disorders*, 2nd ed. Edited by Garner DM, Garfinkel PE. New York, Guilford Press, 1997, pp 205–228
- Fairburn CG, Cooper Z, Shafran R: Cognitive behavior therapy for eating disorders: a "transdiagnostic" theory and treatment. *Behav Res Ther* 2003; 41:509–528
- Fairburn CG, Cooper Z: The Eating Disorder Examination, 12th ed, in *Binge Eating: Nature, Assessment, and Treatment*. Edited by Fairburn CG, Wilson GT. New York, Guilford Press, 1993, pp 317–360
- The SCAN Advisory Group: Present State Examination (Short Version for Clinical Use, Version 2). Washington, DC, American Psychiatric Press, 1994
- Derogatis LR: SCL-R-90: Symptom Checklist-90-R (SCL-90-R) Administration, Scoring, and Procedures Manual. Minneapolis, National Computer Systems, 1994
- Beck AT, Steer RA, Brown GK: Manual for the Beck Depression Inventory-II. San Antonio, Tex, Psychological Corp, 1996
- Spielberger CD: State-Trait Anxiety Inventory (Form Y). Palo Alto, Calif, Mind Garden, 1983
- First MB, Gibbon M, Spitzer RL, Williams JBW, Benjamin LS: Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders (SCID-II). Washington, DC, American Psychiatric Press, 1997
- Horowitz LM, Alden LE, Wiggins JS, Pincus AL: IIP: Inventory of Interpersonal Problems—Manual. San Antonio, Tex, Psychological Corp, 2000
- Loeb KL, Wilson GT, Labouvie E, Pratt EM, Hayaki J, Walsh BT, Agras WS, Fairburn CG: Therapeutic alliance and treatment adherence in two interventions for bulimia nervosa: a study of process and outcome. *J Consult Clin Psychol* 2005; 73:1097–1107
- Wampold BE, Ollendick TH, King NJ: Do therapies designated as empirically supported treatments for specific disorders produce outcomes superior to non-empirically supported treatment therapies? in *Evidence-Based Practices in Mental Health: Debate and Dialogue on the Fundamental Questions*.

- Edited by Norcross JC, Beutler LE, Levant RF. Washington, DC, American Psychological Association, 2006, pp 299–328
32. Fairburn CG, Agras WS, Walsh BT, Wilson GT, Stice E: Prediction of outcome in bulimia nervosa by early change in treatment. *Am J Psychiatry* 2004; 161:2322–2324
 33. Tobin DL, Johnson CL: The integration of psychodynamic and behaviour therapy in the treatment of eating disorders: clinical issues versus theoretical mystique, in *Psychodynamic Treatment of Anorexia Nervosa and Bulimia*. Edited by Johnson CL. New York, Guilford Press, 1991, pp 374–397
 34. Murphy S, Russell L, Waller G: Integrated psychodynamic therapy for bulimia nervosa and binge eating disorder: theory, practice and preliminary findings. *Eur Eat Disord Rev* 2005; 13:383–391
 35. Stice E, Fairburn CG: Dietary and dietary-depressive subtypes of bulimia nervosa show differential symptom presentation, social impairment, comorbidity, and course of illness. *J Consult Clin Psychol* 2003; 71:1090–1094
 36. Lunn S, Poulsen S, Daniel SIF: Subtypes in bulimia nervosa: the role of eating disorder symptomatology, negative affect, and interpersonal functioning. *Compr Psychiatry* 2012; 53:1078–1087

Orientación Clínica: Las Psicoterapias para la Bulimia Nerviosa Muestran un Claro Contraste

Poulsen *et al.* compararon dos años de psicoterapia psicoanalítica y cinco meses de terapia cognitivo conductual (TCC) con visitas de seguimiento para la bulimia nerviosa

Las proporciones de pacientes que dejaron la ingesta compulsiva y las purgas a los dos años fueron del 15% con la psicoterapia psicoanalítica y del 44% con la TCC. Ambos tratamientos mejoraron otras características del trastorno de la alimentación y de la psicopatología general, pero la TCC actúa con mayor celeridad, y los terapeutas pueden aprender la TCC mediante videoconferencias, apuntan Hollon y Wilson en una editorial.

Revisiones y Panorámicas

Mecanismos de la Enfermedad Psiquiátrica

Tratamientos Farmacológicos del Delirium no Inducido por Abstinencia de Sustancias: Una Revisión Sistemática de Estudios Prospectivos

Joseph I. Friedman, M.D.

Laili Soleimani, M.D.

Daniel P. McGonigle, M.D.

Claudine Egol, M.D.

Jeffrey H. Silverstein, M.D.

Objetivo: La mayoría de las revisiones de las estrategias farmacológicas para el tratamiento del delirium evalúan la efectividad de dichas intervenciones para la prevención del delirium, la disminución de la duración y la severidad de los episodios de delirium en curso y otros resultados que se extienden fuera del ámbito de las recomendaciones de los lineamientos terapéuticos especializados. Sin embargo se concede poca atención, si es que alguna, a fundamentar los potenciales beneficios de dicho tratamiento o a abordar las debilidades metodológicas que limitan parcialmente las recomendaciones farmacológicas emitidas por los lineamientos terapéuticos especializados. Por tal motivo, los autores llevaron a cabo una revisión sistemática a fin de proporcionar la revisión más actualizada e incluyente

de estudios prospectivos publicados sobre las potenciales intervenciones farmacológicas para la prevención y el tratamiento del delirium y analizaron los potenciales beneficios de la prevención farmacológica del delirium y/o la reducción de la duración y la severidad de los episodios de delirium en curso.

Método: El análisis se adhirió a los lineamientos de los Elementos de Reporte Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Metanálisis (PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) e incluyó ensayos clínicos prospectivos con y sin asignación aleatoria, doble ciegos, ciego simples y abiertos de cualquier agente farmacológico para la prevención o el tratamiento del delirium, los cuales se revisaron sistemáticamente

en términos de su efectividad según varios parámetros previamente definidos.

Resultados: Las estrategias farmacológicas revisadas mostraron mayor éxito en la prevención del delirium que en su tratamiento. Los fármacos que se asocian con efectos significativos en la prevención del delirium son haloperidol, los antipsicóticos de segunda generación, el bloqueo iliofascial, gabapentina, melatonina, niveles más bajos de sedación

intraoperatoria con propofol y una dosis única de ketamina durante la inducción anestésica y con dexmedetomidina en comparación con otras estrategias de sedación para pacientes sometidos a ventilación mecánica.

Conclusiones: Estos prometedores resultados justifican más estudios que tomen en consideración las debilidades metodológicas e inconsistencias de los ensayos realizados a la fecha.

(*Am J Psychiatry* 2014; 171:151-159)

La base fundamental del tratamiento de los episodios de delirium consiste en la identificación y eliminación del factor precipitante, *i.e.*, enfermedad orgánica, situación quirúrgica o toxicidad farmacológica agudas. Sin embargo, el desarrollo del delirium involucra una compleja interacción entre los factores precipitantes y las características del paciente (edad avanzada, deterioro cognitivo subyacente, deshidratación o desnutrición) y las características de la atención hospitalaria (inmovilización del paciente, uso de restricción física, medicamentos psicoactivos, uso de sonda vesical permanente o privación de sueño) (1,2), muchas de las cuales son modificables y se han propuesto como objetivos terapéuticos en el plan global de tratamiento del delirium. Las estrategias no farmacológicas típicas que abordan factores modificables están representadas en el modelo de intervenciones multifactoriales introducido por Inouye y colegas (3). Además, se han propuesto medidas farmacológicas contra el delirium como parte de este enfoque multimodal y se han estudiado para la prevención del delirium y el tratamiento del delirium en curso. Sin embargo, dadas las limitaciones de la evidencia, la calidad variable de los estudios y los hallazgos inconsistentes, las recomendaciones para la práctica farmacológica de los lineamientos terapéuticos especializados basadas en estos datos generalmente se limitan a los antipsicóticos para el tratamiento de alteraciones conductuales específicas asociadas a los episodios de delirium, entre ellas la agitación, la ansiedad y la psicosis.

Además, si bien la mayoría de las revisiones informan acerca del uso de antipsicóticos y diversas estrategias farmacológicas alternativas a los antipsicóticos en el tratamiento del delirium, se concentran típicamente en una pequeña serie de estrategias farmacológicas (antipsicóticos, inhibidores de la colinesterasa, alfa-2-agonistas, técnica anestésica) y en poblaciones restringidas de pacientes (posquirúrgicos, de cuidados intensivos o cuidados paliativos). Asimismo, dichas revisiones frecuentemente examinan intervenciones farmacológicas con la finalidad de prevenir el delirium o de tratar episodios de delirium en curso con el objetivo de incrementar el número de pacientes que experimentan una resolución del episodio delirante, disminuir la duración del episodio o mitigar su severidad. Dichos objetivos farmacoterapéuticos rebasan el ámbito de los descritos por los lineamientos terapéuticos especializados, los cuales proponen el tratamiento sintomático de la ansiedad, la agitación y la psicosis asociadas al delirium. No obstante, las revisiones presentan pocos o ningún análisis de los potenciales beneficios del tratamiento farmacológico fuera de las recomendaciones de los lineamientos terapéuticos especializados.

Los objetivos de la presente revisión consisten en 1) proporcionar la revisión más actualizada e incluyente de estudios prospectivos

publicados sobre potenciales intervenciones farmacológicas para la prevención y el tratamiento del delirium, 2) determinar si existe un beneficio que justifique las intervenciones farmacológicas para la prevención del delirium y/o la reducción de la duración y la severidad de un episodio de delirium en curso, 3) revisar la efectividad de dichos tratamientos en objetivos específicos (prevención del delirium, disminución de la duración y la severidad del delirium existente, reducción de la duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos [UCI] o en el hospital y disminución de la mortalidad), 4) explorar la noción del tratamiento de los subtipos de delirium y revisar la efectividad de dichas intervenciones en los diversos subtipos de delirium y 6) plantear recomendaciones para que las investigaciones futuras del delirium aborden la variabilidad de la calidad de los estudios y los hallazgos inconsistentes que limitan las recomendaciones de los lineamientos especializados para la práctica farmacológica.

