



# 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:

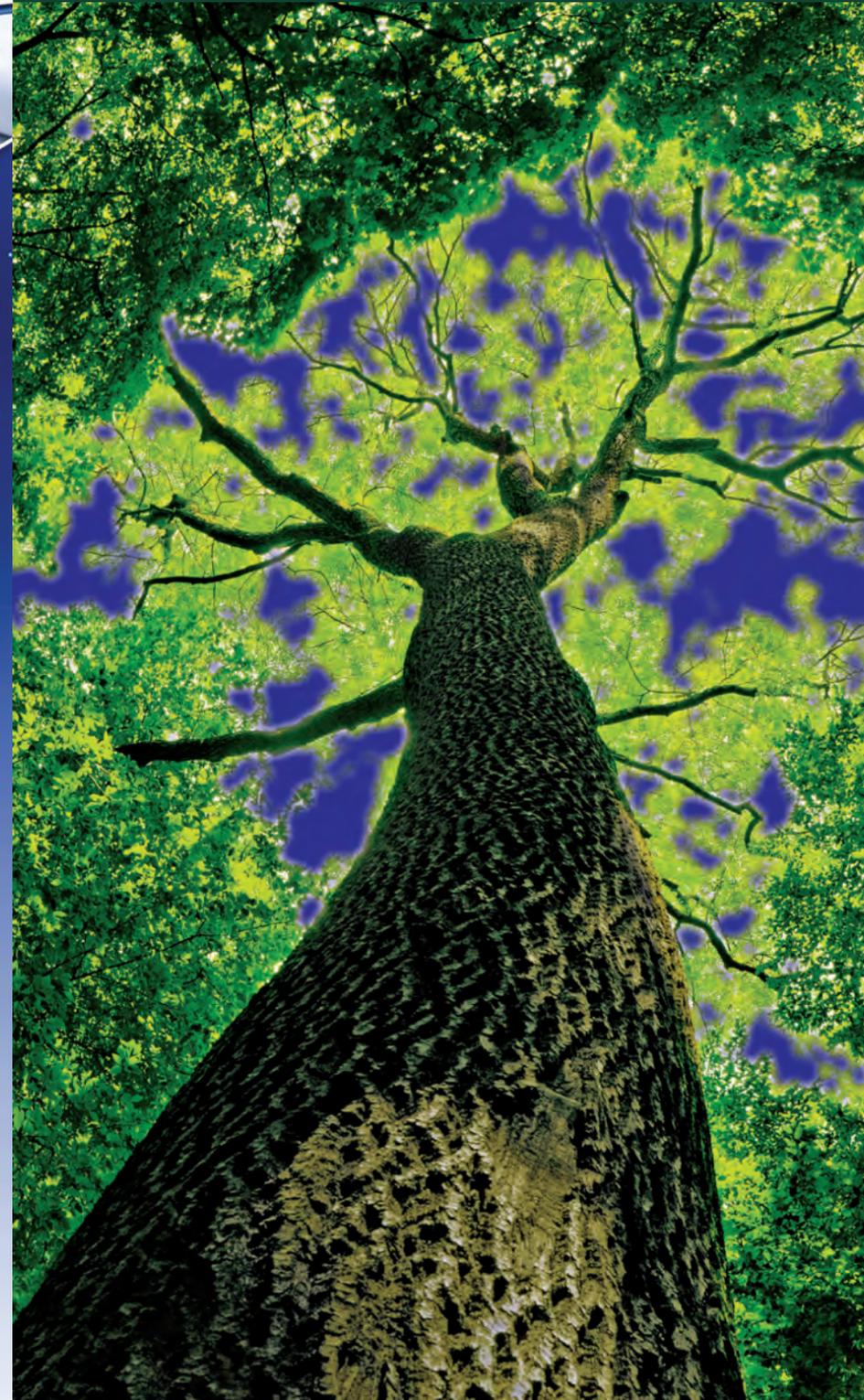
- Menor riesgo de ansiedad entre dosis<sup>1</sup>
- Una de las benzodiazepinas más seguras<sup>2</sup>
- Una mejor opción que alprazolam por su menor riesgo de generar dependencia, rebote y síntomas de abstinencia<sup>2,3</sup>
- Versatilidad de presentaciones para adecuar mejor la dosis a cada paciente<sup>4</sup>



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



Tratamiento de la Depresión:  
¿Son Diferentes los Hombres  
y las Mujeres?

Myrna M. Weissman, Ph.D.

6

Metanálisis Exhaustivo del Exceso  
de Mortalidad en la Depresión:  
Comunidad General Versus Pacientes  
Con Enfermedades Específicas

Pim Cuijpers, Ph.D., et al.

10

Administración de Terapia  
Cognitivo-Conductual Asistida por  
Computadora: Eficacia y Durabilidad  
de CBT4CBT Entre Individuos  
Dependientes de la Cocaína  
Mantenidos con Metadona

Kathleen M. Carroll, Ph.D., et al.

19

Tratamiento con Topiramato para  
Bebedores Empedernidos:  
Moderación Mediante un  
Polimorfismo del GRIK1

Henry R. Kranzler, M.D., et al.

27

Junio 2014

Volumen 2 • Número 8

Official Journal of the  
AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

[ajp.psychiatryonline.org](http://ajp.psychiatryonline.org)

**Lexotan®**  
bromazepam  
Reg. No. 80663 SSA



VIVIR es  
**EMOCIONANTE**

Con **Lexotan®** vivir es emocionante por su **EFFECTO ANSIOLÍTICO** con menor sedación<sup>1</sup>

**CONTROL** de las alteraciones somáticas por ansiedad como:<sup>2,3</sup>

- 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.

© 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](http://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](mailto: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.

# THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

---

## Editorial

Dr. Salvador Gonzalez Gutiérrez

*Director Médico - CAIYRAD*

*Representante Regional - AMESAD*

---

## Artículos

- 6 **Tratamiento de la Depresión: ¿Son Diferentes los Hombres y las Mujeres?.**  
*Treatment of Depression: Men and Women Are Different?.*

Myrna M. Weissman.

- 10 **Metanálisis Exhaustivo del Exceso de Mortalidad en la Depresión: Comunidad General Versus Pacientes con Enfermedades Específicas.**  
*Comprehensive Meta-Analysis of Excess Mortality in Depression in the General Community Versus Patients With Specific Illnesses.*

Pim Cuijpers, Nicole Vogelzangs, Jos Twisk, Annet Kleiboer, Juan Li, Brenda W. Penninx.

- 19 **Administración de Terapia Cognitivo-Conductual Asistida por Computadora: Eficacia y Durabilidad de CBT4CBT Entre Individuos Dependientes de la Cocaína Mantenidos con Metadona.**

*Computer-Assisted Delivery of Cognitive-Behavioral Therapy: Efficacy and Durability of CBT4CBT Among Cocaine-Dependent Individuals Maintained on Methadone.*

Kathleen M. Carroll, Brian D. Kiluk, Charla Nich, Melissa A. Gordon, Galina A. Portnoy, Daniel R. Marino, Samuel A. Ball.

- 27 **Tratamiento con Topiramato para Bebedores Empedernidos: Moderación Mediante un Polimorfismo del GRIK1.**  
*Topiramate Treatment for Heavy Drinkers: Moderation by a GRIK1 Polymorphism.*

Henry R. Kranzler, Jonathan Covault, Richard Feinn, Stephen Armeli, Howard Tennen, Albert J. Arias, Joel Gelernter, Timothy Pond, Cheryl Oncken, Kyle M. Kampman.

---

# 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 (FM)

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 actúan 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 prevenirse 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 (Lexexta®), un antagonista benzodiazepinas. 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, antidepressivos tricíclicos). Para mayor información sobre el correcto uso de este medicamento, referirse a la información para prescribir de flumazenil (Lexexta®).

## 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

**E**n este número presentamos un editorial donde la Dra. Myrna Weissman hace una interesante reflexión sobre las diferencias y convergencias de género en los factores de riesgo y el tratamiento de la depresión.

Dentro de la gran gama de proyectos de investigación que desarrolló la Asociación Psiquiátrica Americana, sin duda las áreas más estudiadas son las que tienen que ver ya sea con trastornos afectivos o con aquellos que se refieren al extenso tema de las adicciones a drogas psicotrópicas.

En cuanto a la correlación entre la depresión y el suicidio mucho se ha discutido, hay autores que mencionan que esta simbiosis se presenta hasta en un 70% de los sujetos que de una u otra forma cumplen su cometido de quitarse la vida. Ante esa perspectiva, Cuijpers y cols., se dieron a la tarea de efectuar un amplio metanálisis de 293 estudios y más de 1'800,000 casos en 35 países y llaman la atención tres aspectos del proceso:

- Sí existe una relación entre la depresión y un mayor índice de mortalidad, pero no se encuentra claridad en el por qué, ya que la depresión por sí misma no era el factor desencadenante del intento suicida, conclusión efectuada después de analizar los casos de suicidio en personas sin depresión.
- Se encontró, con frecuencia, un proceso comórbido de depresión y EPOC como posible factor desencadenante.
- Se evaluaron bajo diversos criterios los procesos metodológicos de los 293 estudios y se encontró que existe una relación inversamente proporcional entre la calidad y los resultados: a mayor cantidad de suicidios, menor la calidad del ensayo.

En los estudios de Carroll y cols. y Kranzler y cols. se evaluaron dos procesos terapéuticos en pacientes adictos a la cocaína y al alcohol, respectivamente. En el primero se demuestra que en aquellos usuarios de cocaína que se encuentran bajo tratamiento con metadona, se mantiene con mejores resultados el control del usuario si se les agrega un programa bien estructurado de terapia cognitivo-conductual durante ocho semanas en comparación con el grupo que sólo había sido manejado con metadona. El segundo analiza el uso del topiramato para disminuir el deseo de continuar ingiriendo altas cantidades de alcohol.

Sin duda los artículos presentados nos confirman varias hipótesis de aspectos de comorbilidad y tratamiento, pero también nos dejan muchas preguntas para proponer y desarrollar nuevos proyectos de investigación.

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](http://www.psychiatry.org) • correo electrónico: [apa@psych.org](mailto:apa@psych.org)



## MESA DIRECTIVA 2014 - 2015 OFFICERS

<b>Presidente</b>	Paul Summergrad, M.D.
<b>Presidente Electo</b>	Renée L. Binder, M.D.
<b>Tesorero</b>	Frank W. Brown, M.D.
<b>Secretario</b>	Maria A. Oquendo, M.D.

## ASAMBLEA

<b>Vocal</b>	Jenny L. Boyer, M.D., Ph.D., J.D.
<b>Vocal Electo</b>	Glenn A. Martin, M.D.
<b>Secretario</b>	Daniel J. Anzia, M.D.

## OFICINA DEL DIRECTOR GENERAL Y DIRECTOR MÉDICO

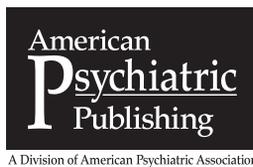
**Director General y Director Médico** Saul Levin, M.D., M.P.A.

## CONSEJO DE ADMINISTRACIÓN

Jeffrey Akaka, M.D.	Jeffrey L. Geller, M.D., M.P.H.	John M. Oldham, M.D.
R. Scott Benson, M.D.	Dilip V. Jeste, M.D.	Vivian B. Pender, M.D.
Lara J. Cox, M.D., M.S.	Judith F. Kashtan, M.D.	Gail E. Robinson, M.D.
Brian Crowley, M.D.	Jeffrey A. Lieberman, M.D.	Ravi N. Shah, M.D.
Anita S. Everett, M.D.	Molly K. McVoy, M.D.	Melinda Young, M.D.

## EDITORA

Rebecca D. Rinehart



La Revista Americana de Psiquiatría se encuentra en internet en: [ajp.psychiatryonline.org](http://ajp.psychiatryonline.org)

## Tratamiento de la Depresión: ¿Son Diferentes los Hombres y las Mujeres?

Con base en datos procedentes de más de 1,000 gemelos del amplio Registro de Gemelos de Virginia que se basa en actas de nacimiento de individuos nacidos entre 1940 y 1974 y evaluándolos con entrevistas personales con al menos un año de separación, Kendler y Gardner (1) han generado conocimientos sobre los factores psicosociales de riesgo para las mujeres y los hombres con depresión mayor. Los factores de riesgo que tuvieron el mayor efecto sobre la tendencia hacia la depresión mayor en mujeres incluyeron la neurosis, el divorcio y la ausencia de afecto parental, de apoyos sociales y satisfacción marital. Para los hombres, abarcaron el abuso sexual infantil, el trastorno conductual, el abuso de sustancias, los antecedentes previos de depresión mayor y los acontecimientos estresantes de la vida: financieros, laborales y legales. Pareando hermanos y hermanas gemelos con respecto a los antecedentes ambientales genéticos y familiares (la naturaleza del diseño gemelar), los autores concluyen que las depresiones de las mujeres están definidas por las deficiencias en las relaciones afectivas y la pérdida interpersonal y las de los hombres por el fracaso para alcanzar las metas instrumentales esperadas y por un valor propio disminuido.

A primera vista, los resultados parecen cumplir con los estereotipos sexistas. Quizás los resultados se deban al lugar en donde se llevó a cabo el estudio (en Virginia, un estado con extensas áreas urbanas), al mayor rango etario de la muestra (39 a 73 años) o a la falta de diversidad racial en la muestra con individuos caucásicos únicamente. Hay pocas posibilidades de replicar estos hallazgos en muestras de composición diferente. Si los hallazgos se generalizan a cohortes de menor edad y muestras disímiles, estas divergencias podrían implicar una diferencia en el tratamiento. La comprensión de las diferencias de género con respecto al riesgo psicosocial podría contribuir positivamente en la búsqueda de un tratamiento personalizado.

### ¿Qué Sabemos del Tratamiento de Hombres y de Mujeres?

Los estudios de pacientes deprimidos suelen arrojar números menores de hombres que de mujeres (2). Las razones establecidas que se esgrimen para ello incluyen diferencias en cuanto a los patrones de búsqueda de ayuda y a las tasas de prevalencia. Es por todos conocido que, en comparación con los hombres, es más probable que las mujeres busquen tratamiento para casi cualquier trastorno (excluyendo los relacionados específicamente con varones), por lo menos en los Estados Unidos (3,4). Esto podría deberse en parte a que las mujeres, con mayor frecuencia que los hombres, ingresan al sistema de atención a la salud en cuanto se vuelven sexualmente activas, ya sea por motivos relacionados con el control de la natalidad o con el embarazo. Sin embargo, si es más probable que los hombres atribuyan su depresión al fracaso en las finanzas, la profesión y los logros, el sistema de atención a la salud podría no constituir el lugar donde ellos probablemente soliciten ayuda. Asimismo, las tasas de prevalencia de la depresión son consistentemente más altas entre las mujeres que entre los hombres en diversas culturas (ver la referencia 5 para un análisis). Tomadas en cuenta estas salvedades, aún así se cuenta con suficientes estudios, en especial cuando se combinan en los metanálisis, para extraer algunas conclusiones.

¿Los diferentes factores de riesgo de los hombres y las mujeres se reflejan en su respuesta al tratamiento? Si la depresión de las mujeres está asociada con problemas en las relaciones afectivas y la de los hombres con el fracaso en cuanto a logros, se podría esperar que la psicoterapia fuese más útil para las mujeres. El estudio STAR\*D (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression Study* – Estudio sobre alternativas de tratamiento secuencial para aliviar la depresión) no encontró preferencia de género con respecto a la terapia cognitiva-conductual (TCC) ni diferencias de género en la respuesta frente a la TCC comparada con la medicación (6). Un metanálisis de 2008 (7) que incluyó

83 ensayos clínicos controlados de psicoterapia para la depresión en el cual un tratamiento psicológico se comparó con una condición de control no encontró una asociación entre el tamaño del efecto y el género, con una excepción: las mujeres con depresión posparto tuvieron tamaños de efecto mayores (mejores) que otras mujeres. Sesenta y siete de los 83 estudios examinaron la TCC. En virtualmente todos los estudios en lo individual, los autores advirtieron que la amplia mayoría de los participantes correspondía a mujeres y algunos ensayos incluyeron mujeres exclusivamente. Esto vuelve a plantear el problema de reclutar hombres para el tratamiento o la investigación y la cuestión del poder estadístico cuando se observan los moderadores del efecto del tratamiento en estudios aislados. Mientras que los estudios en lo individual podrían no tener el poder estadístico para mostrar cómo afecta el género la respuesta frente al tratamiento, la combinación de estudios en un metanálisis podría generar suficiente poder.

