

128 EFECTIVIDAD COMPARATIVA DE LAS INYECCIONES DE DECANOATO DE FLUFENACINA CADA DOS SEMANAS Y CADA 6 SEMANAS.

Carpenter TW et al. Am J Psychiatry 156: 412-418, 1999.

Los antipsicóticos convencionales alivian los síntomas y reducen las tasas de recaídas en pacientes con esquizofrenia, pero sus efectos secundarios son frecuentes, e interfieren con el funcionamiento de los pacientes, reducen su calidad de vida, disminuyen la adhesión al tratamiento y comprometen la efectividad del tratamiento.

Las preparaciones de acción prolongada se introdujeron para paliar este problema de adhesión, y son especialmente útiles en pacientes que la olvidan o que no pueden tomar el fármaco por vía oral; no lo son tanto en aquellos que rechazan la medicación por sus efectos secundarios. Uno de los motivos por los que se han desarrollado estrategias de reducción de dosis ha sido reducir sus efectos secundarios, y por tanto aumentar la adhesión al tratamiento. Algunos estudios sugieren, incluso, que la eficacia de los preparados depot son superiores a sus equivalentes orales en la prevención de recaídas.

La reducción de dosis durante el tratamiento de mantenimiento es posible. Puede conseguirse reduciendo la dosis mientras se mantiene una frecuencia estándar de administración, o administrándola ante los primeros síntomas de exacerbación. Los pacientes, sin embargo, suelen tener más problemas con la reducción de la dosis (en cuanto a síntomas negativos, movimientos discinéticos, funcionamiento social y satisfacción del paciente y de su familia con el tratamiento).

Los estudios respecto al decanoato de flufenacina han conseguido reducciones del 10-25% de dosis, mientras mantenía la frecuencia bisemanal de administración intramuscular. Sin embargo, varios estudios han sugerido que no todos los pacientes requerían esta pauta quincenal para mantenerse en remisión. Algunos estudios de discontinuación de tratamiento han mostrado que la mayoría de los pacientes se encuentran estables tras 6 semanas de su última inyección. Por otra parte, es posible detectar la flufenacina en la sangre hasta 6 meses después de la última inyección, y la ocupación de los receptores D2 es significativa hasta 4 meses después de aquella.

Para evaluar la posibilidad de alargar el periodo entre inyecciones los autores realizan un ensayo clínico doble ciego, bajo una asignación estratificada, en el que com-

paran 54 semanas de tratamiento estándar (25 mg., de decanoato de flufenacina cada 2 semanas) con el mismo periodo de tratamiento experimental (25 mg., cada 6 semanas).

Se incluyeron 50 pacientes adultos, 14 de ellos mujeres, diagnosticados de esquizofrenia (47 personas) o trastorno esquizoafectivo (3), que se mantenían clínicamente estables de su trastorno desde como mínimo 6 semanas antes (CGI idéntico a lo largo de este tiempo) bajo tratamiento con decanoato de flufenacina (cada dos semanas). La distribución aleatoria a uno de los dos grupos se estratificó teniendo en cuenta la puntuación de la Prognostic Scale y la historia de recaídas durante los anteriores 6 meses. Todos los pacientes recibieron una inyección cada dos semanas (un grupo recibía flufenacina en cada una de ellas, y el otro dos inyecciones placebo entre cada dosis activa).

No se encontraron diferencias entre los dos grupos en términos de eficacia o efectividad. Los pacientes tratados cada 6 semanas consiguieron una disminución significativa de la dosis sin desventajas sintomáticas. No hubo diferencias significativas en los efectos secundarios o en el funcionamiento global del paciente. Los estudios estadísticos de tendencia no encontraron diferencias entre ambos grupos y el número de recaídas/exacerbaciones (11 en total) fue similar en ambos grupos.