Método

La presente revisión sistemática se llevó a cabo de conformidad con los lineamientos de la declaración de los Elementos de Reporte Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Metanálisis (PRISMA) (4). Se limitó a las publicaciones en idioma inglés de 1980 a la fecha y no se restringió a ninguna duración mínima de seguimiento o inclusión de cualquier parámetro específico. Se excluyeron los estudios publicados que 1) representaran un análisis retrospectivo de datos recopilados en el curso de la atención clínica ordinaria, 2) fueran reportes de casos únicos o de series de casos (*i.e.*, menos de 10 participantes incluidos), 3) fueran revisiones o revisiones sistemáticas de estudios originales, 4) incluyeran el tratamiento del delirium inducido por abstinencia de alcohol u otra sustancia o 5) incluyeran sujetos menores de 18 años. En el documento "Supplemental Methods" (Métodos Complementarios) del suplemento de datos que acompaña a la versión de este artículo en Internet se presentan detalles metodológicos adicionales.

Resultados

Intervenciones Farmacológicas Específicas para el Delirium

Se identificó un total de 45 estudios prospectivos para ser incluidos en la presente revisión. Dichos estudios se agruparon en cinco categorías con base en la estrategia farmacológica. Los métodos y los resultados de los ensayos en cuestión se resumen en cinco tablas complementarias, Tablas S1-S5 del documento "Trial Results" (Resultados de los Estudios) que aparece en el suplemento de datos que acompaña a la versión del presente artículo en Internet: 1) tratamiento con antipsicóticos para la prevención del

delirium, 2) tratamiento con antipsicóticos del delirium en curso, 3) inhibidores de la colinesterasa, 4) técnica anestésica, analgesia perioperatoria y sedación perioperatoria o en cuidados críticos y 5) tratamientos misceláneos. La base teórica de cada tipo de tratamiento se proporciona en el documento "Rationale" (Base Teórica) que aparece en el suplemento de datos en Internet.

Estudios de Prevención Farmacológica del Delirium

Las estrategias farmacológicas estudiadas para la prevención del delirium incluyen el uso de antipsicóticos de primera y segunda generación, inhibidores de la colinesterasa, anestesia regional, mejoras en la analgesia perioperatoria, gabapentina, dexmedetomidina, variación en la profundidad de la sedación intraoperatoria con propofol, melatonina y quetamina. La mayoría de los estudios de prevención del delirium se concentraron específicamente en el delirium posoperatorio en pacientes geriátricos (con algunas excepciones), en todos se efectuó una asignación aleatoria y en su mayoría fueron doble ciegos y controlados.

Seis de los siete estudios de prevención del delirium con base en antipsicóticos produjeron datos utilizables para la presente revisión y los seis fueron ensayos controlados con placebo para la prevención del delirium posoperatorio. Los estudios se resumen en la Tabla S1 del documento "Trial Results" que se presenta en el suplemento de datos que acompaña a la versión en Internet del presente artículo. Dos ($N = 537$) (5,6) de los tres estudios con haloperidol demostraron índices de delirium posoperatorio significativamente más bajos con haloperidol que con el tratamiento con placebo. Cabe señalar que en los estudios positivos de haloperidol (5,6), la medicación examinada se administró por vía intravenosa, en tanto que en el único estudio negativo ($N = 430$) (7) haloperidol se administró por vía oral. Ambos estudios de risperidona (oral) ($N = 227$) demostraron índices más bajos de delirium posoperatorio en los sujetos tratados con risperidona que en aquellos que recibieron placebo (8,9), como también sucedió en el único estudio de olanzapina (oral) ($N = 400$) (10).

Ninguno de los cinco estudios de inhibidores de la colinesterasa para la prevención del delirium posoperatorio, *i.e.*, tres pruebas con donepezilo ($N = 129$) (11-13) y dos ensayos con rivastigmina ($N = 148$) (14,15), mostró superioridad frente a placebo (ver Tabla S3 en los resultados de los estudios en el suplemento de datos en Internet).

Los dos estudios que compararon la anestesia general con la regional ($N = 104$) (16,17) no mostraron ninguna diferencia entre dichas técnicas anestésicas en los índices de delirium posoperatorio (ver Tabla S4 en los resultados de los estudios en Internet).

Los tres estudios prospectivos de analgesia perioperatoria mejorada para la prevención del delirium posoperatorio emplearon tres estrategias distintas (ver Tabla S4 en Internet). Una comparación de una sola dosis preoperatoria de morfina intratecal contra placebo en pacientes sometidos a resección quirúrgica de cáncer de colon (total $N = 52$) no mostró ninguna diferencia significativa en los índices de delirium posoperatorio (18). Por contraste, las dos alternativas a la analgesia con base en opiáceos, bloqueos compartimentales iliofasciales perioperatorios diarios con bupivacaína en pacientes sometidos a reparación de fractura de cadera ($N = 207$) (19) y 900 mg/día de gabapentina administrada perioperatoriamente a pacientes sometidos a cirugía de columna ($N = 21$) (20), se asociaron a índices más bajos de prevalencia posoperatoria de delirium que los observados con placebo. Se requirieron dosis totales diarias sustancialmente más bajas de opiáceos posoperatorios para el control del dolor en los pacientes tratados con gabapentina o bloqueo iliofascial que en los que fueron tratados con placebo. No se puede determinar si los efectos directos de los bloqueos

iliofasciales y gabapentina o el efecto secundario de dosis más bajas de opiáceos al día produjeron el efecto profiláctico. No obstante, dichas estrategias de manejo del dolor perioperatorio proporcionan enfoques potencialmente útiles en aquellos individuos en riesgo de delirium posoperatorio.

Cuatro estudios que evaluaron la eficacia de infusiones continuas intravenosas de dexmedetomidina para la sedación de pacientes médicos y quirúrgicos de la UCI sometidos a ventilación mecánica compararon las tasas de delirium en la UCI en pacientes tratados con dexmedetomidina y en aquellos atendidos con otras estrategias de sedación para pacientes de la UCI con ventilación mecánica; los agentes comparadores incluyeron midazolam (21,22), lorazepam (23), propofol (22) y morfina (24) (ver Tabla S4 en los resultados de los estudios en Internet). Las infusiones continuas intravenosas de dexmedetomidina en cuatro estudios distintos demostraron su capacidad para alcanzar niveles clínicamente deseables de sedación en pacientes con ventilación mecánica y aún así relacionarse con tasas de prevalencia significativamente más bajas de delirium en la UCI que midazolam intravenoso ($n = 434$) (21,22) y propofol intravenoso ($N = 67$) (22), así como con una prevalencia casi significativamente más baja de delirium en la UCI que la morfina intravenosa ($N = 299$) (24). Sin embargo, las tasas de prevalencia de delirium en la UCI en pacientes sometidos a ventilación mecánica resultaron similares con la sedación por medio de dexmedetomidina y lorazepam ($N = 103$), una benzodiacepina como midazolam (23). Esta falta de superioridad frente a lorazepam es sorprendente, pero existe una explicación admisible. Los pacientes tratados con dexmedetomidina recibieron dosis diarias similares o significativamente inferiores de opiáceos en los dos estudios positivos de midazolam (21,22), en tanto que los pacientes en el estudio negativo de lorazepam tratados con dexmedetomidina recibieron dosis sustancialmente más altas de opiáceos (23). La posibilidad de que el uso de opiáceos adicionales pudiera haber aminorado los efectos preventivos de dexmedetomidina sobre el delirium en la UCI más que lorazepam es respaldada por los índices más bajos de delirium en la UCI con la sedación por medio de dexmedetomidina que con la sedación basada en morfina (24) y los índices más elevados de delirium observados con el uso de opiáceos (25,26).

Tres de los cuatro estudios de agentes o intervenciones misceláneas para la prevención del delirium se asociaron a índices más bajos de delirium posoperatorio. Un nivel más bajo de sedación intraoperatoria con propofol, en comparación con un nivel más alto, se asoció a un índice inferior de prevalencia de delirium posoperatorio ($N = 114$) (27), y una dosis única de quetamina durante la inducción de la anestesia también produjo menos delirium posoperatorio que placebo ($N = 58$) (28) (ver Tabla S5 de los resultados de los estudios en el suplemento de datos en Internet). Llama la atención que la concentración posoperatoria de proteína C reactiva (indicativa de reacciones inflamatorias) resultara significativamente más baja en el grupo tratado con quetamina que en el grupo con placebo (28), lo cual sugiere que es posible que un efecto neuroprotector del SNC subyazca, parcialmente, al efecto preventivo del delirium mediado por quetamina. Finalmente, una dosis nocturna de 0.5 mg de melatonina resultó significativamente más efectiva que placebo en la prevención del delirium en pacientes agudos con afecciones médicas generales (29).

Estudios de Estrategias Farmacológicas para Reducir la Duración y la Severidad de los Episodios de Delirium

Las decisiones respecto al empleo de intervenciones sintomáticas *versus* profilácticas con el objeto de reducir la duración y la severidad de los episodios de delirium deben sustentarse en evaluaciones distintas de la relación riesgo-beneficio. Por lo tanto, es necesario

considerar los estudios de prevención del delirium separadamente de los estudios del tratamiento del delirium en curso.