El grupo Cuijpers, que nos aportó un metanálisis exhaustivo de la literatura sobre la psicoterapia de la depresión (7), también compartió sus más recientes hallazgos, aún sin publicar, sobre la psicoterapia en internet. La renuencia de los hombres a ir a tratamiento puede ser menos aparente en estos estudios. Se revisaron los datos primarios de 18 ensayos controlados y con asignación aleatoria que compararon los efectos de los tratamientos de autoayuda guiados con base en internet para la depresión contra grupos de control sin tratamiento; se consideraron los datos de 747 hombres y 1,605 mujeres con depresión. En todos los estudios, salvo uno, la psicoterapia fue TCC. En conjunto, los efectos del tratamiento fueron significativos y amplios ( $d$  de Cohen = 0.74; IC del 95% = 0.60 – 0.87). Se examinaron los análisis multinivel de varios factores de predicción sociodemográficos y clínicos del resultado, incluido el género. No se encontró ninguna indicación de que el género fuese un factor de predicción significativo del resultado. El único factor de predicción significativo identificado fue la severidad basal de la depresión: los casos más graves

---

*La comprensión de las diferencias de género con respecto al riesgo psicosocial podría contribuir a la búsqueda de un tratamiento personalizado.*

---

se beneficiaron más con el tratamiento que los casos menos graves, en comparación con el grupo de control. La TCC, la psicoterapia basada en evidencia usada más ampliamente, está sobrerrepresentada en estas revisiones.

¿Qué hay sobre las diferencias de género y la respuesta a la medicación? El STAR\*D, con más de 4,000 pacientes, encontró que las bajas tasas de remisión con citalopram en la primera fase del tratamiento estaban asociadas con un ingreso menor, raza no caucásica, tener menos educación y ser hombre (8). El género no influyó sobre la deserción temprana (9) y las diferencias en cuanto al género no se mencionaron en el resumen final de Rush (10) sobre el STAR\*D. Los resultados globales no parecen haber variado según el género.

Un estudio de pacientes ambulatorios, 139 hombres y 246 mujeres con depresión (11) que recibían una gama de medicamentos antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina [ISRS], antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptura de serotonina-norepinefrina, inhibidores de la monoaminooxidasa e inhibidores reversibles de la monoaminooxidasa A), no encontró diferencias con respecto al género en el curso del tratamiento ni en la respuesta frente al mismo. Los autores advirtieron las diferencias en los síntomas y en la psicopatología comórbida entre hombres y mujeres, las cuales podrían estar relacionadas con el sesgo de selección en cuanto a la búsqueda de ayuda, pero estas diferencias no se tradujeron en resultados diferenciales.

Finalmente, un estudio de 235 hombres y 400 mujeres con depresión (12) encontró que las mujeres tenían una respuesta más favorable frente a sertralina que frente a imipramina. Lo contrario fue cierto en el caso de los hombres. La respuesta de las mujeres tuvo lugar principalmente en mujeres premenopáusicas, lo cual sugiere que las hormonas sexuales femeninas podrían intensificar la respuesta ante los ISRS o inhibir la respuesta ante los tricíclicos. Esto podría constituir una pista interesante.

A pesar de la ausencia de evidencia, si se plantean diferencias de género en el tratamiento entre los médicos psiquiatras, se describen numerosos ejemplos clínicos del diferente contenido psicoterapéutico de los hombres y de las mujeres. Nuestras valoraciones de la evaluación podrían no ser suficientemente sutiles como para detectar las diferencias de género y quizá el género se esté volviendo más igualitario, puesto que las preocupaciones laborales no son poco comunes entre las mujeres y los enfrentamientos en las relaciones constituyen la preocupación psicoterapéutica de por lo menos algunos hombres deprimidos. No se pudo encontrar información sobre las diferencias de género en el contenido de la psicoterapia.

Volviéndonos ahora hacia la familia, ¿los diferentes factores de riesgo para la depresión según el género se traducen en un efecto familiar? Currier *et al.* (13), al presentar los hallazgos de un amplio estudio sobre la historia familiar, proporcionaron una revisión exhaustiva de los estudios familiares existentes. Mientras que encontraron tasas más altas de transmisión de la depresión en las familias de mujeres comparadas con los pacientes varones –lo cual podría reflejar un sesgo en el reporte–, advierten que los estudios con entrevistas directas de los miembros de la familia no muestran tal diferencia.

Los estudios de la descendencia (esto es, los hijos en alto riesgo de padecer depresión) son una variante de los estudios familiares. Las graves consecuencias que una madre deprimida genera sobre los hijos se han mostrado en numerosos estudios (14). Los efectos de un padre deprimido se conocen menos, nuevamente porque las muestras de padres son demasiado pequeñas (2,15). Una muestra comunitaria de más de 22,000 niños encontró que los padres deprimidos, comparados con las madres, tenían aproximadamente la mitad del efecto negativo sobre la salud conductual emocional de su descendencia (16).

El corolario a la observación de que la depresión parental tiene consecuencias negativas sobre la descendencia puede verse en estudios que muestran los efectos positivos de la remisión parental. Por lo menos tres estudios han mostrado que los síntomas de los hijos mejoran si la depresión de sus madres remite (17-19). Este efecto se observó ya fuese que la remisión de la madre se lograra con medicación (en el STAR\*D) o con psicoterapia. Este efecto también se detectó en estudios de hijos que recibieron tratamiento para la depresión, donde se registró que en los niños no había remisión si la madre permanecía deprimida (20). Estos estudios incluyeron únicamente madres y hubo pocos padres como para poder establecer cualquier conclusión sobre los efectos paternos.

## Conclusiones

La implicación de diferentes factores de riesgo para hombres y mujeres sigue siendo esquiva, así como lo siguen siendo los hombres reclutados para muchos de estos estudios. Para todos los pacientes y en especial aquellos con hijos pequeños, resulta obvia la urgencia de una remisión pronta, rápida y sostenida –ya sea mediante medicación o psicoterapia o ambas–, a fin de beneficiar a los pacientes y a sus hijos. Los esfuerzos recientes para desarrollar un tratamiento personalizado dirigido deberían eventualmente ayudar a acelerar la remisión. Los biomarcadores, y no los factores de riesgo psicosociales, pueden brindar mayores probabilidades de personalizar el tratamiento para lograr la remisión. Hasta que eso suceda –y aun si sucede–, es probable que el tratamiento centrado en el paciente, recurriendo a la medicación y/o la psicoterapia, y que explore el contexto psicosocial de la depresión, ofrezca la mejor oportunidad de lograr el apego y la satisfacción de los pacientes, independientemente del género. Los hallazgos de Kendler y Gardner nos recuerdan que las mujeres y los hombres pueden deprimirse en contextos diferentes. Estos riesgos diferentes ofrecen una guía para los médicos en la formulación de las cuestiones psicológicas importantes para los pacientes que tratan.

## Referencias

1. Kendler KS, Gardner CO: Sex differences in the pathways to major depression: a study of opposite-sex twin pairs. *Am J Psychiatry* 2014; 171:426–435
2. Phares V, Fields S, Kamboukos D, Lopez E: Still looking for Poppa. *Am Psychol* 2005; 60:735–736
3. Mackenzie CS, Reynolds K, Cairney J, Streiner DL, Sareen J: Disorder-specific mental health service use for mood and anxiety disorders: associations with age, sex, and psychiatric comorbidity. *Depress Anxiety* 2012; 29:234–242
4. Wang PS, Lane M, Olfson M, Pincus HA, Wells KB, Kessler RC: Twelve-month use of mental health services in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:629–640
5. Angst J, Gamma A, Gastpar M, Lépine JP, Mendlewicz J, Tylee A; Depression Research in European Society Study: Gender differences in depression: epidemiological findings from the European DEPRES I and II studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 252:201–209
6. Thase ME, Friedman ES, Biggs MM, Wisniewski SR, Trivedi MH, Luther JF, Fava M, Nierenberg AA, McGrath PJ, Warden D, Niederhe G, Hollon SD, Rush AJ: Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2007; 164:739–752
7. Cuijpers P, Van Straten A, Warmerdam L, Smits N: Characteristics of effective psychological treatments of depression: a meta-regression analysis. *Psychother Res* 2008; 18:225–236

8. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, Norquist G, Howland RH, Lebowitz B, McGrath PJ, Shores-Wilson K, Biggs MM, Balasubramani GK, Fava M; STAR\*D Study Team: Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006; 163:28–40
9. Warden D, Trivedi MH, Wisniewski SR, Davis L, Nierenberg AA, Gaynes BN, Zisook S, Hollon SD, Balasubramani GK, Howland R, Fava M, Stewart JW, Rush AJ: Predictors of attrition during initial (citalopram) treatment for depression: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1189–1197
10. Rush AJ: STAR\*D: what have we learned? *Am J Psychiatry* 2007; 164:201–204
11. Scheibe S, Preuschhof C, Cristi C, Bagby RM: Are there gender differences in major depression and its response to antidepressants? *J Affect Disord* 2003; 75:223–235
12. Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, Yonkers KA, McCullough JP, Keitner GI, Gelenberg AJ, Davis SM, Harrison WM, Keller MB: Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1445–1452
13. Currier D, Mann MJ, Oquendo MA, Galfalvy H, Mann JJ: Sex differences in the familial transmission of mood disorders. *J Affect Disord* 2006; 95:51–60
14. Beardslee WR, Gladstone TR, O'Connor EE: Transmission and prevention of mood disorders among children of affectively ill parents: a review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 50:1098–1109
15. Kane P, Garber J: The relations among depression in fathers, children's psychopathology, and father-child conflict: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev*, 2004;24:339–360
16. Connell AM, Goodman SH: The association between psychopathology in fathers versus mothers and children's internalizing and externalizing behavior problems: a meta-analysis. *Psychol Bull*, 2002;128:746–773
17. Garber J, Ciesla JA, McCauley E, Diamond G, Schloretdt KA: Remission of depression in parents: links to healthy functioning in their children. *Child Dev* 2011; 82:226–243
18. Swartz HA, Frank E, Zuckoff A, Cyranowski JM, Houck PR, Cheng Y, Fleming MAD, Grote NK, Brent DA, Shear MK: Brief interpersonal psychotherapy for depressed mothers whose children are receiving psychiatric treatment. *Am J Psychiatry* 2008; 165:1155–1162
19. Weissman MM, Pilowsky DJ, Wickramaratne PJ, Talati A, Wisniewski SR, Fava M, Hughes CW, Garber J, Malloy E, King CA, Cerda G, Sood AB, Alpert JE, Trivedi MH, Rush AJ; STAR\*D-Child Team: Remissions in maternal depression and child psychopathology: a STAR\*D-Child report. *JAMA* 2006; 295:1389–1398
20. Garber J, Clarke GN, Weersing VR, Beardslee WR, Brent DA, Gladstone TR, DeBar LL, Lynch FL, D'Angelo E, Hollon SD, Shamseddeen W, Iyengar S: Prevention of depression in at-risk adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301:2215–2224

**MYRNA M. WEISSMAN, PH.D.**

*Del Department of Epidemiology in Psychiatry, College of Physicians and Surgeons, Columbia University Mailman School of Public Health y la Division of Epidemiology, New York State Psychiatric Institute, Nueva York. Dirigir la correspondencia a: Dr. Weissman (mmw3@columbia.edu). Editorial aceptado para publicación en diciembre de 2013 (doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13121668).*

*La Dra. Weissman ha recibido financiamiento del NIMH, del National Institute on Drug Abuse, la NARSAD, la Sackler Foundation y la Templeton Foundation y recibe regalías de la Oxford University Press, Perseus Books, American Psychiatric Publishing y MultiHealth Systems. El Dr. Freedman ha revisado este editorial y no encontró evidencia de que tales relaciones lo hayan influido.*

# Metanálisis Exhaustivo del Exceso de Mortalidad en la Depresión: Comunidad General *Versus* Pacientes con Enfermedades Específicas

Pim Cuijpers, Ph.D.

Nicole Vogelzangs, Ph.D.

Jos Twisk, Ph.D.

Annet Kleiboer, Ph.D.

Juan Li, Ph.D.

Brenda W. Penninx, Ph.D.

**Objetivo:** Varios cientos de estudios han demostrado que la depresión está asociada a un elevado riesgo de morir a lo largo del seguimiento. No está claro, sin embargo, si los mecanismos de esta asociación son específicos de la enfermedad, dando lugar a una mayor mortalidad en grupos específicos de pacientes, o si son genéricos, lo que resulta en tasas comparables de mortalidad en todos los grupos de pacientes, así como en las muestras de la comunidad. Los autores realizaron un metanálisis exhaustivo de los estudios prospectivos de muestras de la comunidad, así como de pacientes, que asocian la depresión en la basal del estudio con un exceso de mortalidad durante el seguimiento.

**Método:** Los autores realizaron búsquedas sistemáticas en PubMed, PsycINFO y EMBASE. Los estudios fueron incluidos si la depresión fue medida con un instrumento estandarizado y si se reportó la mortalidad para los participantes tanto deprimidos como no deprimidos durante el seguimiento.

**Resultados:** Se incluyeron 293 estudios en total que comprendían 1,813,733 participantes (135,007 deprimidos y 1,678,726 no deprimidos) procedentes de 35 países. El riesgo relativo general no ajustado

de mortalidad en los participantes deprimidos con respecto a los participantes no deprimidos fue de 1.64 (IC del 95% = 1.56 - 1.76), con una alta heterogeneidad ( $I^2 = 83$ , IC del 95% = 80 - 84). Después del ajuste por sesgo de publicación, el riesgo relativo global se redujo a 1.52 (IC del 95% = 1.45 - 1.59). No se encontraron indicaciones contundentes de que el riesgo relativo combinado fuera diferente en las muestras relativamente sanas de la comunidad y las muestras de pacientes específicos con cardiopatías, cáncer, nefropatías u otra enfermedad, excepto por el riesgo significativamente mayor en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica ( $p < 0.05$ ). Asimismo, el riesgo relativo fue menor cuando el periodo de seguimiento fue más prolongado y cuando la calidad del estudio fue mayor.

**Conclusiones:** Los autores pudieron confirmar la presencia de una asociación significativa entre la depresión y el exceso de mortalidad, aunque dicha asociación pudo haber sido sobreestimada debido al sesgo de publicación y a la baja calidad de los estudios. Se encontraron pocas indicaciones de que esta asociación fuera más fuerte en las muestras de la comunidad o de muestras de pacientes específicos.

(*Am J Psychiatry* 2014; 171:453–462)

Después de más de 150 años de estudios que examinan la asociación entre los trastornos mentales y el exceso de mortalidad (1,2), está bien establecido que las tasas de mortalidad son significativamente elevadas en los pacientes deprimidos. Se ha confirmado una asociación significativa entre la depresión y el exceso de mortalidad en varios cientos de estudios en muchas poblaciones diferentes, incluyendo muestras de la comunidad (3) y pacientes con cardiopatías (4), cáncer (5), accidente cerebrovascular (6) y diabetes (7).

Aunque ningún modelo individual completo ha descrito todavía los mecanismos causales que vinculan a la depresión con el exceso de mortalidad, varios mecanismos clave han sido propuestos. Algunos de ellos son más o menos específicos de la enfermedad. En la investigación del cáncer, por ejemplo, se ha sugerido que el estrés relacionado con la depresión puede tener un efecto negativo sobre los procesos celulares involucrados en la reparación del ADN dañado (8) y puede acelerar el crecimiento de las células tumorales y promover la migración del tumor y la capacidad invasiva (9), lo que posteriormente se traduce en peores resultados en el cáncer (10). En la investigación de las enfermedades cardíacas, se ha planteado la hipótesis de que el exceso de mortalidad en la depresión se asocia con factores como la disfunción vascular endotelial (11),

un intervalo Q-T prolongado (12), una menor variabilidad del ritmo cardíaco que refleja el tono cardíaco autonómico alterado (13) y el aumento de la agregación plaquetaria (11). Además, en los pacientes con enfermedades somáticas, la depresión podría tener un efecto desfavorable sobre la adherencia al régimen terapéutico prescrito (14), que a su vez, tiene un impacto directo sobre la supervivencia.

Por otra parte, varios de los mecanismos que se han propuesto para mediar la asociación entre la depresión y la mortalidad no son específicos de una enfermedad y pueden generar diversas enfermedades y múltiples vías para la muerte. Por ejemplo, existe evidencia que sugiere que la disregulación de los sistemas biológicos centrales del estrés, incluyendo la hiperactividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (15), las disregulaciones neuroinmunes (16) y la disregulación simpaticoadrenérgica pueden desempeñar un papel causal en la asociación entre la depresión y la mortalidad general (3). Por otra parte, los índices de los factores de estilo de vida negativos, como el sedentarismo, el tabaquismo, el consumo de alcohol y los malos hábitos alimenticios (14), son más elevados en los pacientes con depresión y pueden explicar parte de la asociación entre la depresión y la mortalidad, independientemente de que una persona ya tenga una enfermedad somática.

Si el exceso de mortalidad en la depresión es causada por mecanismos específicos de la enfermedad, se puede esperar que los riesgos de mortalidad asociados con la depresión fuesen más altos en los pacientes deprimidos que en otras muestras de pacientes o de la comunidad. Sin embargo, si el exceso de mortalidad está más relacionado con factores genéricos que no son específicos de una enfermedad, esperaríamos una asociación comparable entre la depresión y la mortalidad en cualquier paciente o muestra de la comunidad.