Un año de seguimiento, no obstante, es un corto periodo de tiempo en la esquizofrenia, y más cuando se trata de fármacos de muy larga vida media (como es el caso). El número de pacientes, por otra parte parece ser insuficiente como para aceptar estadísticamente la hipótesis nula (inexistencia de diferencias significativas entre ambos grupos). Por tanto, aún quedan por resolver las cuestiones siguientes: ¿Es replicable?, ¿Qué pasa tras periodos más largos? y ¿Qué pacientes se benefician realmente de este tratamiento?.

TRATAMIENTO CON METILFENIDATO A LARGO PLAZO DE NIÑOS CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN Y TRASTORNO DE TICS MÚLTIPLES CRÓNICO COMÓRBIDOS.

Gadow KD et al. Arch Gen Psychiatry 56: 330-336, 1999.

Generalmente se acepta que el metilfenidato y la dextroanfetamina son seguras y efectivas en el tratamiento de TDAH de muchos niños (pero no de todos) con trastorno

por tics comórbido. Sin embargo, se ha informado de que la medicación estimulante puede exacerbar los tics durante el tratamiento de mantenimiento, y un estudio reciente no controlado sugería que los tics mejoraban cuando se suprimía el tratamiento farmacológico. Las controversias sobre qué fármacos son de primera elección en el TDAH y sobre la posibilidad de graves riesgos de exacerbación de síntomas ticosos con los estimulantes están, pues, servidas.

Se evaluaron durante dos años, a intervalos de 6 meses, a 34 niños (31 varones, 3 mujeres) prepuberales (de 6.1 a 11.9 años) que cumplían criterios para TDAH y además de trastorno de tics múltiples crónico o trastorno de Tourette, y que seguían tratamiento con metilfenidato. Se trata de un estudio prospectivo, no ciego, de seguimiento clínico.

Los sujetos recibieron placebo y tres dosis de metilfenidato (0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, y 0.5 mg/kg) a lo largo de dos semanas mientras se realizaba un ensayo doble ciego de dosis inicial. Con cada dosis de medicación se produjo una mejoría sintomática marcada en comparación con el placebo. De esta forma se calculó a) la Dosis Mínima Efectiva (DME o MED en inglés): porcentaje de mejoría comparando con la situación placebo; y b) los cambios en los tics con la medicación (en comparación también con el placebo). A continuación (fase de seguimiento, no ciega) se escaló la dosis de acuerdo con criterios clínicos.

Los efectos de tratamiento se evaluaron mediante observación directa de la conducta del niño en un aula simulada (en el hospital) y con escalas conductuales contestadas por los padres y los médicos. La conducta del niño en el aula simulada fue valorada por observadores que ignoraban el tratamiento mediante el visionado de 2 minutos de una cinta de vídeo que puntuaban a intervalos de cinco segundos. La presencia de tics se valoró mediante las escalas: Yale Global Tic Severity Scale, Tourette Syndrome Clinical Global Impression Scale, Shapiro Tourette Syndrome Severity Scale, LeWitt Disability Scale, y Global Tic Rating Scale. Y los síntomas obsesivos mediante la Clinical Global Impression Scale - Obsessive Compulsive Disorder.

En la evaluación inicial las dosis media diaria de metilfenidato fue de 16.5 mg., con un rango de 5-40 mg/día. En las siguientes estos valores fueron: segunda evaluación (a los 12 meses) 25.5 mg, y 15-60 mg; tercera (18 meses): 29.2 mg., y 10-90 mg; y cuarta (24 meses): 34.5 mg, y 15-92 mg.