Los escasos datos de estudios controlados con placebo sugieren que el uso de antipsicóticos en el delirium en curso es menos efectivo que el tratamiento profiláctico. Los tres estudios doble ciego con asignación aleatoria y controlados con placebo sobre el tratamiento con antipsicóticos en pacientes con episodios de delirium en curso demostraron que haloperidol, ziprasidona y quetiapina no se asociaron a índices significativamente superiores de resolución del delirium durante el periodo de tratamiento en comparación con placebo (30-32) (ver Tabla S2 en el documento “*Trial Results*” en el suplemento de datos que acompaña a la versión en Internet del presente artículo). Además, los efectos de los antipsicóticos sobre la duración y la severidad de los episodios de delirium en estos mismos estudios no fueron homogéneos. En tanto que ni haloperidol ni ziprasidona resultaron superiores a placebo en la disminución de la duración de los episodios de delirium ($N=101$) (30), quetiapina produjo una duración más breve ($N=36$) en un estudio (31) y una “resolución más acelerada” de los episodios en otro ($N=42$) (32). Sin embargo, ambos estudios de quetiapina incorporaron sujetos con delirium en curso definido previamente por un valor de corte en una escala de calificación del delirium, en tanto que el ensayo con haloperidol utilizó un grupo de estudio más heterogéneo y ambiguamente definido descrito como “pacientes adultos (mayores de 18 años) médicos y quirúrgicos de la UCI con ventilación mecánica que presentaban un nivel anormal de conciencia o estaban recibiendo sedantes o analgésicos” (30). Como resultado, el 47.5% de los pacientes en el grupo presentaban estados delirantes y el 34.6% estados comatosos en la basal. Por tanto, es posible que tales diferencias en las características de los sujetos pudieran haber contribuido a las diferencias en la respuesta y, por tal motivo, queda pendiente y debe buscarse la respuesta a la pregunta referente a la eficacia de haloperidol en la reducción de la duración de los episodios en los casos de delirium en curso.

Cuatro de los seis estudios de prevención del delirium con antipsicóticos informaron sobre la duración y la severidad del episodio de delirium en sujetos en quienes se presentó a pesar del tratamiento preventivo; los resultados fueron mixtos (6,7,9,10) (ver Tabla S1 en los resultados de los estudios en Internet). Dos estudios de prevención del delirium con haloperidol reportaron una duración significativamente más corta y menor severidad de los episodios de delirium que lo observado con placebo ($N=510$) (6,7), en tanto que dos pruebas de prevención del delirium con antipsicóticos de segunda generación –olanzapina y risperidona–, no reportaron ninguna relación con episodios de delirium más breves o menos graves en comparación con placebo ($N=501$) (9,10). Esta discrepancia resulta interesante puesto que cinco de los nueve estudios que compararon dos o más antipsicóticos en el tratamiento del delirium en curso no pudieron mostrar ninguna superioridad de haloperidol en la reducción de la duración o la severidad del episodio de delirium frente a aripiprazol (33), olanzapina (34-36) o risperidona (36,37). Los estudios restantes que compararon antipsicóticos en el delirium en curso no pudieron mostrar ninguna superioridad de haloperidol frente a clorpromazina (38) ni de un antipsicótico de segunda generación frente a otro (39,40) en la disminución de la duración o la severidad del episodio de delirium.

Ninguno de los tratamientos con inhibidores de la colinesterasa mostró un beneficio mayor que placebo en la disminución de la duración (11,12,15,41) o la severidad (12,13,41) de los episodios de delirium (Ver Tabla S2 en los resultados de los estudios en Internet).

Sólo uno de los tres estudios de prevención del delirium con analgesia perioperatoria informó acerca de la duración y la severidad

del delirium y además de demostrar que la administración perioperatoria diaria de bloqueo iliofascial con bupivacaína resultó efectiva en la prevención del delirium posoperatorio en pacientes con fractura de cadera, también mostró que se asoció a una duración significativamente más breve y a episodios menos severos de delirium cuando éstos ocurrieron (19) (ver Tabla S4 en los resultados de los estudios en Internet). Aunque es superior a muchos otros sedantes para la prevención del delirium en pacientes de la UCI con ventilación mecánica, dexmedetomidina mostró superioridad únicamente en comparación con la morfina (24), pero no con midazolam (22), propofol (22), lorazepam (23) o haloperidol (42), en la disminución de la duración del delirium en curso en pacientes de la UCI sometidos a ventilación mecánica. A pesar de que uno de cinco estudios reportó una superior “media del número de días libres de delirium” con dexmedetomidina en comparación con midazolam (21), este resultado no es sinónimo de la duración de los episodios de delirium. Ninguno de los estudios de tratamientos misceláneos en lo individual demostró algún efecto sobre la duración o la severidad de los episodios de delirium.

Estudios de Otros Parámetros en Ensayos de Estrategias Farmacológicas para la Prevención y el Tratamiento del Delirium

Evaluamos otros resultados reportados exclusivamente a partir de estudios que demostraron la eficacia del tratamiento activo en la prevención o la resolución de los episodios de delirium o en la disminución de su duración o grado de severidad. Los ensayos de prevención del delirium con antipsicóticos mostraron que sólo haloperidol ejerce algún efecto en la disminución de la duración de la estancia en la UCI (5) y de la estancia hospitalaria total (7) en comparación con placebo; estos resultados no se observaron con risperidona (8,9) (ver Tabla S1 en los resultados de los estudios en Internet). Tampoco se registraron decrementos significativos en la duración de la estancia en la UCI u hospitalaria total relacionados con el uso de haloperidol (30), ziprasidona (30) o quetiapina (31) en el tratamiento del delirium en curso (ver Tabla S2 en Internet). De los estudios combinados de profilaxis y de tratamiento de episodios en curso con antipsicóticos juntos, sólo dos informaron sobre el destino final de los pacientes tras el alta hospitalaria y tanto la profilaxis del delirium con olanzapina (10) como el tratamiento del delirium en curso con quetiapina (31) se vincularon con mejores desenlaces tras la hospitalización.

La gran mayoría de la evidencia indica la conveniencia de un tiempo más corto para la extubación de los pacientes de la UCI con ventilación mecánica sedados con dexmedetomidina que en aquellos a quienes se administra midazolam (21), haloperidol (42) o morfina (24) (total $N=685$), en contraste con los reportes negativos de las comparaciones de dexmedetomidina con lorazepam (23), midazolam (22) y propofol (22) (total $N=202$) (ver Tabla S4 en los resultados de los estudios en Internet). Sin embargo, el resultado positivo de la disminución del tiempo para la extubación no se vio reflejado por un decremento paralelo en la duración de la estancia en la UCI o de la estancia hospitalaria total ni en las tasas de mortalidad. El único ensayo de tratamiento misceláneo que mostró otros resultados positivos fue el estudio de una sola dosis preoperatoria de quetamina intravenosa para prevención del delirium, el cual demostró que una proporción más pequeña de sujetos tratados con quetamina en comparación con placebo fueron rehospitalizados durante un seguimiento posoperatorio de 30 días (28) (ver Tabla S5 en los resultados de los estudios en Internet).

Seguridad de las Intervenciones Farmacológicas para el Delirium

Antipsicóticos. Los datos de seguridad de los estudios de antipsicóticos controlados con placebo, con comparadores activos y abiertos demostraron que dichos fármacos son relativamente seguros cuando se utilizan para la prevención y el tratamiento del delirium. Si bien el hallazgo no fue homogéneo entre los estudios, el tratamiento con haloperidol, como estaba previsto, se asoció a una frecuencia superior de síntomas extrapiramidales en comparación con placebo (30) y en comparación con antipsicóticos de segunda generación como ziprasidona (30), aripiprazol (33) y olanzapina (34,35). El tratamiento con risperidona también se relacionó con una frecuencia más elevada de síntomas extrapiramidales que placebo (9) y otros antipsicóticos de segunda generación como olanzapina (39). En cambio, los antipsicóticos de segunda generación, entre ellos quetiapina (31,43,44) y olanzapina (39,45), se vincularon más frecuentemente a un incremento en la sedación.

Si bien la prolongación del intervalo QTc es potencialmente el más serio de los efectos adversos relacionados con los antipsicóticos, fue el evento adverso reportado menos frecuentemente. Sólo cuatro de los 24 estudios de antipsicóticos en delirium (5,9,30,31) y una prueba que comparó dexmedetomidina con haloperidol (42) analizaron datos del intervalo QTc. Los datos de los estudios de delirium basados en antipsicóticos demostraron que dosis bajas de haloperidol intravenoso en bolo, haloperidol oral, risperidona oral, ziprasidona oral y quetiapina oral no fueron más propensos que placebo a producir un cambio en el QTc de más de 60 ms por encima de los niveles basales o superior a un valor absoluto de 500 ms (5,9,30,31). Sin embargo, la infusión continua intravenosa de haloperidol se asoció a una media del intervalo QTc significativamente más prolongada que dexmedetomidina durante la administración de la medicación examinada (446 ms frente a 395 ms, $p = 0.006$) (42), con un paciente que interrumpió el tratamiento prematuramente a causa de un episodio de fibrilación auricular de nueva aparición precedido inmediatamente por una nueva prolongación del intervalo QTc.

Analgesia perioperatoria. No se registraron complicaciones en el bloqueo iliofascial con bupivacaína, excepto por hematomas locales que se desarrollaron en el sitio de la inyección en tres sujetos y que se resolvieron espontáneamente (19), y ningún efecto adverso significativo estuvo relacionado con el tratamiento con gabapentina (20).

Dexmedetomidina. Si bien los resultados iniciales de eficacia con dexmedetomidina en la prevención del delirium en la UCI parecen prometedores, deben ser atemperados por la cautela debido a los índices de bradicardia significativamente más elevados asociados al tratamiento con dexmedetomidina en tres de los cuatro estudios que reportaron anomalías en la frecuencia o el ritmo cardíaco (21,23,24). Aunque Reade y colegas (42) no registraron ninguna diferencia significativa en las proporciones de sujetos tratados que presentaron "arritmias", no abordaron específicamente la frecuencia cardíaca ni la bradicardia. Otros problemas de seguridad con dexmedetomidina fueron heterogéneos: un estudio mostró una mayor frecuencia de hiperglucemia con dexmedetomidina que con midazolam (65.5% versus 42.6%, $p = 0.02$) (21), en tanto que las elevaciones de glucosa fueron menos frecuentes, aunque no significativamente, con dexmedetomidina que con morfina (36.8% versus 47.6%, $p = 0.06$) (24). Aunque sólo un estudio examinó los efectos relacionados con la interrupción del tratamiento con dexmedetomidina, cabe apuntar que no se detectaron los efectos de hipertensión de rebote ni de taquicardia, frecuentemente asociados al retiro de los alfa 2-agonistas, durante las 48 horas

posteriores a la interrupción del tratamiento con dexmedetomidina en dicho estudio (21).