Hasta donde sabemos, ninguna investigación metanalítica ha analizado aún si el exceso de mortalidad en la depresión es mayor en grupos específicos de pacientes. Los metanálisis son un excelente método para examinar esta interrogante experimental, ya que se pueden integrar los resultados de múltiples estudios y, por tanto, proporcionar así una mejor estimación del verdadero riesgo de mortalidad de la depresión a través de diferentes tipos de poblaciones. Se realizó un metanálisis exhaustivo de estudios prospectivos que analizan la relación entre la depresión en la basal del estudio y la mortalidad en el seguimiento. Se incluyeron poblaciones específicas de pacientes, así como muestras mucho más saludables basadas en la comunidad y cualquier otro estudio en que se examinara la asociación entre la depresión en la basal del estudio y la mortalidad en el seguimiento.

## Método

### Selección de los Estudios

Los estudios fueron identificados mediante varios métodos. En primer lugar, se llevaron a cabo búsquedas exhaustivas en la literatura (hasta abril de 2013) en tres bases de datos bibliográficos –PubMed, PsycINFO y Embase–, combinando los términos que indican depresión (como depresión mayor, trastorno del estado de ánimo, depresión, depresivo), mortalidad (muerte, supervivencia) y diseño prospectivo (incidencia, estudios de seguimiento, estudios longitudinales, estudios prospectivos). Se buscaron los términos tanto en el cuerpo del texto como en las palabras clave. La secuencia detallada de nuestra búsqueda en PubMed se proporciona en el Apéndice A, en el suplemento de datos que acompaña a la edición en línea de este artículo. También se examinaron las referencias de los estudios incluidos, así como las referencias de los metanálisis previos que examinaron la relación entre depresión y mortalidad (véase el Apéndice B en el suplemento de datos). Se obtuvieron los textos completos de los estudios que posiblemente cumplieran con los criterios de inclusión. Los textos completos de los artículos fueron examinados por dos evaluadores independientes para su posible inclusión. Los desacuerdos se resolvieron mediante el análisis conjunto.

Se incluyeron los estudios con diseño prospectivo en los cuales se hubiera examinado la depresión al inicio del estudio y que la mortalidad por todas las causas hubiera sido reportada durante el seguimiento. La depresión debió evaluarse con un parámetro estandarizado de la depresión (ya sea una entrevista de diagnóstico o un cuestionario auto-reportado). Se incluyeron estudios en cualquier grupo objetivo (comunidad, pacientes y cualquier otra muestra), así como estudios de casos y controles. Los estudios fueron excluidos si presentaban datos insuficientes para calcular las tasas de mortalidad durante el seguimiento en los grupos de deprimidos y no deprimidos. Se excluyeron los estudios en que el instrumento para evaluar la depresión no estaba estandarizado (por ejemplo, los estudios que dependieron del auto-reportado del uso de antidepressivos para evaluar la depresión, los que utilizaron entrevistas no estandarizadas y los que utilizaron una sola pregunta), los ensayos basados en estudios que examinaron los efectos de una intervención, y los estudios en niños y adolescentes.

### Extracción de Datos y Evaluación de la Calidad

Se evaluó la validez de los estudios con una escala de clasificación de calidad basada en el instrumento desarrollado por Hayden *et al.* (17). Se adaptaron los elementos específicos, pero se conservaron cinco de las seis áreas básicas de sesgo potencial: la participación en el estudio (la muestra del estudio representa la población de interés en las características clave), la deserción del estudio, la adecuada medición del resultado, la adecuada medición de las

variables de confusión y el análisis estadístico adecuado. No se utilizó la sexta área de sesgo potencial (el factor pronóstico de interés se midió adecuadamente), debido a que se utilizó una medida adecuada de la depresión como criterio de inclusión para este estudio. El instrumento se presenta en el Apéndice C en el suplemento de datos en línea y las calificaciones para los estudios incluidos se presentan en el Apéndice D. Las calificaciones fueron asignadas por dos investigadores independientes y los desacuerdos se resolvieron mediante el análisis conjunto. El acuerdo entre los evaluadores tras asignar las primeras calificaciones fue bueno en cuatro de las cinco áreas (los valores kappa para el abandono, la medición del resultado, la medición de los factores de confusión y el análisis estadístico variaron de 0.69 a 0.78), pero fueron moderados (0.56) para la participación en el estudio (18).

A fin de evaluar el exceso de mortalidad en los diferentes grupos de la comunidad y de los pacientes, primero se clasificaron los estudios, dentro de las muestras de la comunidad y las diversas muestras de pacientes, según la enfermedad. También se evaluaron varias otras características de los estudios incluidos: definición de la depresión (depresión de acuerdo con parámetros del auto-reportado o de una entrevista diagnóstica), la prevalencia de la depresión, el periodo de seguimiento, el tipo de parámetros del resultado (razón de riesgo, riesgo relativo, razón de momios o cantidad exacta de muertes en los participantes deprimidos y no deprimidos) y el país/continente en que se llevó a cabo el estudio.

### Metanálisis

Los estudios incluidos utilizaron diferentes parámetros de resultados para clasificar la asociación entre depresión y mortalidad. Algunos reportaron la cantidad exacta de muertes en los grupos de deprimidos y no deprimidos, mientras que otros notificaron el cociente de riesgo, el riesgo relativo o la razón de momios. En el presente trabajo utilizamos el riesgo relativo como el parámetro principal del resultado (la razón de riesgo puede considerarse como un tipo específico de riesgo relativo ajustado por el tiempo hasta la muerte, la razón de momios se aproxima al riesgo relativo cuando el resultado, en nuestro caso la mortalidad, es del 10% o inferior, que fue el caso en la mayoría de los estudios, el riesgo relativo se calculó directamente cuando se reportó la cantidad exacta de muertes en cada grupo). En los análisis de sensibilidad se examinó si los riesgos relativos agrupados difirieron en cada uno de estos cuatro tipos de estadísticas de resultado.

Para calcular los riesgos relativos agrupados, se utilizó el programa informático Comprehensive Meta-Analysis, versión 2.2.021 ([www.meta-analysis.com](http://www.meta-analysis.com)). Debido a que esperábamos una considerable heterogeneidad entre los estudios, se calculó el riesgo relativo combinado mediante un modelo de efectos aleatorios.

Con el objeto de examinar la heterogeneidad, se calculó el estadístico  $I^2$ . Un valor de 0% indica que no se observa heterogeneidad y los valores más grandes muestran una heterogeneidad creciente, en la que un 25% es considerada como baja, 50% moderada y 75% alta heterogeneidad (19). Se calcularon los intervalos de confianza del 95% alrededor de  $I^2$  (2,20) utilizando el enfoque basado en la prueba de chi cuadrada no central dentro del módulo heterog del programa Stata (21). Se probó la heterogeneidad significativa con el estadístico Q.

Los análisis de subgrupos se efectuaron según el modelo de efectos mixtos (22), en el que los estudios dentro de los subgrupos se combinan con el modelo de efectos aleatorios, mientras que las pruebas para diferencias significativas entre los subgrupos se llevan a cabo con el modelo de efectos fijos. Los análisis de meta-regresión bivariados se llevaron a cabo de acuerdo con los procedimientos implementados en el programa Comprehensive Meta-Analysis. Los análisis de meta-regresión multivariados se ejecutaron en el programa Stata, versión 11.0 (StataCorp, College Station, TX, EUA).

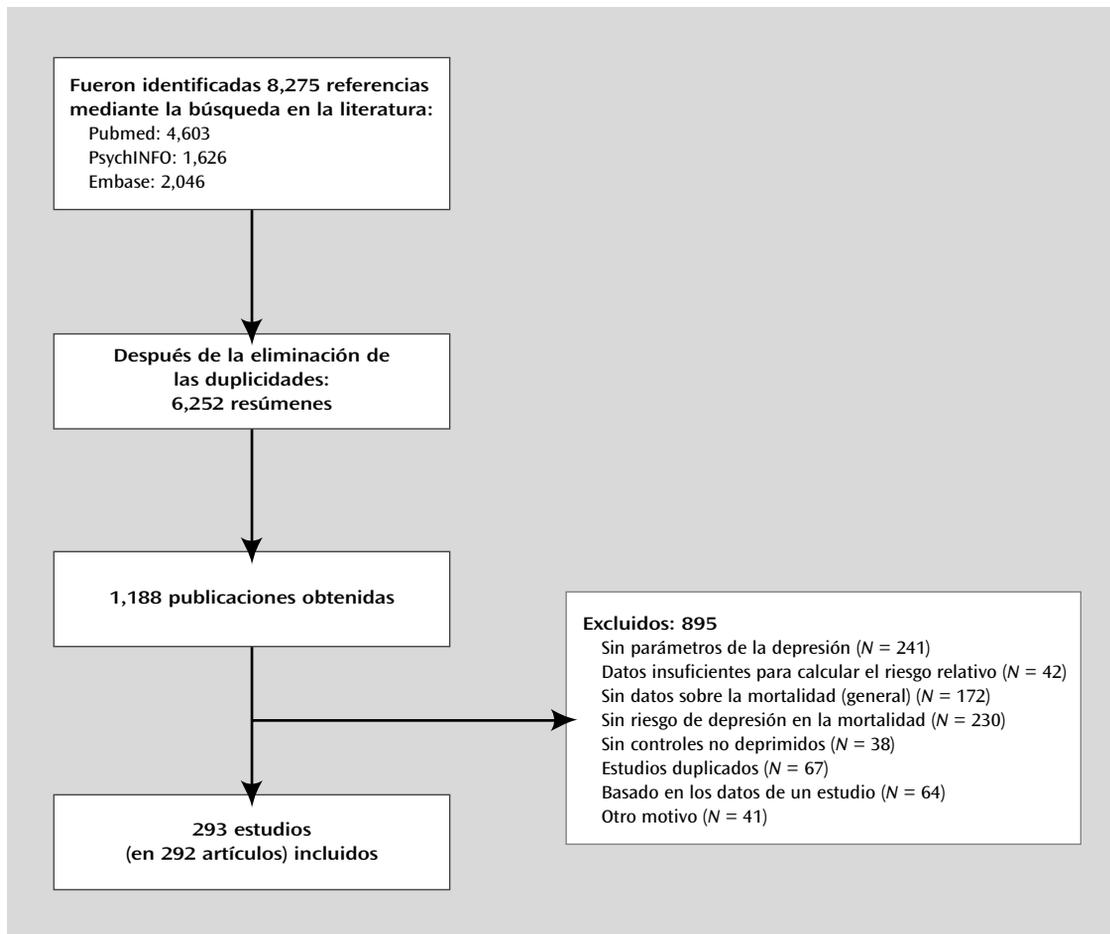
El posible sesgo de publicación se sometió a prueba mediante la inspección del gráfico en embudo y por el procedimiento de ajuste y relleno de Duval y Tweedie (23), lo que da una estimación del tamaño del efecto después de que el sesgo de publicación ha sido tomado en cuenta. También se realizó la prueba de Egger de la intersección con el propósito de cuantificar el sesgo capturado por el gráfico de embudo y se determinó si era significativo.

## Resultados

### Selección de Estudios

La figura 1 resume el proceso de selección de estudios. Después de examinar un total de 8,275 resúmenes (6,252 después de eliminar

FIGURA 1. Diagrama de Flujo de la Inclusión de Estudios en un Metanálisis del Exceso de Mortalidad en la Depresión en Estudios de la Comunidad y de Pacientes



las duplicidades), se obtuvieron 1,188 artículos en versión íntegra para su ulterior consideración. Se excluyeron 895 de los artículos recabados (las razones para la exclusión se presentan en la Figura 1). Un total de 293 estudios cumplieron con los criterios de inclusión. Las características de los estudios en lo individual se proporcionan en el Apéndice D en el suplemento de datos en línea (las referencias se enlistan en el Apéndice E).

**Características de los Estudios Incluidos**

Los 293 estudios incluyeron un total de 1,813,733 participantes, de los cuales 135,007 estaban deprimidos y 1,678,726 no lo estaban (en los estudios con tasas de prevalencia faltantes, se imputaron estos valores con las tasas de prevalencia agrupada de todos los otros estudios). Características selectas de los 293 estudios se presentan en la Tabla 1.

Los estudios se realizaron en 35 países de todos los continentes poblados, aunque la mayoría de los ensayos se llevaron a cabo en EUA (N= 114) y Europa (N= 115). La mayoría de los estudios se realizaron en muestras obtenidas de la población general (N = 104), pacientes con cardiopatía (N = 69), pacientes con cáncer (N= 29), y otras poblaciones de pacientes (N= 84). La depresión fue establecida mediante una entrevista diagnóstica en 82 estudios y por un parámetro de auto-reporte en 211 estudios. Los periodos de seguimiento variaron ampliamente; los clasificamos como, < 1 año (N = 56),

1 - 5 años (N = 125), 6 - 10 años (N = 84) y > 10 años (N = 38). La mayoría de los estudios se llevaron a cabo después del año 2000 (N = 216). Todos los estudios de casos y controles fueron pruebas anidadas de casos y controles.

La calidad de los estudios incluidos varió (véase el apéndice D en el suplemento de datos en línea). En el ámbito de la participación en el estudio, 164 estudios (56%) calificaron como positivos; 186 estudios (64%) calificaron como positivos en cuanto al abandono del estudio, 201 (69%) en la medición de resultados, 121 (41%) en factores de confusión de medición y cuenta, y 217 (74%) en los análisis. Después de resumir los elementos individuales, se encontró que 90 estudios (31%) tenían un puntaje total de 3 o menos, 104 (36%) un puntaje de 3.5 - 4, y 99 (34%) un puntaje de 4.5 - 5.

**Exceso de Mortalidad en los Participantes Deprimidos Versus los No Deprimidos: Riesgos Relativos Sin Ajustar**

De los 293 estudios incluidos, 238 reportaron resultados no ajustados. El riesgo relativo total no ajustado de mortalidad en los participantes con depresión con respecto a los participantes no deprimidos en estos 238 estudios fue de 1.64 (IC del 95% = 1.56 - 1.72). La heterogeneidad fue alta y significativa (I<sup>2</sup> = 83, IC del 95% = 80 - 84). La exclusión de los potenciales valores atípicos (estudios que reportaron un riesgo relativo ≥ 4 ó < 0.25) no redujo la heterogeneidad y

**TABLA 1. Características Selectas de los Estudios que Examinan la Asociación Entre la Depresión y el Exceso de Mortalidad**

Característica	Estudios		Participantes	
	N	%	N	%
Todos los estudios	293	100.0	1,813,733	100.0
<b>Grupo</b>				
Muestras de la comunidad	104	35.5	1,685,141	92.1
Pacientes con cardiopatía	69	23.5	43,749	2.4
Pacientes con cáncer	29	9.9	10,817	0.6
Pacientes con nefropatía	16	5.5	12,003	0.7
Pacientes con diabetes	8	2.7	28,382	1.6
Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica	7	2.4	1,267	0.1
Pacientes con VIH	5	1.7	5,637	0.3
Pacientes con ACV	5	1.7	2,380	0.1
Pacientes con demencia/deterioro cognitivo	4	1.4	1,091	0.1
Pacientes con fractura/cirugía de cadera	4	1.4	1,542	0.1
Grupos mixtos de pacientes <sup>a</sup>	18	6.1	7,717	0.4
Otros grupos de pacientes <sup>b</sup>	8	2.7	7,652	0.4
Residentes de asilos de ancianos	9	3.1	4,678	0.3
Estudios de casos y controles	7	2.4	1,677	0.1
<b>Definición de depresión</b>				
Entrevista de diagnóstico	82	28.0	1,130,932	62.4
Parámetro de auto-reporte	211	72.0	682,801	37.6
<b>Periodo de seguimiento</b>				
≤ 1 año	56	19.1	42,307	2.3
1–2 años	41	14.0	43,254	2.4
3–5 años	84	28.7	254,941	14.1
5–10 años	71	24.2	279,258	15.4
> 10 años	38	13.0	1,193,130	65.8
No reportado	3	1.0	843	0.0
<b>Prevalencia de la depresión</b>				
< 10%	38	13.0	1,241,520	68.5
10%–19%	77	26.3	263,432	14.5
20%–29%	71	24.2	208,806	11.5
30%–40%	40	13.7	23,467	1.3
> 40%	44	15.0	22,713	1.3
No reportado	23	7.8	53,795	3.0
<b>País</b>				
Estados Unidos	114	38.9	430,623	23.7
Países de Europa	115	39.2	1,321,174	72.8
Otros países occidentales	26	8.9	36,494	2.0
Países de Asia oriental	25	8.5	18,673	1.0
Otros países	13	4.4	6,769	0.4
<b>Año de publicación</b>				
< 1990	16	5.5	13,418	0.7
1991–1995	18	6.1	30,296	1.6
1996–2000	43	14.7	63,390	3.5
2001–2005	58	19.8	180,533	9.9
2006–2010	91	31.1	227,647	12.1
2011–2013	67	22.9	1,298,449	69.2

<sup>a</sup> Estos fueron estudios de pacientes con diagnósticos mixtos que ingresaron en un hospital o en salas o unidades específicas de un hospital; poblaciones mixtas de pacientes hospitalizados (por ejemplo, los pacientes ancianos frágiles, los veteranos); y grupos mixtos de pacientes procedentes de las clínicas de pacientes ambulatorios.