La pauta de tratamiento cambió muy poco a lo largo del estudio. Veintiseis de los niños recibieron medicación estimulante a lo largo de los dos años, y de éstos en uno se cambió a la dextroanfetamina. En tres casos el tratamiento se interrumpió antes de la segunda visita debido a la mejoría

clínica (n=2) o por preocupaciones por el empeoramiento de los tics (n=1) que no pudo demostrarse en un ensayo controlado posterior. Cuatro niños se trataron con medicación anti-tic en combinación con el metilfenidato durante algún momento del estudio (con neurolépticos [n=3] o con clonidina [n=1]). Dos niños estaban recibiendo fármacos anti-tic previamente al ensayo inicial, y éstos se retomaron durante todo el estudio, y dos niños más comenzaron a recibir este tipo de fármacos entre la tercera y cuarta visita.

No hubo evidencias de que los tic motores o vocales cambiaran en frecuencia o gravedad durante el tratamiento de mantenimiento en comparación con las valoraciones diagnósticas o durante las realizadas en situación de doble ciego iniciales. La mejoría conductual vista durante el ensayo inicial se mantuvo a lo largo de los dos años de seguimiento. No hubo evidencias de efectos adversos farmacológicos sobre el funcionalismo cardiovascular (aunque la frecuencia cardíaca en la cuarta visita fue mayor en los pacientes tratados que en los no tratados) ni tampoco se encontró un retraso en el crecimiento.

RESPUESTA AL METILFENIDATO DE NIÑOS CON TDAH Y ANSIEDAD COMÓRBIDA.

Diamond IR, Tannock R y Schachar R.J. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 38: 402-409, 1999.

Se sospecha, aún sin pruebas evidentes, que los niños con TDAH y ansiedad comórbida (alrededor de un 25% de los casos) pueden responder de forma distinta al metilfenidato que aquellos sin ansiedad. Algunos investigadores han publicado resultados en los que parece que los niños con ambos trastornos son más propensos a desarrollar tics o síntomas disfóricos al ser tratados con estimulantes, que muestran una respuesta conductual favorable inferior, y también que mejoran menos en cuanto a memoria de trabajo. Otros sin embargo han publicado mejorías significativas con el tratamiento farmacológico, y se ha insistido en que probablemente necesitan dosis mayores para conseguirlo. Gran parte de la discrepancia puede derivar de la metodología utilizada en estos estudios: periodos de tratamiento cortos, dosis fijas en lugar de escalonadas, medición de los resultados con pruebas de laboratorio en lugar de valoraciones ambientales que incluyan la descripción de padres y profesores, etc.

Los autores de este estudio evaluaron 91 niños entre 6 y 12 años de edad con TDAH (8 o más criterios DSM3-R en un ambiente, y 5 o más en otro; mantenidos más de 6

130

meses e iniciados a los 7 años de edad o antes), con un CI de 80 o superior, y sin otros problemas médicos o psiquiátricos primarios. Se dividieron, de acuerdo con la existencia o no de síntomas de ansiedad en dos grupos (TDAH+ANS: 38 casos; TDAH-ANS). Estos niños y sus familias se asignaron aleatoriamente a uno de los cuatro tratamientos siguientes: metilfenidato con entrenamiento parental, metilfenidato con apoyo parental, placebo con entrenamiento parental, o placebo con apoyo parental. La dosificación del metilfenidato se realizó de forma individual y doble ciego durante 3 a 4 semanas. El objetivo final era de 0.7 mg/kg/día conseguible con aumentos de 0.5 mg/sem. Los efectos secundarios se midieron mediante cuestionarios administrados por teléfono en el momento inicial, tras alcanzar la dosis final, y a los cuatro meses de tratamiento. Los cambios conductuales se determinaron también en esos tres momentos usando el IOWA Conners rating scale y de forma basal y a los cuatro meses de tratamiento con el Telephone Interview Probe (entrevista telefónica con padres y profesores).