Agentes misceláneos. No se reportaron efectos adversos significativos con la sedación ligera basada en propofol (27) ni con la administración de quetamina (28). Sólo dos de 72 sujetos tratados con melatonina experimentaron efectos que hicieron necesario interrumpir la administración del fármaco; un paciente tuvo pesadillas y el otro presentó alteraciones de la percepción (29).

Discusión

¿Por qué Utilizar Estrategias Farmacológicas para Prevenir el Delirium?

Si bien los resultados negativos del delirium normalmente son considerados a corto plazo en razón de que se trata de un síndrome de disfunción cerebral aguda con la reversibilidad como un elemento clave, los pacientes con un episodio de delirium en el entorno hospitalario experimentan secuelas negativas que trascienden la hospitalización, entre ellas un incremento de tres veces en el riesgo de mortalidad a lo largo de periodos de seguimiento hasta de seis meses y una probabilidad seis veces superior de ser dados de alta a un centro de atención especializada en comparación con pacientes similares sin delirium (46). Además de estas secuelas, el delirium está relacionado con un riesgo elevado de deterioro cognitivo a largo plazo, observándose una declinación cognitiva posterior a la hospitalización que se extiende hasta cinco años tras la hospitalización, incluso en pacientes aparentemente intactos previamente desde el punto de vista cognitivo (47,48). De hecho, los pacientes que experimentan delirium son 3.5 veces más propensos a desarrollar demencia en el curso de un seguimiento de cinco años (49). Los datos de estos estudios sugieren que el delirium no persiste simplemente, sino que más bien predice una declinación cognitiva futura. Evidencia reciente sugiere que el delirium en sí es neurotóxico y está relacionado con nuevo daño cerebral agudo, como lo han demostrado asociaciones independientes entre el delirium y la atrofia cerebral global y la alteración de la sustancia blanca al momento del alta hospitalaria (50,51) y en el seguimiento a tres meses (50,51), en conjunción con decrementos en la función cognitiva a largo plazo (50-52). En vista de lo anterior, no es irrazonable especular que la prevención del delirium habrá de vincularse a mejores resultados a largo plazo y a un incremento en la supervivencia a largo plazo de los pacientes hospitalizados en riesgo de delirium.

¿Por qué Utilizar Estrategias Farmacológicas para Disminuir la Evolución o la Severidad del Delirium en Curso?

Las asociaciones independientes entre el delirium y los cambios cerebrales observados y la declinación cognitiva atrás mencionada (50,51) parecen verse atenuadas por una potencial relación dosis-respuesta, de modo tal que una duración más prolongada del episodio de delirium está relacionada con niveles generales más altos de atrofia cerebral, alteración de la sustancia blanca y declinación cognitiva (50,51). Además, la mayor duración del episodio de delirium parece tener consecuencias negativas en otros desenlaces clínicos (53). De igual manera, se ha observado una potencial relación dosis-respuesta entre la severidad del delirium y el resultado y se identifica mejor por consecuencias asociadas a un "delirium subsindrómico", un estado clínico caracterizado por la presencia de algunos de los síntomas esenciales del delirium, pero que no satisface todos los criterios diagnósticos del delirium. Si bien no existe uniformidad en los criterios diagnósticos, el "delirium

Viñeta Clínica

Un psiquiatra es llamado a interconsulta por el caso de un hombre de 65 años en el servicio de ortopedia dos días después de una artroplastia total bilateral de rodilla. Los reportes de enfermería lo describen agitado, desorientado, quitándose las sondas y tratando de bajarse de la cama. Manifiesta que quiere irse a casa con su esposa, con la creencia de que se encuentra en la habitación (aunque falleció diez años atrás). Mientras examina al paciente, la hija del paciente de la cama contigua, cuya fractura de cadera fue reparada hace cuatro días, le pregunta si va a revisar a su padre. No se solicitó interconsulta para este paciente y, al observar que reposa tranquilamente, el psiquiatra pregunta a la hija qué es lo que le preocupa. Ella le informa que su padre no se ha conducido con naturalidad en los últimos dos días: duerme todo el día, no sabe dónde está y no recuerda por qué está ahí, aunque se lo ha dicho en repetidas ocasiones. El especialista llamado a interconsulta interroga al personal acerca del paciente con la fractura de cadera y le reportan que ha estado tranquilo y apacible, sin presentar conductas perturbadoras y que no requiere servicios psiquiátricos. Esa noche el paciente con la fractura de cadera es transferido a la UCI con sepsis secundaria a una úlcera de decúbito infectada.

subsindrómico” se define frecuentemente por puntajes de severidad en escalas de calificación ubicados debajo del umbral del diagnóstico del delirium pleno (54). Es interesante que los desenlaces adversos asociados al delirium subsindrómico, como el ingreso a un centro de atención especializada y la declinación cognitiva, parecen ubicarse en un sitio intermedio entre el de los pacientes con delirium pleno y el de aquellos sin delirium o delirium subsindrómico (55,56). Además, en los pacientes con delirium subsindrómico, se ha observado una relación directa entre una carga sintomática más elevada y un estado cognitivo y funcional más deficiente en el seguimiento a un año (56). Esta línea de investigación respalda la noción de que la disminución de la duración y/o la severidad de los episodios de delirium en los pacientes hospitalizados habrán de asociarse a mejores resultados a largo plazo. Dichas intervenciones en el delirium en curso cubren un rango más amplio de síntomas que los objetivos del tratamiento farmacológico definidos estrechamente por los lineamientos terapéuticos especializados, los cuales se centran específicamente en la reducción de la agitación, la ansiedad o la psicosis.

Pasos Siguientes

Varios de los estudios individuales de agentes diversos aquí revisados han mostrado resultados preliminares promisorios en la prevención y el tratamiento del delirium y merecen ser reproducidos y analizados en estudios futuros. Además, se justifican estudios adicionales con dexmedetomidina y antipsicóticos dado que los estudios de antipsicóticos controlados con placebo sobre delirium en curso son pocos y los resultados con dexmedetomidina, en cierta medida prometedores, requieren análisis. Sin embargo, el campo debe reconocer las limitaciones metodológicas que pueden haber contribuido, en gran parte, a las inconsistencias entre estudios. Estos problemas deben resolverse con el objeto de aplicar estas metodologías más sistemáticamente entre los estudios futuros en un esfuerzo por fortalecer los datos y permitir que los lineamientos terapéuticos venideros para el manejo del delirium amplíen sus recomendaciones en materia de intervenciones farmacológicas.

Uno de los problemas metodológicos más sobresalientes es la distinción entre la prevención del delirium y el tratamiento del delirium en curso. Como se ha mostrado en la presente revisión, agentes similares pueden producir resultados diferentes cuando se aplican para la prevención y cuando se usan para el tratamiento del delirium en curso. Muchos de los ensayos de prevención aquí citados omitieron excluir a los sujetos con delirium en la basal y, al igual que muchos de los estudios de tratamiento del delirium en curso, no reportaron datos respecto a la prevalencia de delirium en la basal (antes de la intervención). Si no existe la certeza acerca de cuáles sujetos presentan delirium en la basal (antes de la intervención), ¿cómo es posible saber si los índices de delirium reportados tras la intervención reflejan delirium de nueva aparición (incidente) o una continuación del episodio de delirium basal (prevalente)? Por lo tanto, para que en estudios futuros se pueda concluir que la intervención específica investigada está vinculada con un efecto de prevención y/o resolución del delirium, se debe satisfacer uno de los siguientes criterios: 1) es necesario excluir a todos los sujetos potencialmente afectados por delirium en la basal, 2) el 100% de los sujetos deben presentar un diagnóstico verificado de delirium en la basal o 3) la prevalencia basal de delirium debe reportarse con precisión y el índice de delirium tras la intervención debe clasificarse con exactitud como incidente o prevalente.

Efectos Diferenciales del Tratamiento en los Subtipos del Delirium Relacionados con la Actividad Motora

Como se muestra en la viñeta, las presentaciones clínicas de delirium pueden ser sumamente diversas y se reconocen tres subtipos relacionados con la actividad psicomotora: hiperactivo, hipoactivo y mixto (57). Se ha sugerido que la forma hiperactiva generalmente se caracteriza por alucinaciones, ideas delirantes, agitación y desorientación, en tanto que el subtipo hipoactivo se caracteriza por confusión y sedación y se relaciona menos frecuentemente con características psicóticas, las cuales son más difíciles de identificar incluso si están presentes (58). Se estima que el 75% de los casos de delirium son del tipo hipoactivo o del tipo mixto, en tanto que el tipo de delirium hiperactivo clásico constituye una minoría de los casos (59). Sin embargo, los pacientes delirantes hiperactivos son más propensos a atraer la atención de médicos y enfermeras que aquellos que deliran discretamente; este último grupo a menudo es diagnosticado equivocadamente con depresión o demencia (60). Las implicaciones clínicas de estos datos son dobles: 1) la mayoría de los casos de delirium pasarán inadvertidos y no serán objeto de ninguna intervención y 2) una minoría de pacientes con delirium (aquellos con el subtipo hiperactivo) serán tratados por psicosis de conformidad con los lineamientos (61-63), en tanto que la mayoría de los pacientes con los subtipos hipoactivo y mixto no recibirán dicho tratamiento farmacológico, incluso si existe la presencia de psicosis, puesto que es más difícil de detectar. De hecho, las consecuencias de no identificar el tipo hipoactivo menos clásico del delirium pueden observarse en los datos, los cuales demuestran que los pacientes con delirium hipoactivo experimentan estancias hospitalarias más prolongadas (59,64) y son más propensos a desarrollar úlceras por presión e infecciones intrahospitalarias (64). Si bien mejorar la identificación del delirium representa un tema importante, es asunto que rebasa el ámbito de la presente revisión. Sin embargo, para apoyar mejor el uso de agentes farmacológicos en pacientes con delirium del subtipo hipoactivo o mixto, resultaría valioso contar con datos de la respuesta de los diferentes subtipos al tratamiento.