<sup>b</sup> En la otra categoría de grupos de pacientes se agruparon los estudios de pacientes con cirrosis, enfermedad de Parkinson, artritis reumatoide, trasplante de hígado, lesión de la médula espinal o hipertensión; los pacientes que estaban siendo retirados de la ventilación mecánica prolongada y los pacientes ancianos dados de alta de una sala de rehabilitación después de una cirugía ortopédica en una extremidad inferior.

tuvo sólo un pequeño efecto sobre el riesgo relativo global (1.58, IC del 95% = 1.51 - 1.65). Los resultados de estos metanálisis se resumen en la Tabla 2.

Después del ajuste por el sesgo de publicación con el procedimiento de corte y relleno de Duvall y Tweedie, el riesgo relativo global

se redujo a 1.52 (IC del 95% = 1.45 a 1.59; el número de estudios completos fue de 41). La prueba de Egger también apuntó hacia un sesgo de publicación significativo (intersección = 1.40, IC del 95% = 1.01 - 1.81;  $p < 0.001$ ). En la Figura 2 se presenta un gráfico en embudo con los estudios imputados.

EVALUACIÓN DE LA MORTALIDAD EN LA DEPRESIÓN: ¿GENÉRICA O ESPECÍFICA?

TABLA 2. Riesgo Relativo No Ajustado del Exceso de Mortalidad en los Participantes Deprimidos en Comparación con los No Deprimidos<sup>a</sup>

Análisis y Parámetro	N	Riesgo Relativo	IC del 95%	Heterogeneidad <sup>b</sup>		
				I <sup>2</sup>	IC del 95%	p
<b>Análisis no ajustado</b>						
Todos los estudios	238	1.64	1.56–1.72	83***	80–84	
18 valores atípicos excluidos <sup>c</sup>	220	1.58	1.51–1.65	82***	79–84	
Ajustado por el sesgo de publicación (número de estudios completados, 41)		1.52	1.45–1.59			
<b>Resultados para grupos específicos</b>						
Muestras de la comunidad	78	1.59	1.47–1.71	90***	89–92	0.047
Pacientes con cardiopatía	65	1.72	1.56–1.90	73***	66–79	
Pacientes con cáncer	23	1.61	1.37–1.88	50**	19–69	
Pacientes con nefropatía	14	1.66	1.35–2.03	36	0–66	
Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica	7	2.72	1.96–3.77	81***	63–91	
Pacientes con Diabetes	6	1.61	1.21–2.15	25	0–69	
Pacientes con ECV	5	1.26	0.92–1.72	66*	10–87	
Grupos mixtos de pacientes	17	1.51	1.25–1.82	70***	52–82	
Grupos de otros pacientes <sup>d</sup>	9	1.69	1.26–2.28	55*	6–79	
Residentes de asilos de ancianos	9	1.61	1.27–2.03	32	0–69	
Estudios de casos y controles	5	2.51	1.65–3.81	0	0–79	
<b>Análisis de otros subgrupos</b>						
<b>Definición de depresión</b>						
Entrevista de diagnóstico	72	1.64	1.49–1.80	67***	57–74	0.97
Parámetro de auto-reporte	166	1.64	1.56–1.73	85***	84–87	
<b>Prevalencia de la depresión</b>						
< 10%	33	1.77	1.56–2.01	75***	66–82	0.38
10%–19%	60	1.65	1.51–1.80	90***	87–92	
20%–29%	58	1.58	1.44–1.73	78***	72–83	
30%–40%	32	1.80	1.57–2.06	73***	61–81	
> 40%	38	1.56	1.38–1.76	72***	62–80	
No reportado	17	1.51	1.26–1.81	37	0–65	
<b>Periodo de seguimiento<sup>e</sup></b>						
≤ 1 año	51	1.83	1.63–2.06	33*	5–53	< 0.01
1–2 años	38	1.79	1.58–2.02	62***	47–74	
3–5 años	64	1.73	1.59–1.88	73***	65–79	
5–10 años	59	1.61	1.49–1.74	88***	86–90	
> 10 años	24	1.29	1.15–1.44	86***	80–90	
<b>Estadística del resultado</b>						
Cociente de riesgo	68	1.69	1.56–1.84	78***	72–82	0.74
Riesgo relativo basado en números	152	1.61	1.52–1.70	78***	75–81	
Riesgo relativo (proporcionado en el estudio)	11	1.59	1.30–1.96	79***	63–88	
Razón de momios	7	1.59	1.20–2.11	44	0–77	
<b>País</b>						
Estados Unidos	90	1.58	1.47–1.70	74***	68–79	0.08
Países europeos	92	1.74	1.62–1.87	84***	81–87	
Otros países occidentales	25	1.42	1.24–1.63	85***	79–89	
Países de Asia oriental	19	1.72	1.46–2.04	73***	58–83	
Otros países	12	1.76	1.34–2.30	43	0–71	
<b>Riesgo de sesgo</b>						
1 (el más alto)	8	2.44	1.81–3.28	0	0–68	0.04
2	31	1.72	1.48–2.00	67***	52–77	
3	38	1.77	1.55–2.01	79***	72–84	
4	84	1.61	1.48–1.74	88***	86–90	
5 (el más bajo)	77	1.57	1.45–1.70	80***	75–83	

<sup>a</sup> Los cocientes de riesgo y las razones de momios fueron tratados como si fueran riesgos relativos.

<sup>b</sup> El valor p aquí indica si el estadístico Q fue significativo.

<sup>c</sup> Los estudios con un riesgo relativo ≥ 4 ó < 0.25 fueron considerados valores atípicos.

<sup>d</sup> En la categoría de otros grupos de pacientes, se conjuntaron los siguientes estudios: pacientes con cirrosis, demencia, fractura/cirugía de cadera, VIH, trasplante de hígado, enfermedad de Parkinson; pacientes a quienes retiraban de ventilación mecánica prolongada y los pacientes de edad avanzada dados de alta de una sala de rehabilitación después de la cirugía ortopédica en una extremidad inferior.

<sup>e</sup> Tres estudios en que el periodo de seguimiento no estaba claro fueron excluidos de estos análisis.

\* p < 0.05. \*\* p < 0.01. \*\*\* p < 0.001.

**Exceso de Mortalidad de la Depresión en Muestras de Pacientes y de la Comunidad**

Se examinó la diferencia en el exceso de mortalidad entre las muestras de pacientes y de la comunidad utilizando análisis por subgrupos. Se encontraron algunos indicios de que las tasas de mortalidad difieren entre las poblaciones en nuestro metanálisis (Tabla 2,  $p < 0.05$ ). Se encontró un nivel más alto de mortalidad especialmente en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Una comparación directa entre los estudios de pacientes con EPOC y otras poblaciones tuvo como resultado una diferencia altamente significativa ( $p = 0.002$ ). Cuando quitamos los estudios de pacientes con EPOC de los análisis, las poblaciones restantes no difirieron significativamente entre sí.

Se llevaron a cabo varios análisis adicionales de sensibilidad. En primer lugar, se excluyeron de los análisis las muestras de la comunidad (estos estudios cubrieron más del 90% del número total de los participantes incluidos en este metanálisis, los estudios sobre la EPOC tampoco se incluyeron en estos análisis). El resto de los subgrupos de estudios no fueron significativamente diferentes entre sí. En otro análisis, se incluyeron sólo los tres más grandes grupos de estudios (cardiopatías, cáncer y nefropatías) y no se encontraron indicios de una divergencia significativa entre estos grupos.

**Otros Análisis de Subgrupos**

En otras series de análisis de subgrupos, se examinó si el exceso de mortalidad fue mayor en ciertos grupos que en otros (Tabla 2). No se encontraron indicios de que el riesgo relativo fuese diferente entre los estudios que utilizaron diferentes parámetros para definir la depresión (depresión de acuerdo a una entrevista de diagnóstico o de parámetros de auto-reporte); en los estudios en que se utilizaron diferentes estadísticas del resultado (riesgo relativo, razón de

riesgo, razón de momios o cifras de muertes reportadas) y en los estudios realizados en diferentes partes del mundo (Estados Unidos, Europa, otros países occidentales, Asia Oriental, y otros países).

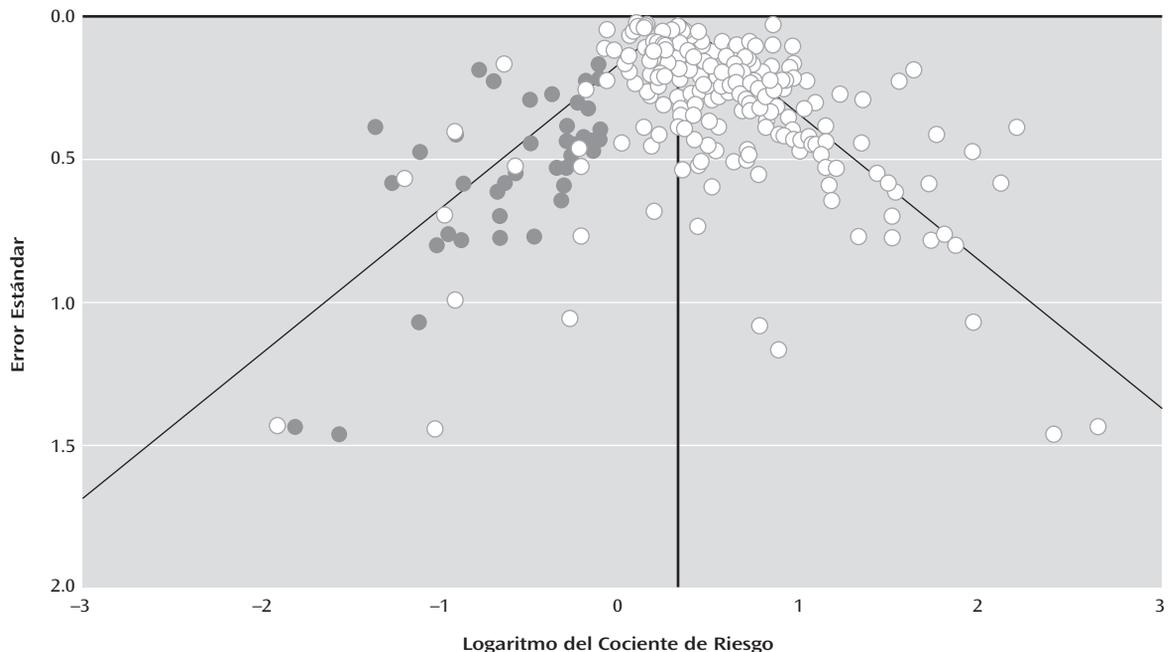
Se encontró que el riesgo relativo era inversamente proporcional a la longitud del seguimiento ( $p < 0.001$ ). Se realizó un análisis de meta-regresión bivariado con el tiempo de seguimiento (como una variable continua) como factor de predicción y el exceso de mortalidad como variable dependiente. Estos análisis también indicaron que el tiempo de seguimiento fue un factor de predicción significativo del exceso de mortalidad (pendiente =  $-0.015$ , IC del 95% =  $-0.017$  a  $-0.013$ ;  $p < 0.000$ ).

También se encontró que la calidad de los estudios se asoció con el riesgo relativo. El mayor riesgo de sesgo indicó un más elevado exceso de mortalidad de la depresión. Después de resumir los elementos individuales a un riesgo total del puntaje de sesgo (osciló de 1 [el más bajo] a 5 [el más alto]), se realizó un análisis por subgrupo de los estudios con el riesgo de sesgo más bajo hasta el más alto. Como se puede observar en la Tabla 2, estos análisis indicaron que el riesgo relativo fue más alto en los estudios con un elevado riesgo de sesgo, mientras que los estudios con un menor riesgo de sesgo indicaron un menor riesgo relativo, aunque todavía significativamente elevado ( $p = 0.04$ ).

**Análisis de Meta-Regresión Multivariado**

Para examinar la diferencia en el exceso de mortalidad entre las muestras de pacientes y de la comunidad después de ajustar por otras características, se realizó un análisis de meta-regresión multivariante. Se utilizó el riesgo relativo como la variable dependiente y las variables que se presentan en la Tabla 2 como factores de predicción. Como se muestra en la Tabla 3, el riesgo relativo más alto en los estudios de pacientes con EPOC se mantuvo significativo en

FIGURA 2. Gráfico de Embudo del Error Estándar por Logaritmo del Riesgo Relativo del Exceso de Mortalidad en Adultos con Depresión: Estudios Reales e Imputados<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Los círculos blancos indican los estudios reales y los círculos grises indican los estudios imputados (aquellos que habrían estado allí si el gráfico de embudo hubiera sido simétrico). La línea vertical representa el logaritmo del riesgo relativo combinado después del ajuste por sesgo de publicación. Las líneas diagonales representan los límites del gráfico de embudo.

TABLA 3. Análisis de Meta-Regresión Multivariante de las Características del Estudio y Tamaños del Efecto

	Modelo Completo			Modelo Escueto <sup>a</sup>		
	Coficiente	EE	p	Coficiente	EE	p
Grupo						
Pacientes con cardiopatía	Referencia					
Pacientes con cáncer	-0.07	0.10	0.50			
Pacientes con nefropatía	-0.12	0.12	0.33			
Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica	0.39	0.19	0.04	0.48	0.18	0.008
Grupos de otros pacientes	-0.09	0.08	0.23			
Otras poblaciones	0.14	0.15	0.35			
Muestras de la comunidad	-0.05	0.07	0.50			
Entrevista de diagnóstico (versus parámetro del auto reporte)	-0.07	0.06	0.25			
Prevalencia de la depresión <sup>b</sup>	-0.002	0.002	0.21			
Periodo de seguimiento <sup>b</sup>	-0.02	0.004	< 0.001	-0.01	0.004	< 0.001
Estadística del resultado						
Razón de riesgo	Referencia					
Riesgo relativo basado en números	-0.12	0.06	0.05			
Riesgo relativo (proporcionado en el estudio)	0.06	0.13	0.65			
Razón de momios	-0.18	0.16	0.27			
País						
Estados Unidos	Referencia					
Países europeos	0.05	0.06	0.44			
Otros países occidentales	-0.09	0.08	0.27			
Países de Asia oriental	0.05	0.10	0.63			
Otros países	0.07	0.14	0.61			
Riesgo de sesgo <sup>b</sup>	-0.07	0.03	0.01	-0.07	0.02	0.005
Año de publicación <sup>b</sup>	< -0.001	0.004	0.88			
Constante	2.41	8.78	0.78	0.83	0.10	< 0.001

<sup>a</sup> En el modelo escueto, la variable menos significativa fue eliminada en cada paso del análisis de regresión en reversa, hasta que sólo quedaron predictores significativos ( $p < 0.05$ ).

<sup>b</sup> Introducidas en el modelo como variables continuas.

estos análisis. Ninguno de los otros tipos de muestras de pacientes o de la comunidad fueron significativas tras ajustar por las otras características de los estudios. También se encontró que las otras dos variables que fueron significativas en el análisis por subgrupos (tiempo de seguimiento y el riesgo de sesgo) siguieron siendo significativas en el análisis multivariado.

Asimismo se llevó a cabo un análisis (manual) de meta-regresión en reversa, en el cual se eliminó la variable menos significativa en cada paso hasta que en el modelo sólo quedaron los factores de predicción significativos (Tabla 3). Los resultados de este escueto modelo indican que las tres variables que resultaron ser significativas en el análisis de meta-regresión multivariante completo (pacientes con EPOC, tiempo de seguimiento y riesgo de sesgo) seguían siendo significativas.

**Análisis de los Resultados Ajustados**

Un considerable número de estudios reportó la asociación entre la depresión y el exceso de mortalidad después de ajustar por los factores de confusión. Para combinar los resultados de los estudios con los resultados ajustados, se agruparon los estudios que reportaron resultados ajustados en cuatro categorías en las que el riesgo relativo fue 1) ajustado según las variables demográficas; 2) ajustado por el estilo de vida (al menos una variable del estilo de vida, como tabaquismo, índice de masa corporal, ejercicio, peso; algunos estudios realizaron ajustes simultáneamente para una o más variables demográficas); 3) ajustado por variables relacionadas con la enfermedad que indican la gravedad de un trastorno o la presencia y gravedad de los trastornos comórbidos (con o sin ajuste simultáneo

de las variables demográficas); y 4) ajustado por estilo de vida y factores relacionados con la enfermedad. Como se puede observar en la Tabla 4, el riesgo relativo global disminuyó un poco después de ajustar por estas variables y hubo un riesgo relativo más bajo cuando se introdujeron en los modelos más categorías de variables.