Los autores no encontraron diferencias en efectos secundarios entre los niños asignados a la situación placebo y al metilfenidato. Tampoco hubo diferencias en respuesta conductual, dosis a la cual se obtuvo la respuesta óptima o seguimiento del tratamiento. Según los autores, los niños con TDAH y ansiedad comórbida pueden tener más síntomas físicos antes del inicio del tratamiento. Así, al iniciar el tratamiento, estos síntomas (manifestaciones de su trastorno por ansiedad subyacente) pueden ser valorados como efectos secundarios, generando así una falsa impresión y conduciendo a un rechazo al tratamiento, por lo que recomiendan valorar bien los síntomas de ansiedad antes de toda prescripción de estimulantes. En este estudio los niños con TDAH-ANS desarrollaron tics con mayor frecuencia que los TDAH+ANS. En opinión de los autores, esto podría deberse a que recibieron dosis mayores (pues tenían un índice de masa corporal inferior al del otro grupo).

ESTEROIDES NEUROACTIVOS: POTENCIALES USOS TERAPÉUTICOS EN TRASTORNOS NEUROLÓGICOS Y PSIQUIÁTRICOS.

Gasior M, Carter RB, Witkin JM. Trends Pharmacol Sci 20: 107-112, 1999.

Los esteroides neuroactivos (EN) son estructuralmente similares a las hormonas esteroideas. En el SNC actúan

como moduladores neuronales endógenos regulando el receptor GABA-A. Algunos ejemplos de esteroides neuroactivos son la alopregnanolona, la pregnanolona o la tetrahydrodeoxicorticosterona. Recientemente se han sintetizado otros compuestos (como la alfaxolona, la minaxolona o la ganaxolona) con una aceptable biodisponibilidad oral que, en ensayos preclínicos, han mostrado eficacia en el tratamiento de entidades como la epilepsia, la ansiedad, el insomnio, la migraña y la dependencia de sustancias. Estos compuestos se encuentran en estos momentos en fase de estudio.

En varios modelos preclínicos, los EN han mostrado efectividad ansiolítica y capacidad para reducir las respuestas agresivas inducidas por estrés. Por lo general estas respuestas se producen con dosis inferiores a las necesarias para producir efectos secundarios comportamentales (sedación, disminución de los reflejos). También pueden potenciar los efectos de las benzodiazepinas cuando se coadministran. Por otra parte, su utilización repetida no parece producir tolerancia.

Tanto los estudios preclínicos como clínicos apuntan la posibilidad de utilizar los EN en el tratamiento del insomnio. La progesterona acorta la latencia del sueño, incrementa la duración de los movimientos oculares no rápidos y suprime las ondas lentas del sueño en humanos. Estos efectos de la progesterona parecen mediados por un EN. Los efectos de los EN y de las benzodiazepinas sobre la arquitectura del sueño son similares, sin embargo, a diferencia de las segundas, los EN no interfieren con el sueño REM y no producen descensos compensatorios del sueño NO REM, lo cual sugiere que el insomnio de rebote no debe ser un problema. De hecho, los EN producen un aumento de la duración del inicio del sueño NO REM, que se considera uno de los factores de la calidad del sueño en humanos.

Los datos sugieren que los EN juegan un papel en ciertas fases de la dependencia de sustancias. Por ejemplo, la alopregnanolona revierte el incremento de susceptibilidad a crisis convulsivas que se produce en ratas tras la supresión de etanol; y a diferencia de la tolerancia cruzada que se asocia al diazepam, con la alopregnanolona aparece una sensibilización a sus efectos anticonvulsivantes.

Por lo general los efectos terapéuticos de los EN aparecen con dosis inferiores a las que producen cambios comportamentales. En los casos en los que se ha observado sedación, posteriormente apareció tolerancia a la misma. A diferencia de las benzodiazepinas, no se han detectado alteraciones de la memoria (en reali-

dad sí, pero con dosis que producen ataxia). Por lo general tienen una baja tendencia a exacerbar los efectos sedativos o atáxicos del etanol en comparación con las benzodiacepinas y, en las ratas, no producen efectos

adictivos. Aunque la posibilidad de abuso existe, los estudios parecen predecir un bajo potencial abusivo.

131

T. J. Cantó