Sólo tres de los 24 estudios de antipsicóticos aquí revisados analizaron los efectos del tratamiento con base en el subtipo de delirium (33,45,65). Los resultados fueron más bien mixtos y mostraron una proporción más alta de resolución del delirium en pacientes con el tipo hipoactivo de delirium que del hiperactivo (100.0% frente a 58.3%) mediante el tratamiento con aripiprazol (33), tasas similares de resolución del delirium en pacientes con los tipos hipoactivo e hiperactivo (77.8% y 75%) con el tratamiento con haloperidol (65) y tasas más bajas de resolución del delirium en pacientes con el tipo hipoactivo que en aquellos con el tipo hiperactivo (48% frente a 83%) a través del tratamiento con olanzapina (45). A pesar de dichas inconsistencias, estos datos preliminares sugieren que los antipsicóticos pueden desempeñar un papel en el manejo del delirium tanto hipoactivo como hiperactivo y se justifican estudios adicionales para respaldar esta noción. Una estrategia para abordar este tema consistiría en estratificar el reclutamiento en estudios futuros de antipsicóticos para el tratamiento del delirium en curso con base en los subtipos psicómotores hipoactivo, hiperactivo y mixto.

Conclusiones

El delirium es un padecimiento neuropsiquiátrico que complica los estados mórbidos tanto médicos como quirúrgicos. Dada la asociación entre el delirium y el incremento de las complicaciones hospitalarias, incluida la mortalidad y complicaciones a largo plazo como la declinación cognitiva y la necesidad de cuidados asistenciales, resulta imperativo prevenir la aparición del delirium y, una vez presente, tratarlo con la intención tanto de mejorar el cuadro clínico inmediato como de mejorar el resultado a largo plazo en la medida de lo posible. La mayor parte de la evidencia sugiere un mayor éxito en la prevención del delirium con las estrategias farmacológicas aquí examinadas que con el tratamiento del delirium una vez que se desarrolla. Los siguientes agentes farmacológicos están vinculados con efectos significativos de prevención del delirium posoperatorio: haloperidol, antipsicóticos de segunda generación, bloqueo iliofascial, gabapentina, niveles más bajos de sedación intraoperatoria con propofol y una sola dosis de quetamina durante la inducción anestésica. La infusión continua intravenosa de dexmedetomidina para la sedación de pacientes médicos y quirúrgicos de la UCI sometidos a ventilación mecánica se asocia a menores índices de delirium en la UCI que las estrategias de sedación alternativas. Finalmente, la melatonina parece prometedora para la prevención del delirium en los pacientes agudos con afecciones médicas en general. La mejor respuesta para acortar la duración y reducir severidad de los episodios de delirium parece obtenerse con antipsicóticos. La efectividad de haloperidol en la prevención del delirium posoperatorio se ve acompañada por su efectividad en la disminución de la duración y la severidad del delirium cuando ocurre, aunque esto último no se observó en el único estudio de tratamiento con haloperidol controlado con placebo de delirium en curso (posiblemente debido a las características de los sujetos, como se analizó previamente a mayor detalle). Evidencia limitada demuestra que quetiapina disminuye la duración del delirium en curso, en tanto que otros antipsicóticos de segunda generación (olanzapina y risperidona) utilizados en estudios de prevención del delirium no mostraron tal efecto sobre la duración o la severidad del delirium. Algunas de las intervenciones farmacológicas evaluadas en múltiples estudios y algunas de las analizadas en estudios aislados parecen prometedoras para la prevención y el tratamiento del delirium, pero es evidente que se requieren más estudios comparativos de efectividad.

Recibido el 5 de abril de 2013; revisión recibida el 21 de agosto de 2013; aceptado el 7 de octubre de 2013 (doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13040458). Del Departamento de Psiquiatría, el Departamento de Anestesiología, el Departamento de Geriatría y el Departamento de Cirugía, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York; y el Clinical Neuroscience Center, Pilgrim Psychiatric Center, West Brentwood, N.Y. EUA. Dirigir la correspondencia al Dr. Friedman (friedman1@rcn.com).

El Dr. Silverstein reporta haber recibido apoyo del National Institute on Aging para un estudio clínico en curso de dexmedetomidina para la prevención del delirium y la disfunción cognitiva posoperatoria; Hospira proporciona dexmedetomidina para dicho estudio en forma gratuita, pero no tiene ningún control sobre los resultados. Covidien proporciona monitores de EEG procesado (BIS) y CasMed proporciona monitores de oximetría cerebral (foreSight) para el estudio, pero ninguno tiene control alguno sobre los resultados. Los demás autores reportan no sostener relaciones financieras con intereses comerciales.

Referencias

- Inouye SK, Viscoli CM, Horwitz RJ, Hurst LD, Tinetti ME: A predictive model for delirium in hospitalized elderly medical patients based on admission characteristics. *Ann Intern Med* 1993; 119:474-481
- Inouye SK, Charpentier PA: Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons: predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA* 1996; 275:852-857
- Inouye SK, Bogardus ST Jr, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, Cooney LM Jr: A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 1999; 340:669-676
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D: The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009; 339:b2700
- Wang W, Li HL, Wang DX, Zhu X, Li SL, Yao GQ, Chen KS, Gu XE, Zhu SN: Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2012; 40:731-739
- Kaneko T, Cai J, Ishikura KT, Cai J, Ishikura T, Kobayashi M: Prophylactic consecutive administration of haloperidol can reduce the occurrence of postoperative delirium in gastrointestinal surgery. *Yonago Acta Med* 1999; 42:179-184
- Kalisvaart KJ, de Jonghe JF, Bogaards MJ, Vreeswijk R, Egberts TC, Burger BJ, Eikelenboom P, van Gool WA: Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:1658-1666
- Prakantrattana U, Prapaitrakool S: Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care* 2007; 35:714-719
- Hakim SM, Othman AI, Naoum DO: Early treatment with risperidone for subsyndromal delirium after on-pump cardiac surgery in the elderly: a randomized trial. *Anesthesiology* 2012; 116:987-997
- Larsen KA, Kelly SE, Stern TA, Bode RH Jr, Price LL, Hunter DJ, Gulczynski D, Bierbaum BE, Sweeney GA, Hoikala KA, Cotter JJ, Potter AW: Administration of olanzapine to prevent postoperative delirium in elderly joint-replacement patients: a randomized, controlled trial. *Psychosomatics* 2010; 51:409-418
- Liptzin B, Laki A, Garb JL, Fingerroth R, Krushell R: Donepezil in the prevention and treatment of post-surgical delirium. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13:1100-1106
- Sampson EL, Raven PR, Ndhlovu PN, Vallance A, Garlick N, Watts J, Blanchard MR, Bruce A, Blizard R, Ritchie CW: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil hydrochloride (Aricept) for reducing the incidence of postoperative delirium after elective total hip replacement. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22:343-349
- Marcantonio ER, Palihniak K, Appleton P, Davis RB: Pilot randomized trial of donepezil hydrochloride for delirium after hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(suppl 2):S282-S288
- Zaslavsky A, Haile M, Kline R, Iospa A, Frempong-Boadu A, Bekker A: Rivastigmine in the treatment of postoperative delirium: a pilot clinical trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012; 27: 986-988
- Gamberini M, Bolliger D, Lurati Buse GA, Burkhardt CS, Grapow M, Gagneux A, Filipovic M, Seeberger MD, Pargger H, Siegemund M, Carrel T, Seiler WO, Berres M, Strebel SP, Monsch AU, Steiner LA: Rivastigmine for the prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing elective cardiac surgery—a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009; 37:1762-1768