Hubo pocas indicaciones de diferencias significativas entre las muestras de la comunidad y de los pacientes para los riesgos de mortalidad ajustados. Hubo, sin embargo, una diferencia significativa entre los subgrupos en los estudios en que los resultados se ajustaron por factores relacionados con la enfermedad ( $p < 0.05$ ). En especial en los estudios de pacientes con cardiopatía, el riesgo relativo fue mayor que en otras poblaciones.

Debido a las considerables diferencias entre las variables para las que los resultados fueron ajustados en los estudios individuales, el número relativamente pequeño de estudios en cada una de las cuatro categorías y el elevado nivel de heterogeneidad de los resultados combinados, no se llevó a cabo ningún análisis adicional con estas muestras.

**Discusión**

En este metanálisis no se encontraron indicaciones contundentes de que el exceso de mortalidad asociado con la depresión sea significativamente mayor en uno o más grupos de pacientes o en las muestras basadas en la comunidad, a excepción de un riesgo significativamente más alto en los estudios de pacientes con EPOC. Nuestra observación de que la asociación entre la depresión

**TABLA 4. Riesgo Relativo Ajustado del Exceso de Mortalidad en Participantes Deprimidos en Comparación con los No Deprimidos<sup>a</sup>**

Ajuste y Grupo	N	Riesgo Relativo	IC del 95%	Heterogeneidad <sup>b</sup>		p <sup>c</sup>
				I <sup>2</sup>	IC del 95%	
<b>VARIABLES DEMOGRÁFICAS</b>						
Todos los estudios	22	1.66	1.53–1.79	66***	51–77	0.63
Muestras de la comunidad	18	1.68	1.52–1.86	70***	51–81	
Otras muestras de enfermedades somáticas	15	1.62	1.42–1.84	63	36–79	
Factores del estilo de vida, todos los estudios <sup>d</sup>	11	1.54	1.35–1.75	78***	61–88	
<b>FACTORES RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD<sup>e</sup></b>						
Todos los estudios	77	1.54	1.42–1.68	75***	69–80	0.03
Muestras de la comunidad	19	1.33	1.15–1.53	79***	67–86	
Muestras de enfermedades cardíacas	18	1.90	1.59–2.30	49**	13–71	
Muestras de cáncer	9	1.53	1.15–2.05	81***	64–90	
Otro	31	1.56	1.36–1.78	72***	61–81	
<b>FACTORES RELACIONADOS CON EL ESTILO DE VIDA Y CON LA ENFERMEDAD</b>						
Todos los estudios	58	1.45	1.35–1.55	77***	70–82	0.37
Muestras de la comunidad	28	1.42	1.30–1.55	83***	77–88	
Muestras de cardiopatías	11	1.36	1.14–1.62	45*	0–73	
Otras muestras de enfermedades somáticas	13	1.56	1.37–1.78	63***	39–77	

<sup>a</sup> Cuando hubo cinco estudios o menos en un subgrupo, fueron agrupados en la categoría de “otras enfermedades somáticas”.

<sup>b</sup> Los asteriscos en la columna de I<sup>2</sup> indican el nivel de significancia del estadístico Q.

<sup>c</sup> Este valor p indica si los tamaños del efecto en los subgrupos difieren significativamente entre sí.

<sup>d</sup> Sólo dos de los 11 estudios eran muestras de pacientes; consideramos este subgrupo muy pequeño para realizar un análisis de subgrupos. Los factores del estilo de vida incluyen variables tales como el tabaquismo, el índice de masa corporal, el ejercicio y el consumo de alcohol.

<sup>e</sup> Los factores relacionados con la enfermedad incluyen variables relacionadas con la enfermedad que indican la gravedad de un trastorno y la presencia y severidad de los trastornos comórbidos.

\* p < 0.05. \*\* p < 0.01. \*\*\* p < 0.001.

y la mortalidad no es señaladamente diferente entre las muestras basadas en la comunidad y las muestras de los pacientes sugiere que la relación entre la depresión y la mortalidad puede ser mejor explicada por mecanismos genéricos, como las desregulaciones biológicas y los factores del estilo de vida que tienen un efecto general sobre la salud, que por mecanismos específicos del trastorno, como la disfunción del endotelio vascular, el estímulo al crecimiento del tumor o el aumento de la agregación plaquetaria.

No está claro por qué los estudios de pacientes con EPOC tuvieron como resultado un mayor riesgo de mortalidad que aquellos de otras muestras (basados en los pacientes y la comunidad). Es posible que este sea un hallazgo al azar, ya que el número de estudios fue relativamente bajo (N = 7). Sin embargo, también es posible que este hallazgo tenga conexión con las variables relacionadas con la EPOC, como la limitación del flujo aéreo, la hipercapnia, la hipoxemia, el aumento de la disnea y el mal estado nutricional, todos los cuales han demostrado ser factores de riesgo de mortalidad en pacientes con EPOC (24), lo cual a su vez puede estar de alguna manera relacionado con la depresión.

El hecho de que para la mayoría de las categorías de los estudios no se hayan encontrado diferencias significativas en las tasas de mortalidad según el estado de la depresión debe considerarse con cautela. Los grupos específicos de pacientes pueden no ser tan diferentes como parecen, ya que estos pacientes pueden muy bien haber sufrido todo tipo de comorbilidades. Muchos pacientes con cáncer también padecen cardiopatías y muchos pacientes con diabetes tienen asimismo nefropatía. Por tanto, las muertes que se producen en estas poblaciones pueden no estar relacionadas con la enfermedad en estudio, sino con una afección comórbida. Por ejemplo, la muerte cardíaca es común entre los pacientes con diabetes. Además, aun cuando las tasas de mortalidad son comparables en las diferentes poblaciones, eso no significa automáticamente que los mecanismos que conducen a la muerte sean los mismos en las diferentes poblaciones. Por ejemplo, la falta de adherencia al

uso de los medicamentos puede ser peligrosa para la vida en una población, pero no en otra, y las elevaciones de un marcador inflamatorio en particular pueden tener implicaciones diferentes para un paciente con cáncer que para un paciente con enfermedad cardíaca.

En nuestro metanálisis también encontramos que la heterogeneidad del riesgo relativo combinado fue considerable. Esto sugiere que otros factores que no examinamos en este metanálisis tuvieron una influencia considerable sobre los resultados y no podemos descartar la posibilidad de que algunos de estos factores sean específicos de la enfermedad. También es posible que la heterogeneidad pueda explicarse en parte por las variables relacionadas con la depresión que no medimos, como la severidad, la cantidad de episodios de depresión y la duración de la enfermedad. Sin embargo, en este contexto hay que destacar que no se encontraron diferencias significativas en las tasas de exceso de mortalidad para los diagnósticos psiquiátricos de depresión, los cuales generalmente son más graves, que los síntomas de depresión auto-reportados, que a menudo indican la depresión subumbral (25). Por tanto, se necesita más investigación para establecer los mecanismos exactos que vinculan la depresión con el exceso de mortalidad.

Este metanálisis confirmó que existe una asociación altamente significativa entre la depresión y el exceso de mortalidad durante el seguimiento. Sin embargo, encontramos indicaciones de que esta relación puede haber sido sobreestimada en las investigaciones precedentes, debido a un sesgo de publicación y debido a un más fuerte vínculo entre la depresión y el exceso de mortalidad en los estudios de menor calidad. A pesar de la probable sobreestimación, la asociación sigue siendo muy significativa, incluso después del ajuste por el sesgo de publicación y de baja calidad.

Este estudio demostró una vez más que la depresión es un importante problema de salud pública y clínica. Debido a la alta prevalencia de la depresión, el exceso de mortalidad vinculado puede tener serias consecuencias en la salud pública. Un estudio previo (25) encontró, por ejemplo, que la fracción atribuible a la

población con depresión mayor fue del 10%, lo que indica que las tasas de mortalidad bajarían 10% si la depresión pudiera eliminarse por completo. Para los médicos, también es importante tener en cuenta que la depresión está asociada con un exceso de mortalidad y que la evaluación de la salud física en los pacientes deprimidos siempre es importante.

Las tasas de prevalencia de la depresión pueden variar y hay tasas más altas en los grupos de pacientes que en las muestras de la comunidad. Cuando la prevalencia de depresión es más alta, el efecto de la salud pública sobre la mortalidad también es más alto (es decir, mayor riesgo atribuible a la población), aunque el riesgo relativo es el mismo en las poblaciones de mayor y menor prevalencia.

Este estudio tiene varias fortalezas y limitaciones. La mayor fortaleza es su amplio alcance y la gran cantidad de estudios y participantes incluidos, lo que nos permitió examinar directamente si el exceso de mortalidad es comparable entre las diferentes poblaciones. Al mismo tiempo, sin embargo, esta es también una de las limitaciones del estudio. Un ámbito tan amplio inevitablemente implica altos niveles de heterogeneidad y no se pudieron identificar las causas que pudiesen explicar plenamente tal heterogeneidad. Otra limitación es que la calidad de muchos de los estudios incluidos no fue óptima y esto puede haber afectado nuestros resultados, sobre todo porque hemos encontrado una asociación significativa entre la calidad del estudio y el resultado.

A pesar de estas limitaciones, sin embargo, este estudio ha confirmado una vez más una asociación significativa entre la depresión y el exceso de mortalidad en el seguimiento. Este exceso de mortalidad es comparable en muestras de la comunidad y en la mayoría de las poblaciones de pacientes, y aunque la evidencia no es concluyente, esto sugiere que los mecanismos genéricos y no específicos de la enfermedad pueden ser los mecanismos más probables para el exceso de mortalidad entre las personas con depresión.

---

Recibido el 19 de marzo de 2013; revisión recibida el 12 de octubre de 2013; aceptado el 18 de noviembre de 2013 (doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13030325). Del Department of Clinical Psychiatry, VU University Amsterdam, Países Bajos; el Department of Psychiatry de la VU University Medical Center, Amsterdam, Países Bajos; el EMGO Institute for Health and Care Research, Amsterdam, Países Bajos y el Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Pekín, China. Correspondencia: Dr. Cuijpers (p.cuijpers@vu.nl).

Los autores no reportan relaciones financieras con intereses comerciales.

---

## Referencias

- Odegard O: Excess mortality of the insane. *Acta Psychiatr Scand* 1952; 27:353-367
- Alström CH: Mortality in mental hospitals. *Acta Psychiatr Neurol Scand Suppl* 1942; 24:1-415
- Cuijpers P, Smit F: Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. *J Affect Disord* 2002; 72:227-236
- Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C: Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2004; 66:802-813
- Chida Y, Hamer M, Wardle J, Steptoe A: Do stress-related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival? *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5:466-475
- Pan A, Sun Q, Okereke OI, Rexrode KM, Hu FB: Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review. *JAMA* 2011; 306:1241-1249
- Lin EHB, Heckbert SR, Rutter CM, Katon WJ, Ciechanowski P, Ludman EJ, Oliver M, Young BA, McCulloch DK, Von Korff M: Depression and increased mortality in diabetes: unexpected causes of death. *Ann Fam Med* 2009; 7:414-421
- Kiecolt-Glaser JK, Stephens RE, Lipetz PD, Speicher CE, Glaser R: Distress and DNA repair in human lymphocytes. *J Behav Med* 1985; 8:311-320
- Yang EV, Glaser R: Stress-induced immunomodulation: implications for tumorigenesis. *Brain Behav Immun* 2003; 17(suppl 1):S37-S40
- Seruga B, Zhang H, Bernstein LJ, Tannock IF: Cytokines and their relationship to the symptoms and outcome of cancer. *Nat Rev Cancer* 2008; 8:887-899
- Stapelberg NJ, Neumann DL, Shum DH, McConnell H, Hamilton-Craig I: A topographical map of the causal network of mechanisms underlying the relationship between major depressive disorder and coronary heart disease. *Aust N Z J Psychiatry* 2011; 45:351-369
- Whang W, Julien HM, Higginbotham L, Soto AV, Broodie N, Bigger JT, Garan H, Burg MM, Davidson KW: Women, but not men, have prolonged QT interval if depressed after an acute coronary syndrome. *Europace* 2012; 14:267-271
- Carney RM, Freedland KE, Miller GE, Jaffe AS: Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: a review of potential mechanisms. *J Psychosom Res* 2002; 53:897-902
- Cuijpers P, Schoevers RA: Increased mortality in depressive disorders: a review. *Curr Psychiatry Rep* 2004; 6:430-437
- Vreeburg SA, Hoogendijk WJ, van Pelt J, Derijk RH, Verhagen JC, van Dyck R, Smit JH, Zitman FG, Penninx BW: Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66:617-626
- Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctôt KL: A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010; 67:446-457
- Hayden JA, Côté P, Bombardier C: Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Ann Intern Med* 2006; 144:427-437
- Landis JR, Koch GG: The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33:159-174
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG: Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327:557-560
- Ioannidis JPA, Patsopoulos NA, Evangelou E: Uncertainty in heterogeneity estimates in meta-analyses. *BMJ* 2007; 335:914-916
- Orsini N, Bottai M, Higgins J, Buchan I: Heterogi: Stata module to quantify heterogeneity in a meta-analysis (software program) (Statistical Software Components S449201). Boston, Boston College, Department of Economics, 2005
- Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR: *Introduction to Meta-Analysis*. Chichester, UK, Wiley, 2009
- Duval S, Tweedie R: Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics* 2000; 56:455-463
- de Voogd JN, Wempe JB, Koëter GH, Postema K, van Sonderen E, Ranchor AV, Coyne JC, Sanderman R: Depressive symptoms as predictors of mortality in patients with COPD. *Chest* 2009; 135:619-625
- Cuijpers P, Vogelzangs N, Twisk J, Kleiboer A, Li J, Penninx BW: Differential mortality rates in major and subthreshold depression: meta-analysis of studies that measured both. *Br J Psychiatry* 2013; 202:22-27

# Administración de Terapia Cognitivo-Conductual Asistida por Computadora: Eficacia y Durabilidad de CBT4CBT Entre Individuos Dependientes de la Cocaína Mantenidos con Metadona

Kathleen M. Carroll, Ph.D.

Brian D. Kiluk, Ph.D.

Charla Nich, M.S.

Melissa A. Gordon, M.A.

Galina A. Portnoy, M.S.

Daniel R. Marino, B.A.

Samuel A. Ball, Ph.D.

**Objetivo:** Un estudio piloto previo que evaluó la capacitación por computadora para la terapia cognitivo-conductual (CBT4CBT) en 77 usuarios de sustancias heterogéneas (alcohol, marihuana, cocaína y opiáceos) demostró un apoyo preliminar a su eficacia en el contexto de una clínica de pacientes ambulatorios basada en la comunidad. Los autores llevaron a cabo un estudio más definitivo en una muestra más extensa y homogénea.

**Método:** En el presente estudio clínico con asignación aleatoria, 101 individuos dependientes de la cocaína y mantenidos con metadona fueron asignados al azar a mantenimiento estándar con metadona o a mantenimiento con metadona con acceso semanal a CBT4CBT, con siete módulos impartidos en el curso de un estudio de ocho semanas.

**Resultados:** La retención bajo tratamiento y la disponibilidad de datos fueron elevadas y comparables en todas las condiciones terapéuticas. Las probabilidades de alcanzar tres o más semanas consecutivas de abstinencia de la cocaína resultaron significativamente superiores entre los participantes asignados a la condición de CBT4CBT (36% frente

a 17%;  $p < 0.05$ , razón de momios = 0.36). El grupo asignado a CBT4CBT también exhibió mejores resultados en la mayoría de los parámetros, incluyendo las muestras de orina negativas para todas las drogas, aunque solamente alcanzaron significancia estadística en el caso de los individuos que completaron el estudio de ocho semanas ( $N = 69$ ). Se contó con datos de seguimiento recabados seis meses después de la conclusión del tratamiento del 93% de la muestra asignada aleatoriamente; dichos datos indican una mejora continua en aquellos asignados al grupo de CBT4CBT, reproduciendo hallazgos previos en relación con su durabilidad.

**Conclusiones:** El presente estudio replica hallazgos anteriores que indicaron que CBT4CBT constituye un adyuvante efectivo en el tratamiento de las adicciones con efectos perdurables. CBT4CBT constituye una estrategia de fácil propagación destinada a ampliar la disponibilidad de la terapia cognitivo-conductual (CBT – *Cognitive Behavioral Therapy*), incluso en poblaciones difíciles como los individuos dependientes de la cocaína inscritos en programas de mantenimiento con metadona.

(*Am J Psychiatry* 2014; 171:436–444)

La terapia cognitivo-conductual (CBT – *Cognitive-Behavioral Therapy*) cuenta con un nivel comparativamente alto de apoyo empírico en una gama de trastornos psiquiátricos (1), incluyendo los trastornos por uso de sustancias (2,3). A pesar de la evidencia de resultados clínicos positivos y perdurables (4,5), la CBT raras veces se instrumenta en la gama de contextos donde son tratados los individuos con trastornos por uso de sustancias (6). Varios obstáculos impiden la aplicación de la CBT y otras terapias validadas empíricamente en la práctica clínica; entre ellos, la escasa disponibilidad de programas de capacitación profesional y especialización que proporcionen capacitación, supervisión y certificación de alta calidad en la CBT (7); altos índices de rotación de médicos y ausencia de una fuerza laboral capacitada en la CBT en numerosos contextos terapéuticos (8); la relativa complejidad y el costo de capacitar a los médicos en CBT (9,10); y el elevado número de casos y los recursos limitados en muchos ámbitos. Además, por lo que se refiere a las adicciones y otros trastornos psiquiátricos, la evidencia disponible sugiere que solamente una minoría de los individuos que podrían beneficiarse con el tratamiento realmente recibe una terapéutica de alta calidad con base en evidencia (11). Por tanto, si se demuestra

su viabilidad y efectividad, la administración asistida por computadora de la CBT podría tener una función importante al ampliar su disponibilidad, reducir los costos, mejorar la calidad y extender sustantivamente el alcance del tratamiento (12,13).

El potencial de las terapias asistidas por computadora ha llevado al surgimiento de nuevas estrategias con base en Internet y asistidas por computadora destinadas a un rango de trastornos psiquiátricos (14). Hoy en día existen evaluaciones meta-analíticas de intervenciones por computadora y por Internet para múltiples trastornos; entre ellos, la depresión (15) y la ansiedad (16), así como el uso de drogas ilícitas (17), el tabaquismo (18) y la ingesta de alcohol (19). Aunque en términos generales son positivos y reportan magnitudes de efecto en un rango moderado, estos análisis y reseñas sistemáticas subrayan de manera uniforme la calidad metodológica altamente variable de los estudios y las fallas más comunes son el limitado apego, los altos índices de abandono, la falta de un seguimiento adecuado, la dependencia en resultados clínicos auto-reportados y la inadecuada replicación (20,21).

Una evaluación preliminar aleatoria de la capacitación con base en computadora para la CBT (CBT4CBT) como adyuvante del

tratamiento estándar de las adicciones, la comparó con el tratamiento estándar por sí solo en 77 individuos que buscaban una terapia ambulatoria para una variedad de trastornos por uso de sustancias (22). Los participantes eran predominantemente dependientes del alcohol, la cocaína, la marihuana o los opiáceos, y la mayoría de los participantes reportó el uso de múltiples sustancias (80%). Al final del estudio de ocho semanas, los participantes asignados a la condición CBT4CBT entregaron un número significativamente más alto de muestras de orina negativas para cualquier tipo de drogas y tendieron a experimentar periodos continuos de abstinencia más prolongados durante el tratamiento. Un seguimiento de seis meses del 82% de la muestra de intención de tratamiento indicó una perdurabilidad significativamente superior de los efectos de CBT4CBT sobre el tratamiento estándar en los datos de los auto-reportes y de los análisis de orina (23). Las limitaciones de este estudio preliminar comprenden el reducido tamaño de la muestra y la elevada heterogeneidad de la misma, la cual varió de manera importante en cuanto al tipo y la severidad del uso de sustancias en la basal.

En el presente artículo describimos los resultados clínicos principales de un estudio con asignación aleatoria más extenso de CBT4CBT en una población clínica más homogénea, aunque sumamente difícil, *i.e.*, individuos dependientes de la cocaína y mantenidos con metadona. El uso de la cocaína se encuentra entre los problemas más prevalentes y refractarios en los programas de mantenimiento con metadona (24,25), y se asocia con una amplia gama de problemas, entre ellos el VIH, la hepatitis C y otras múltiples morbilidades (26). Los programas terapéuticos con metadona en EUA enfrentan censos rápidamente crecientes y pacientes que presentan problemas más complejos y severos y menos recursos con los cuales atenderlos.

En el presente ensayo, individuos dependientes de la cocaína que se encontraban estables con metadona fueron asignados aleatoriamente a un mantenimiento estándar con metadona (tratamiento habitual) o al tratamiento habitual más CBT4CBT durante un periodo de ocho semanas. Tomando en cuenta la eficacia establecida de la CBT administrada por el médico en una múltiples adicciones (2,3) y la muy escasa disponibilidad de terapias validadas de manera empírica en numerosos contextos comunitarios, la CBT4CBT fue evaluada en términos de cómo es más probable que se utilice en dichos contextos; es decir, como una adición autónoma a los servicios habituales con metadona. La hipótesis principal radicó en que los individuos asignados a CBT4CBT reducirían la frecuencia del uso de cocaína y otras sustancias y entregarían menos análisis de toxicología positivos en orina que los individuos ubicados al azar al tratamiento habitual. También planteamos la hipótesis de que los efectos de CBT4CBT resultarían perdurables en relación con el tratamiento habitual a lo largo de un seguimiento de seis meses. Por último, comparamos a los grupos por lo que se refiere a los efectos del tratamiento sobre las conductas de riesgo para el VIH debido a que se añadió un componente de reducción de riesgo de VIH a CBT4CBT con el fin de atender el elevado índice de conductas de riesgo relacionadas con las drogas y el sexo en esta población (27,28).

## Método

### Participantes

Los participantes fueron reclutados de uno de los programas de mantenimiento con metadona de la Fundación APT, el más grande proveedor de servicios de mantenimiento con metadona en New Haven, Conn. Los participantes fueron adultos de habla inglesa que se encontraban estables con metadona (la misma dosis durante > 2 meses) y que cumplieron los criterios del DSM-IV correspondientes a la dependencia de cocaína en curso (dentro de los últimos 30 días). Al igual que en nuestro estudio previo, los criterios de exclusión

se redujeron al mínimo con el propósito de facilitar el reclutamiento de un grupo amplio y clínicamente representativo de individuos que se registran en el mencionado contexto. En consecuencia, solamente se excluyó a individuos que 1) no hubieran cumplido con los criterios correspondientes a dependencia de cocaína en curso del DSM-IV, 2) padecían un trastorno psicótico sin tratamiento o no estabilizado o ideas suicidas u homicidas en curso de tal magnitud que requirieran un tratamiento más intensivo o 3) que fueran incapaces de leer a un nivel de 6° grado (requerido a fin de proporcionar el consentimiento informado por escrito y contestar los instrumentos de evaluación).

Como se ilustra en el diagrama CONSORT (Figura 1), se determinó que 101 de los 154 individuos sometidos a escrutinio eran elegibles para el estudio, proporcionaron un consentimiento informado por escrito que fue autorizado por el Comité de Investigaciones en Medicina Humana de la Escuela de Medicina de la Universidad de Yale (*Yale University School of Medicine Human Investigations Committee*), y fueron asignados aleatoriamente a tratamiento habitual o a CBT4CBT. Utilizamos un programa de distribución aleatoria computarizado (29) con el objeto de equilibrar los grupos terapéuticos con respecto al género, el origen étnico, el nivel escolar y la frecuencia de uso de cocaína en la basal.

### Tratamientos

A todos los participantes se les ofreció el tratamiento estándar en la clínica, el cual consistió en mantenimiento diario con metadona y sesiones de grupo semanales. Los participantes también se reunían dos veces a la semana con un asistente de investigación independiente que recolectaba muestras de orina, evaluaba el uso reciente de sustancias y vigilaba otros síntomas clínicos. A aquellos ubicados aleatoriamente a la condición con CBT4CBT se les brindó acceso al programa en una computadora destinada a este propósito en una sala privada dentro de la clínica. El asistente de investigación orientó a los participantes durante el uso inicial del programa CBT4CBT y estuvo disponible en caso de que fuera necesario responder preguntas y auxiliar a los participantes cada vez que entraran al programa. Los participantes entraban al programa a través de un sistema con inicio de sesión del usuario y contraseña a fin de proteger la confidencialidad.

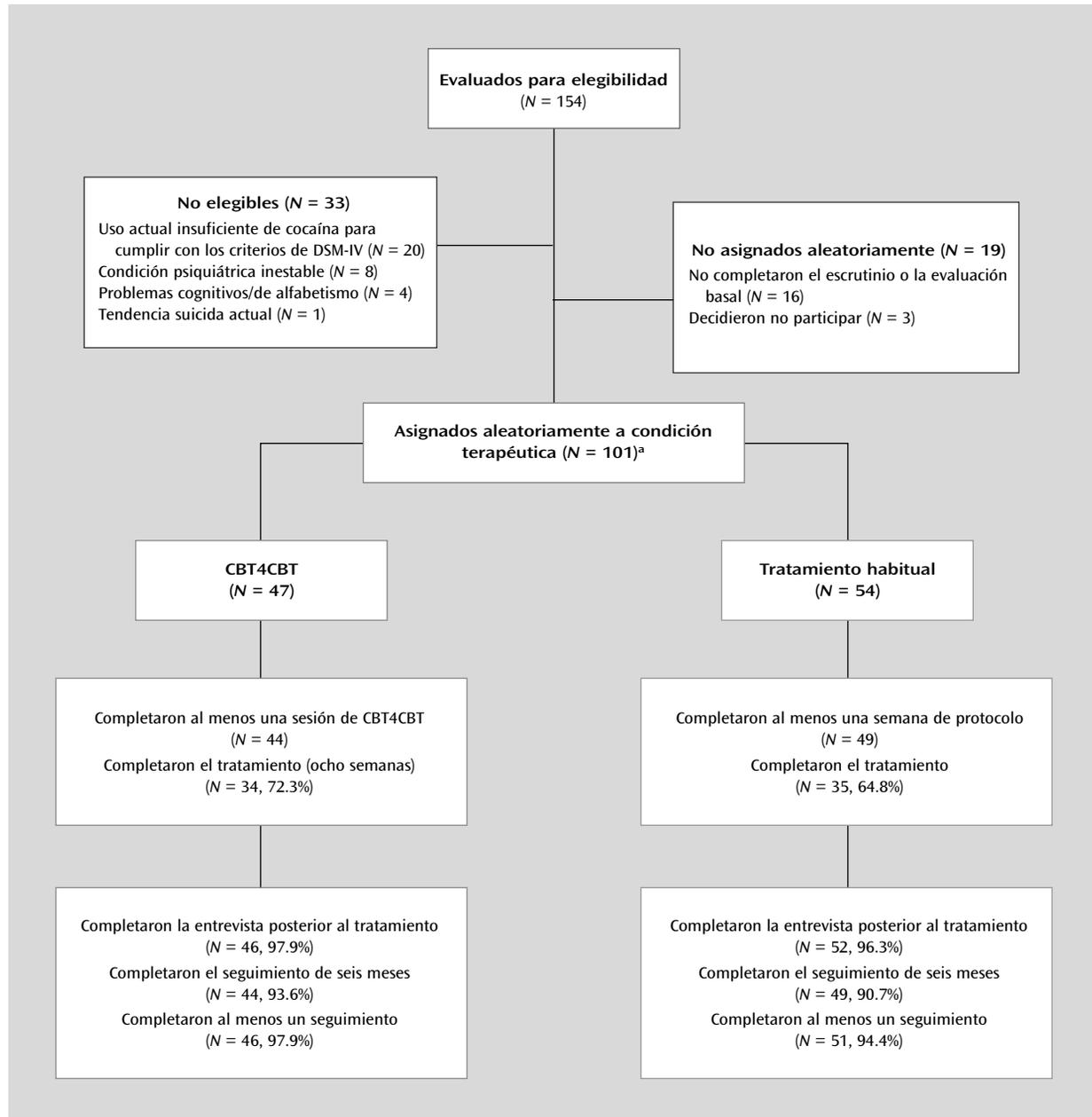
Con se describió con anterioridad (22), el programa CBT4CBT era fácil de usar, no requería experiencia previa con computadoras o aptitudes de lectura (el material presentado en el texto también era leído por un narrador en pantalla) y no recopilaba información protegida sobre la salud. El programa contaba con abundantes medios, utilizaba juegos, caricaturas, cuestionarios y otros ejercicios interactivos destinados a enseñar y modelar el uso efectivo de las aptitudes y estrategias. La parte central estaba compuesta de una serie de videos que presentaban escenas ligadas a personajes con quienes se pudiesen identificar representados por actores profesionales para cada tema. Estos personajes primero experimentan una situación riesgosa o problema común y luego, una vez que la aptitud es presentada como se describió anteriormente, muestran el uso de la habilidad en cuestión a fin de responder con éxito ante la situación sin recurrir al uso de drogas.

### Evaluaciones

Los participantes fueron evaluados por un asistente de investigación antes del tratamiento; dos veces a la semana en el transcurso del tratamiento; a la conclusión del tratamiento de ocho semanas; y a uno, tres y seis meses del momento en que finalizó la terapia. Los participantes contestaron la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-IV (SCID – *Structured Clinical Interview*) (30) antes de la asignación aleatoria a tratamiento con el objeto de establecer el uso de sustancias y otros diagnósticos psiquiátricos. Se administró el Calendario de Uso de Sustancias (*Substance Use Calendar*), similar a la entrevista cronológica retrospectiva (*Timeline Followback*) (31), semanalmente durante el tratamiento con el objeto de recopilar auto-reportes diarios del uso de drogas e ingesta de alcohol a lo largo del periodo de 28 días antes de la asignación aleatoria y también a lo largo de la etapa de tratamiento de 56 días y el seguimiento de seis meses. Los comportamientos de riesgo para VIH se evaluaron usando la Batería de Evaluación de Riesgos (*Risk Assessment Battery*) (32).

Los auto-reportes de los participantes sobre el uso de drogas se verificaron mediante análisis de toxicología en la orina obtenidos en cada visita de evaluación. De las 875 muestras de orina recabadas durante la etapa terapéutica del estudio (entre los días 4 y 56), la mayoría (84.7%) fueron congruentes con los auto-reportes de los participantes; solamente 106

FIGURA 1. Diagrama CONSORT de Participantes en un Estudio de Administración de Terapia Cognitivo-Conductual Asistida por Computadora



<sup>a</sup> Un individuo más no pasó a la asignación aleatoria a tratamiento como resultado de elegibilidad incierta.

(12%) resultaron positivas para cocaína en casos en que el participante había negado un uso reciente durante el periodo de tres días en que los metabolitos son detectables en la orina. Por último, tomando en cuenta que una debilidad de la literatura sobre la terapia computerizada es la falta de atención a potenciales eventos adversos asociados con las terapias computerizadas (20,21), los posibles eventos adversos y hospitalizaciones fueron vigilados y revisados con regularidad por el Consejo de Vigilancia de Datos de Seguridad usando procedimientos elaborados en estudios conductuales previos multicéntricos (33).

#### Análisis de Datos

Los parámetros de los resultados clínicos principales fueron el cambio en el auto-reporte del uso de drogas con el transcurso del tiempo (días de uso

de cocaína por semana); los resultados de los análisis de toxicología en orina (manejados como el porcentaje de muestras de orina negativas para drogas durante el tratamiento); y consecución de tres o más semanas de abstinencia continua, una variable que en múltiples estudios ha pronosticado superiores resultados a largo plazo en relación con la cocaína (34). Los resultados clínicos secundarios incluyeron reducciones en las conductas de riesgo para VIH auto-reportadas. La principal estrategia analítica de los datos fue el análisis de regresión de efectos aleatorios del resultado longitudinal (días de uso de cocaína por semana durante las ocho semanas de tratamiento activo) y el análisis de varianza (ANOVA) de las demás variables de los resultados principales (porcentaje de muestras de orina negativas para drogas y abstinencia auto-reportada) de los 101 participantes que fueron asignados aleatoriamente a tratamiento (muestra de intención de tratamiento), los 93 participantes

que comenzaron el tratamiento (expuestos a tratamiento) y los 69 que lo completaron. Los datos de seguimiento fueron evaluados usando un modelo único de regresión de efectos aleatorios por segmentos (35) con el objeto de evaluar el cambio entre el periodo previo al tratamiento y el seguimiento, el cual incluyó la etapa terapéutica y las interacciones asociadas como variables independientes. Los resultados fueron altamente consistentes en todas las submuestras de análisis.

## Resultados

### Descripción de la Muestra

La Tabla 1 resume las características demográficas y de uso de sustancias en la basal y los diagnósticos psiquiátricos de

los 101 participantes. De ellos, 60% fueron mujeres; 30% se identificaron como afroamericanos, 60% como euroamericanos y 8% como latinoamericanos. La mayoría de los participantes (88%) era soltero o divorciado, el 89% era desempleado y el 71% habían terminado la educación media. La mayoría (77%) recibía algún tipo de asistencia pública y el 17% se encontraban en libertad condicional o bajo palabra. Los participantes usaban cocaína un promedio de 15 días al mes y la habían estado utilizando durante aproximadamente 11 años. Reportaron utilizar marihuana alrededor de 2.5 días al mes y alcohol menos de un día al mes. El ANOVA y los análisis de chi cuadrada no indicaron ninguna diferencia significativa por condición terapéutica en éstas y otras variables basales como se presenta en la Tabla 1.