16. Berggren D, Gustafson Y, Eriksson B, Bucht G, Hansson LI, Reiz S, Winblad B: Postoperative confusion after anesthesia in elderly patients with femoral neck fractures. *Anesth Analg* 1987; 66:497-504
17. Papaioannou A, Fraidakis O, Michaloudis D, Balalis C, Askitopoulou H: The impact of the type of anaesthesia on cognitive status and delirium during the first postoperative days in elderly patients. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22:492-499
18. Beaussier M, Weickmans H, Parc Y, Delpierre E, Camus Y, Funck-Brentano C, Schiffer E, Delva E, Lienhart A: Postoperative analgesia and recovery course after major colorectal surgery in elderly patients: a randomized comparison between intrathecal morphine and intravenous PCA morphine. *Reg Anesth Pain Med* 2006; 31:531-538
19. Mouzopoulos G, Vasiliadis G, Lasanianos N, Nikolaras G, Morakis E, Kaminaris M: Fascia iliaca block prophylaxis for hip fracture patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Orthop Traumatol* 2009; 10:127-133
20. Leung JM, Sands LP, Rico M, Petersen KL, Rowbotham MC, Dahl JB, Ames C, Chou D, Weinstein P: Pilot clinical trial of gabapentin to decrease postoperative delirium in older patients. *Neurology* 2006; 67:1251-1253
21. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, Whitten P, Margolis BD, Byrne DW, Ely EW, Rocha MG; SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group: Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009; 301:489-499
22. Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJ, Block T, Miller C, Reitz BA: Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics* 2009; 50:206-217
23. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, Shintani AK, Thompson JL, Jackson JC, Deppen SA, Stiles RA, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW: Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298:2644-2653
24. Shehabi Y, Grant P, Wolfenden H, Hammond N, Bass F, Campbell M, Chen J: Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (DEXmedetomidine COmpared to Morphine-DEXCOM Study). *Anesthesiology* 2009; 111:1075-1084
25. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y: Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med* 2001; 27:1297-1304
26. Ersek M, Cherrier MM, Overman SS, Irving GA: The cognitive effects of opioids. *Pain Manag Nurs* 2004; 5:75-93
27. Sieber FE, Zakriya KJ, Gottschalk A, Blute MR, Lee HB, Rosenberg PB, Mears SC: Sedation depth during spinal anesthesia and the development of postoperative delirium in elderly patients undergoing hip fracture repair. *Mayo Clin Proc* 2010; 85:18-26; correction, 2010; 85:400
28. Hudetz JA, Patterson KM, Iqbal Z, Gandhi SD, Byrne AJ, Hudetz AG, Warltier DC, Pagel PS: Ketamine attenuates delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 23:651-657
29. Al-Aama T, Brymer C, Gutmanis I, Woolmore-Goodwin SM, Esbaugh J, Dasgupta M: Melatonin decreases delirium in elderly patients: a randomized, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26:687-694
30. Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, Schmidt GA, Wright PE, Canonico AE, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK, Meltzer HY, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW; MIND Trial Investigators: Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2010; 38:428-437
31. Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, Skrobik Y, Riker RR, Hill NS, Robbins T, Garpestad E: Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med* 2010; 38:419-427
32. Tahir TA, Eeles E, Karapareddy V, Muthuvelu P, Chapple S, Phillips B, Adyemo T, Farewell D, Bisson JI: A randomized controlled trial of quetiapine versus placebo in the treatment of delirium. *J Psychosom Res* 2010; 69:485-490
33. Boettger S, Friedlander M, Breitbart W, Passik S: Aripiprazole and haloperidol in the treatment of delirium. *Aust NZ J Psychiatry* 2011; 45:477-482
34. Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB: Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med* 2004; 30:444-449
35. Sipahimalani A, Masand PS: Olanzapine in the treatment of delirium. *Psychosomatics* 1998; 39:422-430
36. Grover S, Kumar V, Chakrabarti S: Comparative efficacy study of haloperidol, olanzapine and risperidone in delirium. *J Psychosom Res* 2011; 71:277-281
37. Han CS, Kim YK: A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. *Psychosomatics* 2004; 45:297-301
38. Breitbart W, Marotta R, Platt MM, Weisman H, Derevenco M, Grau C, Corbera K, Raymond S, Lund S, Jacobson P: A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry* 1996; 153:231-237
39. Kim SW, Yoo JA, Lee SY, Kim SY, Bae KY, Yang SJ, Kim JM, Shin IS, Yoon JS: Risperidone versus olanzapine for the treatment of delirium. *Hum Psychopharmacol* 2010; 25:298-302
40. Lee KU, Won WY, Lee HK, Kwon YS, Lee CT, Pae CU, Bahk WM: Amisulpride versus quetiapine for the treatment of delirium: a randomized, open prospective study. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20:311-314
41. van Eijk MM, Roes KC, Honing ML, Kuiper MA, Karakas A, van der Jagt M, Spronk PE, van Gool WA, van der Mast RC, Kesecioglu J, Slooter AJ: Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2010; 376:1829-1837
42. Reade MC, O'Sullivan K, Bates S, Goldsmith A, Ainslie WR, Bellomo R: Dexmedetomidine vs. haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial. *Crit Care* 2009; 13:R75
43. Pae CU, Lee SJ, Lee CU, Lee C, Paik IH: A pilot trial of quetiapine for the treatment of patients with delirium. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19:125-127
44. Kim KY, Bader GM, Kotlyar V, Gropper D: Treatment of delirium in older adults with quetiapine. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003; 16:29-31
45. Breitbart W, Tremblay A, Gibson C: An open trial of olanzapine for the treatment of delirium in hospitalized cancer patients. *Psychosomatics* 2002; 43:175-182
46. Zhang Z, Pan L, Ni H: Impact of delirium on clinical outcome in critically ill patients: a meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 2013; 35:105-111
47. Jackson JC, Gordon SM, Hart RP, Hopkins RO, Ely EW: The association between delirium and cognitive decline: a review of the empirical literature. *Neuropsychol Rev* 2004; 14:87-98
48. MacLulich AM, Beaglehole A, Hall RJ, Meagher DJ: Delirium and long-term cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry* 2009; 21:30-42
49. Lundström M, Edlund A, Bucht G, Karlsson S, Gustafson Y: Dementia after delirium in patients with femoral neck fractures. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51:1002-1006
50. Morandi A, Rogers BP, Gunther ML, Merkle K, Pandharipande P, Girard TD, Jackson JC, Thompson J, Shintani AK, Geevarghese S, Miller RR 3rd, Canonico A, Cannistraci CJ, Gore JC, Ely EW, Hopkins RO VISIONS Investigation, VISualizing Icu Survivors Neurological Sequelae: The relationship between delirium duration, white matter integrity, and cognitive impairment in intensive care unit survivors as determined by diffusion tensor imaging: the VISIONS prospective cohort magnetic resonance imaging study. *Crit Care Med* 2012; 40:2182-2189
51. Gunther ML, Morandi A, Krauskopf E, Pandharipande P, Girard TD, Jackson JC, Thompson J, Shintani AK, Geevarghese S, Miller RR 3rd, Canonico A, Merkle K, Cannistraci CJ, Rogers BP, Gatenby JC, Heckers S, Gore JC, Hopkins RO, Ely EW VISIONS Investigation, VISualizing Icu Survivors Neurological Sequelae: The association between brain volumes, delirium duration, and cognitive outcomes in intensive care unit survivors: the VISIONS cohort magnetic resonance imaging study. *Crit Care Med* 2012; 40:2022-2032
52. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK, Gordon SM, Canonico AE, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW: Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med* 2010b; 38:1513-1520
53. Neufeld KJ, Leoutsakos JM, Sieber FE, Wanamaker BL, Gibson Chambers JJ, Rao V, Schretlen DJ, Needham DM: Outcomes of early delirium diagnosis after general anesthesia in the elderly. *Anesth Analg* 2013; 117:471-478
54. Meagher D, Adamis D, Trzepacz P, Leonard M: Features of subsyndromal and persistent delirium. *Br J Psychiatry* 2012; 200:37-44
55. Marcantonio ER, Kiely DK, Simon SE, John Orav E, Jones RN, Murphy KM, Bergmann MA: Outcomes of older people admitted to postacute facilities with delirium. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:963-969
56. Cole M, McCusker J, Dendukuri N, Han L: The prognostic significance of subsyndromal delirium in elderly medical inpatients. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51:754-760
57. Lawlor P, Gagnon B, Mancini IL, Pereira J, Bruera E: Phenomenology of delirium and its subtypes in advanced cancer patients: a prospective study (abstract). *Palliat Care* 1998; 14:106
58. Webster R, Holroyd S: Prevalence of psychotic symptoms in delirium. *Psychosomatics* 2000; 41:519-522

59. Liptzin B, Levkoff SE: An empirical study of delirium subtypes. *Br J Psychiatry* 1992; 161:843–845
60. Inouye SK: The dilemma of delirium: clinical and research controversies regarding diagnosis and evaluation of delirium in hospitalized elderly medical patients. *Am J Med* 1994; 97:278–288
61. American Psychiatric Association: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Delirium. *Am J Psychiatry* 1999; 156 (May suppl):1–20
62. National Institute for Health and Clinical Excellence: Delirium: Diagnosis, Prevention and Management: Clinical Guideline 103. <http://guidance.nice.org.uk/CG103>.
63. Clinical Epidemiology and Health Service Evaluation Unit, Victoria, Australia: Clinical Practice Guidelines for the Management of Delirium in Older People, October 2006. <http://docs.health.vic.gov.au/docs/doc/Clinical-Practice-Guidelines-for-the-Management-of-Delirium-in-Older-People—October-2006>
64. O’Keeffe ST: Clinical subtypes of delirium in the elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10:380–385
65. Platt MM, Breitbart W, Smith M, Marotta R, Weisman H, Jacobsen PB: Efficacy of neuroleptics for hypoactive delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 6:66–67

RIVOTRIL®

Clonazepam
Reg. Núm. 81988 SSA y 82115 SSA

LUNES MARTES MIÉRCOLES JUEVES VIERNES SÁBADO DOMINGO

1. NOMBRE COMERCIAL

Rivotril®

2. NOMBRE GENÉRICO

Clonazepam

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Comprimidos

Cada comprimido contiene:

Clonazepam 0.5 mg y 2 mg

Excipiente cbp 1 comprimido

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Anticonvulsivante

Rivotril® está indicado para el tratamiento del trastorno de pánico con y sin agorafobia.

Rivotril® está indicado como medicamento de primera línea en ausencias típicas (petit mal), ausencias atípicas (síndrome de Lennox-Gastaut), convulsiones mioclónicas y convulsiones atónicas (síndrome de caída).

Rivotril® está indicado como agente de segunda línea en espasmos infantiles (síndrome de West).

Rivotril® está indicado como medicamento de tercera línea en convulsiones tónico-clónicas (gran mal), convulsiones parciales simples y complejas y convulsiones tónico-clónicas generalizadas secundarias.

5. CONTRAINDICACIONES

Rivotril® no deberá utilizarse en pacientes con hipersensibilidad conocida a benzodiacepinas o a cualquiera de los componentes de la fórmula, o en aquellos con insuficiencia respiratoria o hepática grave.

6. PRECAUCIONES GENERALES

Deberá tenerse mucho cuidado al utilizar Rivotril® en pacientes con ataxia espinal o cerebral, en caso de intoxicación aguda con alcohol o drogas y en pacientes con daño hepático grave (ej. cirrosis hepática).

Uso concomitante de alcohol/depresores del SNC

Debe evitarse el uso concomitante de Rivotril® con alcohol o/y depresores del SNC. Tal uso concomitante tiene el potencial de aumentar los efectos clínicos del Rivotril® incluyendo posiblemente sedación severa, depresión respiratoria y/o cardiovascular clínicamente relevante (ver interacciones medicamentosas y de otro género).

Antecedentes de alcoholismo o abuso de drogas

Rivotril® debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes de alcoholismo o abuso de drogas.

Para precauciones en relación al uso de Rivotril® en niños ver uso pediátrico

La dosis de Rivotril® deberá ajustarse cuidadosamente a los requerimientos individuales en pacientes con una enfermedad preexistente del sistema respiratorio (ej. enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o del hígado y en pacientes bajo tratamiento con otros medicamentos de acción central o agentes anticonvulsivantes (antiepilepticos) (ver Interacciones medicamentosas y de otro género).

Como todos los fármacos de su tipo, Rivotril® puede modificar las reacciones del paciente (ej. habilidad para conducir, comportamiento en el tráfico) dependiendo de la dosis, administración y susceptibilidad individual.

Los fármacos anticonvulsivantes como Rivotril® no deberán ser suspendidos de manera abrupta en pacientes epilépticos, ya que esto puede precipitar el status epilepticus. Cuando, a juicio del médico, deba reducirse la dosis o suspenderse el tratamiento, deberá hacerse de manera gradual.

Deberá mantenerse bajo estricta supervisión a los pacientes con una historia de depresión y/o intentos de suicidio.