**TABLA 1. Variables Basales por Asignación de Tratamiento en un Estudio de Administración de la Terapia Cognitivo-Conductual Asistida por Computadora (N = 101)**

Variables	Grupo terapéutico				Análisis <sup>a</sup>	
	CBT4CBT (N = 47) <sup>b</sup>		Tratamiento habitual (N = 54) <sup>c</sup>		$\chi^2$	p
Categorías	N	%	N	%		
Mujeres	28	59.6	33	61.1	0.025	0.87
Origen étnico						
Euro-americano	28	59.6	33	61.1	2.57	0.63
Afroamericano	16	34	14	25.9		
Latinoamericano	3	6.4	5	9.3		
Indio Americano, otro	0	0	2	3.9		
Terminaron la educación media	31	66	41	75.9	1.22	0.27
Nunca se casaron/viven solos	41	87.2	48	88.9	0.07	0.80
Desempleados	43	91.5	47	87	0.51	0.47
Libertad condicional o bajo palabra	7	14.9	10	18.5	0.24	0.63
Depresión mayor, de por vida <sup>d</sup>	15	31.9	14	25.9	0.44	0.51
Trastorno de ansiedad, de por vida <sup>d</sup>	16	34	16	29.6	0.23	0.63
Trastorno por consumo de alcohol en curso <sup>d</sup>	1	2.2	3	5.7	0.77	0.38
Continuas	Media	DE	Media	DE	F	p
Edad (años)	42.7	9.5	41.3	9.7	0.55	0.46
Años de uso habitual de cocaína	12.6	7.1	10.6	9.6	1.34	0.25
Días de uso de cocaína, últimos 28	15.5	9.5	13.9	9.3	0.79	0.38
Días de uso de heroína, últimos 28	1.2	4.2	2.0	5.2	0.77	0.38
Días de uso de marihuana, últimos 28	1.8	5.3	3.1	7.2	1.06	0.31
Días de ingesta de alcohol, últimos 28	0.5	0.5	0.4	0.5	0.60	0.44
Edad en que empezó a usar cocaína (años)	20.0	5.3	20.1	5.1	0.00	0.99
Puntajes en Índice de Severidad de la Adicción						
Compuesto médico <sup>e</sup>	0.4	0.4	0.4	0.4	0.13	0.72
Compuesto de empleo	0.7	0.2	0.8	0.3	0.46	0.50
Compuesto de alcohol	0.1	0.1	0.0	0.1	0.89	0.35
Compuesto de cocaína	0.7	0.2	0.6	0.3	0.37	0.55
Compuesto de otras drogas	0.1	0.1	0.1	0.1	1.04	0.31
Compuesto legal	0.1	0.1	0.1	0.2	0.83	0.36
Compuesto familiar	0.1	0.2	0.1	0.2	0.59	0.45
Compuesto psicológico	0.2	0.2	0.1	0.2	1.19	0.28
Días con trabajo remunerado, últimos 28	3.4	6.7	2.6	6.5	0.38	0.54
Número de arrestos durante toda su vida	11.7	14.0	11.0	14.4	0.06	0.82
Número de episodios previos en tratamiento ambulatorio	3.6	3.7	3.0	6.2	0.36	0.55
Número de episodios previos en tratamiento hospitalario	4.2	6.4	3.1	3.8	1.04	0.31
Uso de metadona en la basal, mg	84.02	28.32	83.4	27.4	0.01	0.91

<sup>a</sup> Todas las pruebas estadísticas son bilaterales.

<sup>b</sup> CBT4CBT indica acceso al programa por computadora además del mantenimiento estándar con metadona y la asesoría.

<sup>c</sup> Tratamiento habitual indica mantenimiento estándar con metadona y asesoría.

<sup>d</sup> Diagnóstico a partir de la Entrevista Clínica Estructurada para las entrevistas del DSM-IV.

<sup>e</sup> Puntaje compuesto del Índice de Severidad de las Adicciones. Los puntajes oscilan entre 0 y 1, donde los puntajes más altos indican superior severidad de los problemas.

### Instrumentación del Tratamiento, Retención y Disponibilidad de Datos por Condición

De los 93 individuos que comenzaron el protocolo, 69 (74%) completaron el protocolo terapéutico de ocho semanas (34 en la condición de CBT4CBT y 35 bajo el tratamiento habitual). Se recopilaron datos posteriores al tratamiento de 98 individuos (97% de la muestra de intención de tratamiento). En total, se estableció contacto con el 96% de la muestra de intención de tratamiento para al menos un seguimiento y con el 92% para el seguimiento de seis meses, en virtud de que la gran mayoría (97%) todavía se encontraba inscrita en el programa de metadona. En consecuencia, los análisis de los resultados principales sobre uso de sustancias no se vieron restringidos por índices diferenciales de desgaste ni por la disponibilidad de los datos. No ocurrió ningún deceso durante el estudio y los índices de eventos adversos serios (habitualmente hospitalizaciones durante una noche) no difirieron por condición terapéutica durante el tratamiento ni en el seguimiento (Tabla 2). Ninguno de los eventos adversos se consideró relacionado con el protocolo por el Consejo de Vigilancia de la Seguridad de los Datos.

Como se resume en la Tabla 2, los niveles de exposición a los servicios de asesoría estándar ofrecidos en el programa también resultaron comparables en los dos grupos y los individuos asignados a CBT4CBT completaron una media de 47 días y aquellos asignados a tratamiento habitual completaron 44 días del protocolo de 56 días.

De los individuos que comenzaron el programa CBT4CBT, la cantidad promedio que completó las sesiones de computadora se ubicó en 5.1 (DE = 2.3) de los siete módulos ofrecidos (73%). Los participantes pasaron un promedio de 35 minutos (DE = 8.6) por sesión trabajando con cada módulo y tendieron a completar los módulos en el orden presentado (e.g., 44/44 participantes completaron el módulo 1 [patrones de uso y análisis funcional], 38 completaron el módulo 2 [manejo del ansia excesiva], 34 completaron el módulo 3 [rechazar ofrecimientos], 31 completaron el módulo 4 [resolución de problemas], 26 completaron el módulo 5 [abordar cogniciones], 28 completaron el módulo 6 [toma de decisiones] y 23 completaron el módulo de reducción de riesgos para el VIH). La mayoría de los participantes (84.1%) completó al menos una de las seis tareas semanales y en conjunto completaron un promedio de 2.9 tareas (máximo = 6, DE = 2.2).

### Efectos del Tratamiento Sobre el Uso de Cocaína y Otras Drogas: Bajo Terapia y en el Seguimiento a Seis Meses

Los resultados sobre el uso de cocaína bajo tratamiento fueron consistentemente superiores en el grupo asignado a CBT4CBT en comparación con aquellos asignados al tratamiento habitual por sí solo. Según se resume en la Tabla 3, en el caso de la muestra de intención de tratamiento, la cantidad de individuos que alcanzaron tres o más semanas continuas de abstinencia de cocaína durante el tratamiento fue significativamente mayor entre aquellos asignados

TABLA 2. Variables del Proceso Terapéutico y Eventos Adversos Serios por Asignación de Tratamiento

Variable	Grupo Terapéutico				Análisis	
	CBT4CBT (N = 47)		Tratamiento Habitual (N = 54)		F	p
	Media	DE	Media	DE		
Días en tratamiento (máximo = 56)	46.7	17.2	43.9	19.9	0.58	0.45
Muestras de orina proporcionadas	9.5	5.0	10.8	2.8	1.81	0.18
Total de sesiones individuales bajo tratamiento	3.7	1.8	4.2	2.8	0.8	0.38
Total de sesiones de grupo bajo tratamiento	6.3	8.6	5.2	7.3	0.3	0.56
	N	%	N	%		
Participantes con uno o más eventos adversos serios bajo tratamiento <sup>a</sup>	3	6.4	1	1.9	1.4	0.24
Participantes con uno o más eventos adversos serios durante el seguimiento	8	17.0	6	11.1	0.8	0.39

<sup>a</sup> Los eventos adversos serios incluyeron hospitalizaciones médicas (asma o afecciones cardíacas) o breve desintoxicación por abuso de sustancias o estabilización.

TABLA 3. Resultados Principales: Uso de Cocaína y Otras Drogas Bajo Tratamiento por Asignación Terapéutica Aleatoria

Variable	Grupo Terapéutico				Análisis		
	CBT4CBT (N = 47)		Tratamiento Habitual (N = 54)		F o $\chi^2$	p	Magnitud del Efecto <sup>a</sup>
	Media	DE	Media	DE			
<b>Muestra de intención de tratamiento<sup>b</sup></b>							
Porcentaje de días de abstinencia, auto-reporte	65.3	29.4	56.6	31.6	1.97	0.16	0.28
Porcentaje de muestras de orina libres de cocaína	24.4	35.5	19.0	28.7	2.36	0.13	0.19
Porcentaje de muestras de orina libres de drogas	22.5	30.3	11.9	24.0	3.45	0.06	0.44
	N	%	N	%			
3 o más semanas de abstinencia continua	17	36.2	9	17.0	4.77	0.03	0.36
	Media	DE	Media	DE			
<b>Individuos que completaron el tratamiento<sup>c</sup></b>							
Porcentaje de días de abstinencia, auto-reporte	67.8	26.4	59.4	27.7	1.65	0.23	0.30
Porcentaje de muestras de orina libres de cocaína	33.3	34.2	18.8	24.4	4.14	0.05	0.59
Porcentaje de muestras de orina libres de drogas	26.7	29.8	12.4	21.9	5.16	0.03	0.65
	N	%	N	%			
3 o más semanas de abstinencia continua	11	32.4	3	8.0	6.03	0.01	0.20

<sup>a</sup> Indica magnitud del efecto expresada como *d* de Cohen para promedios y razón de momios para las proporciones. (Proporción de la muestra que alcanzó tres o más semanas de abstinencia).

<sup>b</sup> La muestra de intención de tratamiento contó con 47 en el grupo de CBT4CBT y 54 en el grupo de tratamiento habitual.

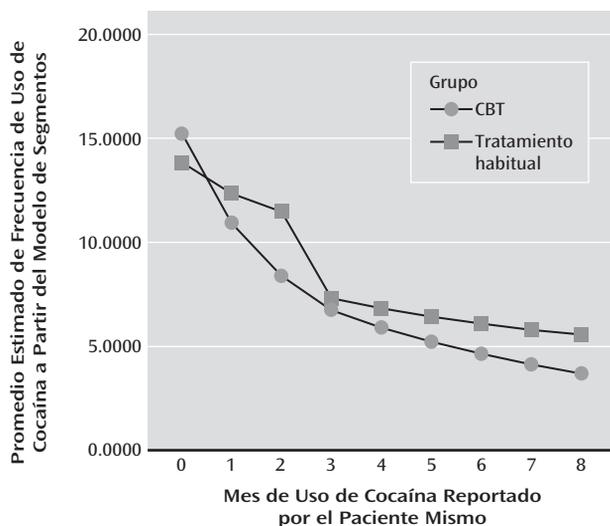
<sup>c</sup> Los individuos que completaron el tratamiento contaron con 34 en el grupo de CBT4CBT y 35 en el grupo de tratamiento habitual.

a CBT4CBT (36% frente a 17%). También entregaron más muestras de orina libres de drogas (23% en comparación con 12%), así como muestras libres de cocaína (24% frente a 19%), aunque estas diferencias no llegaron a la significancia. Los indicadores de resultados basados en la orina que no alcanzaron significancia en la muestra de intención de tratamiento, incluyendo los porcentajes de muestras de orina con resultados negativos para cocaína y todas las demás drogas ilícitas, sí alcanzaron significancia en el grupo que completó el tratamiento, aunque dicho resultado deberá interpretarse con cautela. El porcentaje auto-reportado de días de abstinencia de cocaína no difirió significativamente en las condiciones terapéuticas.

Los resultados clínicos longitudinales (*i.e.*, cambio en la frecuencia de uso de cocaína por tiempo), los cuales se compararon con los resultados del resumen “estático” (porcentaje de muestras de orina negativas o días de abstinencia), se presentan en la Figura 2. Los análisis de regresión de efectos aleatorios dieron como resultado un efecto significativo en el caso del tiempo, indicando una reducción en la frecuencia de uso de cocaína durante el curso del tratamiento para la muestra en su conjunto ( $F = 42.5$ ,  $gl = 1$ ,  $792.6$ ,  $p < 0.001$ ) y un efecto significativo de grupo terapéutico por tiempo ( $F = 10.8$ ,  $gl = 1$ ,  $792$ ,  $p = 0.002$ ). Dicho resultado indicó una superior reducción en el uso de cocaína por tiempo en el caso de los participantes asignados a CBT4CBT en comparación con el tratamiento habitual.

Los resultados clínicos del seguimiento indican una perdurabilidad relativa de los efectos de CBT4CBT hasta la evaluación del seguimiento a seis meses; dichos resultados también se describen en la Figura 2. Los análisis de regresión de efectos aleatorios por segmento revelaron una reducción general significativa en la frecuencia de uso de cocaína por mes desde la evaluación basal hasta el seguimiento a seis meses ( $\log F = 35.92$ ;  $p < 0.001$ ), en donde, como cabría esperar, el índice de cambio bajo tratamiento resultó superior al índice de cambio durante el seguimiento (efecto de la etapa,  $F = 4.41$ ;  $p = 0.04$ ). En general, los participantes asignados a la condición de CBT4CBT manifestaron una superior reducción en el uso de cocaína frente a aquéllos asignados al tratamiento habitual (grupo-por-logaritmo temporal,  $8.49$ ;  $p < 0.001$ ).

FIGURA 2. Frecuencia de Uso de Cocaína por Meses Durante el Tratamiento (Meses 0–2) y el Seguimiento (Meses 3–8)<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Estimaciones a partir de análisis de regresión aleatoria por asignación de tratamiento.

### Efectos Sobre el Comportamiento de Riesgo para el VIH

Con el objeto de evaluar los posibles efectos de añadir el módulo de reducción de riesgo para el VIH o enfermedades de transmisión sexual, los niveles de riesgo auto-reportado se evaluaron con la Batería de Evaluación de Riesgos (32). Aunque los niveles de riesgo general fueron bajos y los resultados de un análisis de efectos de grupo por tiempo no alcanzaron significancia, se observó un marcado descenso en el comportamiento de riesgo de drogas auto-reportado en los individuos asignados a CBT4CBT frente al tratamiento habitual. Sin embargo, dicho efecto no persistió durante el seguimiento. Las conductas de riesgo relacionadas con el sexo no cambiaron de manera apreciable en ninguna de las condiciones.

### Discusión

El presente estudio clínico con asignación aleatoria de CBT4CBT como adyuvante de la terapia de mantenimiento con metadona en 101 individuos dependientes de la cocaína indicó mejoras en los resultados sobre el uso de cocaína y de drogas en relación con el tratamiento estándar con metadona por sí solo (tratamiento habitual). Los participantes del grupo de CBT4CBT exhibieron probabilidades significativamente más altas de alcanzar tres o más semanas consecutivas de abstinencia bajo tratamiento, un indicador de resultados asociados con superiores resultados en el uso de cocaína a largo plazo y el funcionamiento general en múltiples estudios. Los resultados de un seguimiento a seis meses también indicaron un significativo y perdurable beneficio de CBT4CBT en relación con el tratamiento habitual en el transcurso del tiempo. Los efectos del tratamiento sobre el porcentaje de muestras de orina negativas para todas las drogas ilícitas también se acercaron a la significancia estadística.

Hasta donde sabemos, el presente estudio representa la primera réplica, mediante un estudio clínico con asignación aleatoria, de una terapia asistida por computadora para la adicción (20), lo cual resulta significativo debido a que, si bien los estudios de replicación son críticos para el avance de la ciencia (36), son relativamente raros en la literatura sobre la ciencia clínica (37). Además, los estándares de la evidencia sobre las terapias farmacológicas y conductuales requieren replicarse antes de que una terapia pueda considerarse basada en evidencia (38). Asimismo, establecimos estos resultados favorables con CBT4CBT en una población particularmente difícil: individuos dependientes de la cocaína mantenidos con metadona, muchos de los cuales utilizaban otras drogas además de la cocaína. Además del manejo de contingencias, pocos tratamientos conductuales o farmacológicos han ocasionado un efecto positivo, mucho menos uno perdurable, en dicha población (39). Por último, aunque la magnitud general de la reducción del uso de drogas en esta muestra fue modesta, los resultados sí se comparan favorablemente con aquéllos de otros estudios con asignación aleatoria en la población que nos ocupa (39–41), y la magnitud de los efectos fue comparable con la observada en el estudio inicial de CBT4CBT (rango = 0.45 – 0.59).

La perdurabilidad de los efectos de CBT4CBT reportados en el estudio inicial (23), y en congruencia con la administración de CBT por el médico (4), también se replicó en este trabajo. Son pocas las terapias conductuales –si es que las hay–, y ninguna terapia farmacológica para la dependencia de cocaína, que han demostrado efectos perdurables una vez que concluyen. Tomando en cuenta que las adicciones constituyen una condición crónica con recaídas, la perdurabilidad de los efectos compone una característica particularmente importante de cualquier terapia validada de manera empírica (42).