Intolerancia a la lactosa

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa (deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción glucosa-galactosa) no deben tomar este medicamento.

Porfiria

En pacientes con porfiria el clonazepam debe emplearse con precaución, ya que puede tener un efecto porfirigénico.

Dependencia

El uso de las benzodiacepinas puede llevar al desarrollo de una dependencia física y psicológica de estos productos. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento y es particularmente pronunciada en pacientes predispuestos con una historia de alcoholismo o abuso de drogas.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la terminación abrupta del tratamiento estará acompañada de síntomas de abstinencia. Durante el tratamiento a largo plazo, los síntomas de abstinencia pueden desarrollarse tras un largo período de uso, especialmente con dosis altas o si la dosis diaria se reduce rápidamente o se suspende de manera abrupta. Los síntomas incluyen temblores, sudoración, agitación, alteraciones del sueño y ansiedad, dolor de cabeza, dolor muscular, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión, irritabilidad y convulsiones epilépticas que pueden ir asociadas a la enfermedad subyacente. En casos graves pueden ocurrir los siguientes síntomas: desrealización, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo en las extremidades, hipersensibilidad a la luz, el ruido y el contacto físico o alucinaciones. Como el riesgo de aparición de los síntomas de abstinencia es mayor tras la suspensión abrupta del tratamiento -aún si es de corta duración- deberá terminarse reduciendo gradualmente la dosis diaria.

Efectos en la habilidad de conducir y utilizar maquinaria

Aún al tomarlo de acuerdo con las indicaciones, el clonazepam puede enlentecer las reacciones hasta el grado de alterar la habilidad de conducir un vehículo o de operar maquinaria. Este efecto se agrava con el consumo de alcohol.

Deberá evitarse conducir, operar maquinaria y otras actividades peligrosas totalmente o al menos durante los primeros días del tratamiento. La decisión a este respecto deberá tomarla el médico que atiende al paciente y deberá estar basada en la respuesta del paciente al tratamiento y en la dosis involucrada.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

De los estudios pre-clínicos no puede excluirse que el clonazepam posea la posibilidad de producir malformaciones congénitas. Apartir de evaluaciones epidemiológicas existe evidencia de que los fármacos anticonvulsivantes actúan como teratógenos. Sin embargo, es difícil determinar a partir de los reportes epidemiológicos publicados qué fármaco o combinación de fármacos es responsable de la aparición de defectos en los recién nacidos. También existe la posibilidad de que otros factores, ya sean genéticos o la misma condición de epilepsia, puedan ser más importantes que la terapia con fármacos en la generación de los defectos congénitos. Bajo estas circunstancias, sólo se deberá administrar este fármaco a mujeres embarazadas si los beneficios potenciales son mayores que el riesgo para el feto.



EL ANSIOLÍTICO QUE **NO** GENERA ANSIEDAD

24 hrs

Durante el embarazo, sólo se podrá administrar Rivotril® si es absolutamente necesario. La administración de dosis altas de Rivotril® en el último trimestre del embarazo o durante el parto puede provocar irregularidades en los latidos del corazón del feto e hipotermia, hipotonia, depresión respiratoria leve y mala alimentación en el neonato. Deberá tenerse en mente que tanto el embarazo por sí mismo como la suspensión abrupta del medicamento pueden provocar la exacerbación de la epilepsia.

A pesar de que se ha encontrado que el ingrediente activo de Rivotril® pasa a la leche materna únicamente en pequeñas cantidades, las madres bajo tratamiento con este fármaco no deberán amamantar a sus hijos. Si existe una indicación absoluta para Rivotril®, deberán dejar de amamantar.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Trastorno de pánico

La información de 3 estudios clínicos placebo-control incluyendo 477 pacientes en total con tratamiento activo se presenta en la siguiente tabla. Se incluyen los eventos adversos ocurridos en > 5% de pacientes en al menos uno de los Grupos de Tratamiento Activo.

Tabla 1 Eventos adversos ocurridos en > 5% de pacientes en al menos uno de los Grupos de Tratamiento Activo.

Evento Adverso	Placebo (%) (n=294)	1 a <2 mg/día (%) (n=129)	2 a <3 mg/día (%) (n=113)	>3 mg/día (%) (n=235)
Somnolencia	15.6	42.6	58.4	54.9
Dolor de cabeza	24.8	13.2	15.9	21.3
Infección en vías respiratorias altas	9.5	11.6	12.4	11.9
Fatiga	5.8	10.1	8.8	9.8
Influenza	7.1	4.7	7.1	9.4
Depresión	2.7	10.1	8.8	9.4
Vértigo	5.4	5.4	12.4	8.9
Irritabilidad	2.7	7.8	5.3	8.5
Insomnio	5.1	3.9	8.8	8.1
Ataxia	0.3	0.8	4.4	8.1
Pérdida de equilibrio	0.7	0.8	4.4	7.2
Náusea	5.8	10.1	9.7	6.8
Coordinación anormal	0.3	3.1	4.4	6.0
Sensación de mareo	1.0	1.6	6.2	4.7
Sinusitis	3.7	3.1	8.0	4.3
Falta de concentración	0.3	2.3	5.3	3.8

Desórdenes del sistema inmune: se han reportado reacciones alérgicas y algunos casos de anafilaxia con el empleo de benzodiacepinas.

Desórdenes endocrinos: se han reportado casos aislados de desarrollo reversible de las características sexuales secundarias prematuras en niños (pubertad precoz incompleta).

Desórdenes psiquiátricos: se ha observado incapacidad para concentrarse, inquietud, confusión y desorientación. Puede presentarse depresión en los pacientes tratados con Rivotril®, pero también podría estar asociada a la enfermedad subyacente.

Se han observado las siguientes reacciones paradójicas: excitabilidad, irritabilidad, comportamiento agresivo, agitación, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, alteraciones del sueño, pesadillas y sueños vívidos.

En casos raros puede ocurrir pérdida de la libido.

Dependencia y abstinencia

Desórdenes del Sistema Nervioso: somnolencia, reacción retardada, hipotonia muscular, vértigo, ataxia. Dichos efectos adversos pueden ser relativamente frecuentes y usualmente son pasajeros y generalmente desaparecen espontáneamente en el curso del tratamiento o durante la reducción de la dosis. Éstos pueden prevenirse parcialmente al incrementar la dosis lentamente al inicio del tratamiento.

En casos raros se ha observado dolor de cabeza.

Particularmente en el tratamiento a largo plazo o en dosis altas pueden ocurrir desórdenes reversibles como disartria, menor coordinación de los movimientos y desórdenes en el andar (ataxia) y nistagmo.

Con dosis terapéuticas de benzodiacepinas puede presentarse amnesia anterógrada. El riesgo aumenta con dosis mayores. Los efectos amnésicos pueden asociarse con conducta inapropiada.

Con ciertas formas de epilepsia es posible un incremento en la frecuencia de convulsiones durante el tratamiento a largo plazo.

Desórdenes oculares: pueden presentarse particularmente en el tratamiento a largo plazo o con dosis mayores, desórdenes reversibles de la visión (diplopia).

Desórdenes cardíacos: se ha reportado insuficiencia cardíaca, incluyendo paro cardíaco.

Desórdenes del sistema respiratorio, torácicos y del mediastino: puede presentarse depresión respiratoria, particularmente en la administración intravenosa del clonazepam. Este efecto puede agravarse por obstrucción pre-existente de las vías aéreas o daño cerebral o si se han administrado otros medicamentos que deprimen la respiración. Como una regla, este efecto puede evitarse con el ajuste cuidadoso de la dosis a los requerimientos individuales.

En lactantes y niños pequeños, Rivotril® puede incrementar la producción de saliva o de secreción bronquial. Por lo tanto debe prestarse atención particular para mantener la seguridad de las vías aéreas.

Desórdenes gastrointestinales: en casos raros se ha reportado náusea y síntomas epigástricos.

Desórdenes cutáneos y del tejido subcutáneo: En casos raros puede presentarse urticaria, prurito, erupción cutánea, pérdida pasajera del cabello, cambios en la pigmentación.

Desórdenes musculoesqueléticos y en el tejido conectivo: debilidad muscular, mismo que puede presentarse con frecuencia relativa, aunque usualmente es pasajero y generalmente desaparece espontáneamente en el curso del tratamiento o al reducir la dosis. Esto puede prevenirse parcialmente incrementando la dosis ligeramente al inicio del tratamiento.

Desórdenes renales y urinarios: en casos raros puede ocurrir incontinencia urinaria.

Desórdenes en el sistema reproductivo y mama: en casos raros puede ocurrir disfunción eréctil.

Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración: fatiga (cansancio, letargo), mismo que puede presentarse con frecuencia relativa, aunque usualmente es pasajero y generalmente desaparece espontáneamente en el curso del tratamiento o al reducir la dosis. Esto puede prevenirse parcialmente incrementando la dosis ligeramente al inicio del tratamiento.

También se han observado reacciones paradójicas que incluyen irritabilidad (ver desórdenes psiquiátricos).

Lesiones, envenenamiento y complicaciones en el procedimiento: se ha reportado un mayor riesgo en caídas y fracturas en ancianos que utilizan benzodiazepinas.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Rivotril® puede administrarse de manera concomitante con uno o más agentes antiepilépticos. Pero agregar un fármaco extra al régimen del paciente deberá involucrar una cuidadosa evaluación de la respuesta al tratamiento, ya que los efectos no deseados, como sedación y apatía, tienen mayores probabilidades de ocurrir. En tales casos, deberá ajustarse la dosis de cada fármaco para lograr el efecto óptimo deseado.

Interacciones farmacocinéticas

Los medicamentos antiepilépticos fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y valproato pueden incrementar la depuración de clonazepam, causando por lo tanto, concentraciones plasmáticas menores de éste durante la combinación del tratamiento.

El clonazepam per se no es inductor de las enzimas que participan en su propio metabolismo.

Los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina, sertralina y fluoxetina no afectan la farmacocinética de clonazepam cuando se administran concomitantemente.

Interacciones farmacodinámicas

La combinación de clonazepam con ácido valproico puede causar ocasionalmente petit mal status epilepticus. Pueden acentuarse los efectos de sedación, respiración y hemodinámicos cuando el Rivotril® es co-administrado con depresores de acción central, incluyendo el alcohol. Debe evitarse el uso de alcohol en pacientes que se encuentran en tratamiento con Rivotril® (ver precauciones).

En terapias combinadas con medicamentos de acción central deberá ajustarse la dosis de cada fármaco para obtener el efecto óptimo.

10. PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENÉISIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

No se han realizado estudios de carcinogénesis por 2 años con clonazepam. Sin embargo, en un estudio crónico de 18 meses en ratas no se observaron cambios histopatológicos relacionados con el tratamiento arriba de la dosis estudiada de 300 mg/kg/día.

Los estudios de genotoxicidad donde se utilizó un sistema bacterial in vitro o activación metabólica mediada por el hospedero, no indicaron responsabilidad genotóxica por clonazepam.

Estudios para la determinación de fertilidad y funcionamiento reproductivo general en ratas, mostraron una reducción de la tasa de embarazos y detenorada sobrevivencia de crías a dosis de 10 y 100 mg/kg/día.

No se observaron efectos adversos maternos o embrio-fetales en ratones ni en ratas después de la administración de clonazepam oral durante la organogénesis a dosis de 20 ó 40 mg/kg/día, respectivamente.

En varios estudios de conejos en los que se emplearon dosis de clonazepam superiores a los 20 mg/kg/día se observó una incidencia baja – no relacionada con la dosis– y con un patrón similar de malformaciones (paladar hendido, párpados abiertos, esternón fusionado y defectos de extremidades).

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis estándar en epilepsia

La dosis de Rivotril® debe ajustarse individualmente de acuerdo con la respuesta clínica del paciente, tolerancia al medicamento y la edad del paciente. Las tabletas de 0.5 mg facilitan la administración de las dosis bajas diaria a los adultos en el estado inicial del tratamiento.

Como regla general, Rivotril® se administra como una terapia de fármaco único, en dosis bajas, para casos nuevos y no resistentes a la terapia.

Una dosis oral única de Rivotril® comienza a tener efecto dentro de los primeros 30-60 minutos y se mantiene efectiva durante 6-8 horas en niños y 8-12 horas en adultos.

Tratamiento oral

Para evitar reacciones adversas al principio de la terapia, es esencial comenzar el tratamiento con Rivotril® a dosis bajas y aumentar la dosis diaria progresivamente hasta que se alcance la dosis de mantenimiento adecuada para cada paciente.

En lactantes y niños hasta los 10 años de edad (o hasta 30 kg de peso), la dosis inicial es de 0.01-0.03 mg/kg diarios, administrados en 2-3 dosis divididas. La dosis se deberá incrementar a no más de 0.25-0.5 mg cada tercer día hasta que se alcance ya sea una dosis diaria de mantenimiento de aproximadamente 0.1 mg/kg de peso corporal diario, hasta que las convulsiones estén controladas o que tras el aumento, se excluyan los efectos indeseados. La dosis diaria máxima para niños es de 0.2 mg/kg de peso corporal y no deberá excederse.

Basados en dosis establecidas para niños hasta de 10 años y para adultos, se puede hacer la siguiente recomendación para niños entre 10 y 16 años: La dosis inicial es de 1-1.5 mg/día administrados en 2-3 dosis divididas. La dosis puede aumentarse en 0.25-0.5 mg cada tercer día hasta que se alcance la dosis individual de mantenimiento (usualmente de 3-6 mg/día).

La **dosis inicial para adultos** no deberá exceder los 1.5 mg/día, dividida en 3 dosis. La dosis podrá incrementarse en 0.5 mg cada tres días hasta que se controlen adecuadamente las convulsiones o bien los efectos secundarios impidan otro aumento. La dosis de mantenimiento deberá individualizarse para cada paciente dependiendo de la respuesta. Generalmente es suficiente una dosis de mantenimiento de 3-6 mg por día. La dosis terapéutica máxima para adultos es de 20 mg al día y no deberá excederse.

La dosis diaria deberá dividirse en 3 dosis iguales. Si las dosis divididas no son iguales, la dosis mayor deberá administrarse antes de retirarse a dormir. El nivel de dosis de mantenimiento se alcanza con mayor facilidad tras 1-3 semanas de tratamiento. Una vez que se ha alcanzado el nivel de dosis de mantenimiento, la cantidad diaria puede administrarse como una dosis única en la noche.

Antes de agregar Rivotril® a un régimen anticonvulsivante preexistente, deberá tomarse en cuenta que el uso de anticonvulsivantes múltiples puede resultar en un aumento de efectos adversos.

Tratamiento en trastorno del Pánico

Adultos: la dosis inicial para adultos con trastorno de pánico es 0.25 mg, 2 veces al día (0.5 mg/día).

Después de 3 días puede incrementarse a 0.5 mg dos veces al día (1 mg/día). Deberá hacerse titulaciones subsiguientes a intervalos de 3 días hasta que se haya controlado el trastorno de pánico o hasta el límite por efectos adversos.

La dosis usual de mantenimiento es de 1 mg dos veces al día (2 mg/día). En casos excepcionales puede prescribirse una dosis máxima de 2 mg dos veces al día (4 mg/día).

Una vez que se ha alcanzado la dosis estable, los pacientes deben iniciar con una dosis única al día, preferentemente a la hora de dormir.

Duración del tratamiento: el tratamiento de mantenimiento se recomienda por al menos 12-24 meses y en algunos casos de manera indefinida.

Después de un año de respuesta gradual debe intentarse la interrupción, con un seguimiento estrecho del paciente. Los pacientes reincidentes deberán comenzar nuevamente con la terapia.

El tratamiento deberá discontinuarse gradualmente, disminuyendo la dosis en 0.25 mg cada 3 días hasta que el fármaco se haya retirado por completo.

Instrucciones Especiales de Administración

Epilepsia y Desorden del Pánico

Rivotril® tabletas de 0.5 mg y 2 mg se pueden dividir en mitades iguales (o en cuartos, las de 2 mg) para facilitar la dosificación.

Ancianos: Se debe tomar particular cuidado durante el aumento de dosis en pacientes ancianos.

Insuficiencia renal: La seguridad y eficacia de clonazepam en pacientes con insuficiencia renal no han sido estudiadas, sin embargo basado en consideraciones farmacocinéticas no se requiere ajuste de dosis en estos pacientes.

Insuficiencia hepática: La seguridad y eficacia de clonazepam en pacientes con insuficiencia hepática no han sido estudiadas. No se tiene información disponible sobre la influencia de la enfermedad hepática en la farmacocinética de clonazepam.

Epilepsia

Rivotril® puede administrarse de manera concomitante con uno o varios agentes antiepilépticos, en cuyo caso deberá ajustarse la posología de cada fármaco para lograr el efecto óptimo.

Como con todos los agentes antiepilépticos, el tratamiento con Rivotril® no podrá detenerse abruptamente, pero deberá reducirse por etapas (ver Efectos Secundarios).

Trastorno de pánico

Pacientes pediátricos: La seguridad y eficacia de clonazepam para el tratamiento del Trastorno de Pánico en niños no ha sido estudiado.

12. SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTÍDOTOS)

Síntomas

Las benzodiazepinas comúnmente producen somnolencia, ataxia, disartria y nistagmus.

Si estos fármacos se toman solos, ocasionalmente ocurre areflexia, apnea, coma, hipotensión y depresión respiratoria, pero son raramente serios. Si ocurre coma, usualmente ésta dura pocas horas pero el efecto puede ser más prolongado y cíclico, particularmente en pacientes ancianos. Los efectos depresores respiratorios de las benzodiazepinas son más serios en pacientes con enfermedades respiratorias.

Las benzodiazepinas incrementan los efectos de otros depresores del SNC, incluyendo el alcohol.

Tratamiento

Monitorear los signos vitales del paciente e implementar medidas de soporte de acuerdo con el estado clínico del paciente. En particular, los síntomas pueden requerir tratamiento sintomático por efectos cardio-respiratorios o efectos del SNC.

La absorción posterior debe ser prevenida usando un método adecuado p. ej, tratamiento dentro de 1 a 2 horas con carbón activado. Para pacientes somnolientos es obligatoria la protección de vías aéreas si se utiliza carbón activado. En el caso de una ingestión mezclada se debe considerar el lavado gástrico, sin embargo no como una medida rutinaria.

Si la depresión del SNC es severa, considerar el uso de flumazenil (Lanexat®), un antagonista de las benzodiazepinas. Solo debe ser administrado bajo condiciones de monitoreo cercano. Tiene una vida media corta (como una hora), por lo tanto a los pacientes que se les administró flumazenil (Lanexat®) requerirán monitoreo después de que los efectos desaparezcan. Flumazenil (Lanexat®) debe utilizarse con extrema precaución con fármacos que reducen el umbral de convulsiones (p. ej. antidepressivos tricíclicos). Para mayor información sobre el correcto uso de este medicamento, referirse a la información para prescribir de flumazenil (Lanexat®).

ADVERTENCIA

El antagonista de benzodiazepinas Lanexat® (flumazenil) no está indicado en pacientes con epilepsia que han sido tratados con benzodiazepinas. El antagonismo del efecto benzodiazepínico en dichos pacientes puede provocar convulsiones.

13. PRESENTACIONES

Caja con 30 ó 100 comprimidos de 2 mg en envase de burbuja e instructivo.

Caja con 30 comprimidos de 0.5 mg en envase de burbuja e instructivo.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Léase instructivo anexo

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica, la cual se retendrá en la farmacia.

Su uso prolongado aun a dosis terapéuticas puede causar dependencia.

Literatura exclusiva para médicos

15. NOMBRE DEL LABORATORIO Y DIRECCIÓN

Hecho en México por:

Productos Roche, S.A. de C.V.

Vía Isidro Fabela Nte. No. 1536-B

Col. Parque Industrial

50030, Toluca, México

Según fórmula de:

F. Hoffmann - La Roche, S.A.

Basilea, Suiza

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

81988 SSA II

® Marca Registrada



EL ANSIOLÍTICO QUE **N**
GENERA ANSIEDAD