En la presente muestra, el efecto del módulo de reducción de riesgos para el VIH sobre la conducta de riesgo resultó más heterogéneo. Tomando en cuenta que se trató del último módulo administrado, solamente la mitad de los individuos asignados a CBT4CBT lo completaron (22/44). El nivel de conductas de riesgo relacionadas con las drogas y reportado por los pacientes, de acuerdo con la evaluación mediante la Batería de Evaluación de Riesgos, cayó a 0 en el grupo de CBT4CBT al final del tratamiento, aunque los análisis no indicaron diferencias significativas por condición terapéutica. Un estudio que se encuentra en curso está evaluando la eficacia de este módulo, administrado aisladamente, sobre la frecuencia de las conductas de alto riesgo en relación con grupos estándar de reducción de riesgos para el VIH en el contexto de un programa de mantenimiento con metadona.

Las fortalezas de este protocolo incluyen características metodológicas de importancia en los estudios clínicos rigurosos de terapias asistidas por computadora (20,21) y terapias conductuales administradas más ampliamente por terapeutas (38). Éstas incluyen la asignación aleatoria a tratamiento, el seguimiento a seis meses en el 92% de la muestra, la evaluación de los resultados principales utilizando análisis de toxicología en orina e instrumentos de auto-reporte validados, un tamaño de muestra adecuado con análisis de intención de tratamiento de los resultados utilizando procedimientos estadísticos apropiados, vigilancia y reporte de eventos adversos, y el requisito de que todos los participantes cumplieran con criterios diagnósticos homologados correspondientes a la dependencia de cocaína y opiáceos. Además, por contraste con numerosas intervenciones administradas por computadora en donde los bajos niveles de apego limitan habitualmente las inferencias que pudieran extraerse sobre la efectividad (18,20,43), el nivel de compromiso con el programa de CBT4CBT resultó comparativamente elevado, pues los participantes completaron un promedio de 73% de las sesiones ofrecidas.

El estudio contó también con varias limitaciones. Primera, CBT4CBT se evaluó como tratamiento adyuvante y, en consecuencia, las condiciones no estuvieron equilibradas en lo que toca al tiempo dedicado y la atención. Además, todavía no es posible llegar a la conclusión de que los efectos de CBT4CBT son comparables con aquéllos de la CBT individual aplicada por el médico. En el caso de la muestra de intención de tratamiento, los resultados de las terapéuticas investigadas en lo que respecta a los índices globales de muestras de orina negativas para cocaína y para todas las drogas se aproximaron a la significancia estadística, pero no la alcanzaron. Sin embargo, los índices de análisis de orina negativos sí alcanzaron significancia en la muestra de individuos que completaron el tratamiento, destacando la importancia de la retención en la evaluación de los resultados del tratamiento. Además, estos efectos fueron observados en el contexto de participantes que también asistieron a sesiones de asesoría grupal e individual al menos una vez por semana mientras el estudio se encontró en curso.

En términos generales, la presente extensión de un estudio inicial de CBT4CBT a una población clínica más homogénea (en términos de que todos los participantes cumplieran con los criterios de la dependencia de cocaína en curso, además de la dependencia de opiáceos), aunque sumamente difícil, constituye otro hito en la validación de este enfoque rentable (44) y de fácil difusión. Una importante fortaleza del enfoque mismo de CBT4CBT es la facilidad con que se instrumenta la terapia asistida por computadora. Tomando en cuenta los múltiples obstáculos que enfrenta la instrumentación de terapias sustentadas de manera empírica en la práctica, el presente estudio confirma que CBT4CBT podría proporcionar una opción segura, barata y sustentable para hacerlo.

Los siguientes pasos en la presente línea de investigación incluyen estudios de efectividad, con controles menos estrictos, que aborden

la viabilidad y los resultados cuando se administre en contextos clínicos. Otra línea de investigación implicaría la evaluación de la eficacia de CBT4CBT con participación limitada del médico (esto es, como un enfoque único más que como un adyuvante del médico), así como comparaciones directas de CBT4CBT administrado por computadora con CBT administrada por médicos adecuadamente capacitados y estrechamente supervisados, todas las cuales se encuentran en curso en nuestras clínicas. Además, estamos explorando la utilidad del programa cuando se adapta para ser usado en otras poblaciones clínicas (e.g., en poblaciones alcohólicas o de habla hispana). En último término, confiamos en que enfoques metódicamente estudiados como CBT4CBT podrán aportar un nuevo paradigma en el tratamiento de una gran variedad de trastornos adictivos en una amplia gama de contextos.

---

Recibido el 27 de julio de 2013; revisiones recibidas el 7 de octubre y el 12 de noviembre de 2013; aceptado el 25 de noviembre de 2013 (doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13070987). De Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, New Haven, Conn. Correspondencia: Dr. Carroll (kathleen.carroll@yale.edu).

Aprobado mediante las subvenciones R37-DA015969 y P50-DA09241 del National Institute on Drug Abuse.

Los autores manifiestan su agradecimiento a Amanda Schackell, Martha Wright y Kim DiMeola de la APT Foundation; a los individuos que participaron en este estudio; a Karen Hunkele, Liz Vollono y Joanne Corvino, así como a Rick Leone, Craig Tomlin y Doug Forbush de Yale ITS MedMedia.

El Dr. Carroll es consultor de CBT4CBT LLC, la cual pone CBT4CBT a disposición de profesionales clínicos y organizaciones calificadas con fines comerciales. El Dr. Carroll trabaja con la Universidad de Yale a fin de atender cualquier potencial conflicto de interés. Los demás autores no reportan sostener relaciones financieras con intereses comerciales. Identificación número NCT00350610 en Clinicaltrials.gov.

---

## Referencias

- Roth A, Fonagy P: What Works for Whom? A Critical Review of the Psychotherapy Literature, 2nd ed. New York, Guilford Press, 2005
- Dutra L, Stathopoulou G, Basden SL, Leyro TM, Powers MB, Otto MW: A meta-analytic review of psychosocial interventions for substance use disorders. *Am J Psychiatry* 2008; 165:179-187
- Magill M, Ray LA: Cognitive-behavioral treatment with adult alcohol and illicit drug users: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Stud Alcohol Drugs* 2009; 70:516-527
- Carroll KM, Rounsaville BJ, Nich C, Gordon LT, Wirtz PW, Gawin F: One-year follow-up of psychotherapy and pharmacotherapy for cocaine dependence: delayed emergence of psychotherapy effects. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:989-997
- Tolin DF: Is cognitive-behavioral therapy more effective than other therapies? a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 2010; 30:710-720
- Institute of Medicine: Bridging the Gap Between Practice and Research: Forging Partnerships with Community-Based Drug and Alcohol Treatment. Washington, DC, National Academies Press, 1998
- Weissman MM, Verdelli H, Gameroff MJ, Bledsoe SE, Betts K, Mufson L, Fitterling H, Wickramaratne P: National survey of psychotherapy training in psychiatry, psychology, and social work. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:925-934
- McLellan AT, Meyers K: Contemporary addiction treatment: a review of systems problems for adults and adolescents. *Biol Psychiatry* 2004; 56:764-770
- Sholomskas DE, Syracuse-Siewert G, Rounsaville BJ, Ball SA, Nuro KF, Carroll KM: We don't train in vain: a dissemination trial of three strategies of training clinicians in cognitive-behavioral therapy. *J Consult Clin Psychol* 2005; 73:106-115
- Morgenstern J, Morgan TJ, McCrady BS, Keller DS, Carroll KM: Manual-guided cognitive-behavioral therapy training: a promising method for disseminating empirically supported substance abuse treatments to the practice community. *Psychol Addict Behav* 2001; 15:83-88
- Institute of Medicine: Improving the Quality of Health Care for Mental and Substance Use Conditions. Washington, DC, National Academies Press, 2006
- Carroll KM, Rounsaville BJ: Computer-assisted therapy in psychiatry: be brave—it's a new world. *Curr Psychiatry Rep* 2010; 12:426-432
- Greist JH: A promising debut for computerized therapies. *Am J Psychiatry* 2008; 165:793-795
- Marks IM, Cavanagh K, Gega L: Hands on Help: Computer-Aided Psychotherapy. Hove, UK, Psychol Press, 2007
- Spek V, Cuijpers P, Nyklíček I, Riper H, Keyzer J, Pop V: Internet-based cognitive behavior therapy for symptoms of depression and anxiety: a meta-analysis. *Psychol Med* 2007; 37:319-328

16. Andrews G, Cuijpers P, Craske MG, McEvoy P, Titov N: Computer therapy for the anxiety and depressive disorders is effective, acceptable, and practical health care: a meta-analysis. *PLoS ONE* 2010; 5:e13196
17. Tait RJ, Spijkerman R, Riper H: Internet and computer-based interventions for cannabis use: a meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* 2013; 133:295-304
18. Rooke S, Thorsteinsson E, Karpin A, Copeland J, Allsop D: Computer-delivered interventions for alcohol and tobacco use: a meta-analysis. *Addiction* 2010; 105:1381-1390
19. Khadjesari Z, Murray E, Hewitt C, Hartley S, Godfrey C: Can stand-alone computer-based interventions reduce alcohol consumption? a systematic review. *Addiction* 2011; 106:267-282
20. Kiluk BD, Sugarman DE, Nich C, Gibbons CJ, Martino S, Rounsaville BJ, Carroll KM: A methodological analysis of randomized clinical trials of computer-assisted therapies for psychiatric disorders: toward improved standards for an emerging field. *Am J Psychiatry* 2011; 168:790-799
21. So M, Yamaguchi S, Hashimoto S, Sado M, Furukawa TA, McCrone P: Is computerized CBT really helpful for adult depression? a meta-analytic re-evaluation of CCBT for adult depression in terms of clinical implementation and methodological validity. *BMC Psychiatry* 2013; 13:113
22. Carroll KM, Ball SA, Martino S, Nich C, Babuscio TA, Nuro KF, Gordon MA, Portnoy GA, Rounsaville BJ: Computer-assisted delivery of cognitive-behavioral therapy for addiction: a randomized trial of CBT4CBT. *Am J Psychiatry* 2008; 165:881-888
23. Carroll KM, Ball SA, Martino S, Nich C, Babuscio TA, Rounsaville BJ: Enduring effects of a computer-assisted training program for cognitive behavioral therapy: a 6-month follow-up of CBT4CBT. *Drug Alcohol Depend* 2009; 100:178-181
24. Shottenfeld RS: Opioid maintenance treatment, in *The American Psychiatric Publishing Textbook of Substance Abuse Treatment*, 4th ed. Edited by Galanter M, Kleber HD. Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 2008, pp 289-308
25. Lowinson JH, Marion I, Joseph H, Langrod J, Salsitz EA, Payte JT, Dole VP: Methadone maintenance, in *Substance Abuse: A Comprehensive Textbook*, 4th ed. Edited by Lowinson J, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 616-633
26. Ball JC, Ross A: *The Effectiveness of Methadone Maintenance Treatment*. New York, Springer-Verlag, 1991
27. McLellan AT, Arndt IO, Metzger DS, Woody GE, O'Brien CP: The effects of psychosocial services in substance abuse treatment. *JAMA* 1993; 269:1953-1959
28. Margolin A, Avants SK, Warburton LA, Hawkins KA, Shi J: A randomized clinical trial of a manual-guided risk reduction intervention for HIV-positive injection drug users. *Health Psychol* 2003; 22:223-228
29. Stout RL, Wirtz PW, Carbonari JP, Del Boca FK: Ensuring balanced distribution of prognostic factors in treatment outcome research. *J Stud Alcohol Suppl* 1994; 12(suppl 12):70-75
30. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW: *Structured Clinical Interview for DSM-IV, Patient Edition*. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1995
31. Robinson SM, Sobell LC, Sobell MB, Leo GI: Reliability of the Timeline Followback for cocaine, cannabis, and cigarette use. *Psychol Addict Behav* (Epub ahead of print, Dec 31, 2012)
32. Navaline HA, Snider EC, Petro CJ, Tobin D, Metzger D, Alterman AI, Woody GE: Preparations for AIDS vaccine trials: an automated version of the Risk Assessment Battery (RAB): enhancing the assessment of risk behaviors. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1994; 10(suppl 2):S281-S283
33. Petry NM, Roll JM, Rounsaville BJ, Ball SA, Stitzer M, Peirce JM, Blaine J, Kirby KC, McCarty D, Carroll KM: Serious adverse events in randomized psychosocial treatment studies: safety or arbitrary edits? *J Consult Clin Psychol* 2008; 76:1076-1082
34. Higgins ST, Wong CJ, Badger GJ, Ogden DE, Dantona RL: Contingent reinforcement increases cocaine abstinence during outpatient treatment and 1 year of follow-up. *J Consult Clin Psychol* 2000; 68:64-72
35. Singer JD, Willett JB: *Applying Longitudinal Data Analysis: Modeling Change and Event Occurrence*. New York, Oxford University Press, 2003
36. Jasný BR, Chin G, Chong L, Vignieri S: Data replication and reproducibility: again, and again, and again. *Introduction. Science* 2011; 334:1225
37. Makel M, Plucker JA, Hegarty B: Replications in psychology research: how often do they really occur? *Perspect Psychol Sci* 2012; 7:537-542
38. Chambless DL, Hollon SD: Defining empirically supported therapies. *J Consult Clin Psychol* 1998; 66:7-18
39. Peirce JM, Petry NM, Stitzer ML, Blaine JD, Kellogg S, Satterfield F, Schwartz M, Krasnansky J, Pencer E, Silva-Vazquez L, Kirby KC, Royer-Malvestuto C, Roll JM, Cohen A, Copersino ML, Kolodner K, Li R: Clinical Trials Network: Effects of lower-cost incentives on stimulant abstinence in methadone maintenance treatment: a National Drug Abuse Treatment Clinical Trials Network study. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:201-208
40. Poling J, Oliveto A, Petry NM, Sofuoglu M, Gonsai K, Gonzalez G, Martell B, Kosten TR: Six-month trial of bupropion with contingency management for cocaine dependence in a methadone-maintained population. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:219-228
41. Petry NM, Martin B: Low-cost contingency management for treating cocaine- and opioid-abusing methadone patients. *J Consult Clin Psychol* 2002; 70:398-405
42. McLellan AT, Lewis DC, O'Brien CP, Kleber HD: Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *JAMA* 2000; 284:1689-1695
43. Cuijpers P, Marks IM, van Straten A, Cavanagh K, Gega L, Andersson G: Computer-aided psychotherapy for anxiety disorders: a meta-analytic review. *Cogn Behav Ther* 2009; 38:66-82
44. Olmstead TA, Ostrow CD, Carroll KM: Cost-effectiveness of computer-assisted training in cognitive-behavioral therapy as an adjunct to standard care for addiction. *Drug Alcohol Depend* 2010; 110:200-207

### Orientación Clínica: CBT por Computadora Más Metadona para la Dependencia de Cocaína

La capacitación por computadora para la terapia cognitivo-conductual (CBT4CBT) puede aumentar las tasas de abstinencia en pacientes con dependencia de cocaína inscritos en mantenimiento con metadona y sesiones grupales semanales. Los 47 pacientes distribuidos aleatoriamente a CBT4CBT por Carroll *et al.* completaron cinco de siete módulos, en promedio, a lo largo de ocho semanas de CBT. La proporción de pacientes en abstinencia por tres semanas al final del tratamiento fue del 36% con CBT y 17% para el tratamiento acostumbado. En una editorial, Freedman (p. 388) subraya que su trabajo incorpora una serie de viñetas dramáticas, similar en cuanto a calidad a los programas televisivos, que permiten a los pacientes identificarse con otros sujetos que trabajan en torno a otros problemas que pudiesen derivar en el empleo de sustancias ilícitas. Los lectores en línea de la Revista pueden ver una breve demostración en video.

# Tratamiento con Topiramato para Bebedores Empedernidos: Moderación Mediante un Polimorfismo del *GRIK1*

Henry R. Kranzler, M.D.

Jonathan Covault, M.D., Ph.D.

Richard Feinn, Ph.D.

Stephen Armeli, Ph.D.

Howard Tennen, Ph.D.

Albert J. Arias, M.D.

Joel Gelernter, M.D.

Timothy Pond, M.P.H.

Cheryl Oncken, M.D., M.P.H.

Kyle M. Kampman, M.D.

**Objetivo:** Se ha mostrado que topiramato reduce la ingestión y la ingestión excesiva de bebidas alcohólicas en individuos con dependencia del alcohol cuyo objetivo es dejar de beber. Los autores evaluaron la eficacia y tolerabilidad de topiramato en bebedores empedernidos cuya meta de tratamiento era reducir su ingestión de alcohol a niveles seguros.

**Método:** Un total de 138 individuos (62.3% de hombres) se asignó aleatoriamente para recibir 12 semanas de tratamiento con topiramato (N = 67) a una dosis diaria máxima de 200 mg o el placebo correspondiente (N = 71). Ambos grupos recibieron asesoría psicológica breve para reducir la ingesta de alcohol e incrementar los días de abstinencia. Se planteó la hipótesis de que los pacientes tratados con topiramato podrían alcanzar mejor estas metas y se predijo que, con base en investigaciones previas, los efectos serían moderados por un polimorfismo de nucleótido simple (rs2832407) en el *GRIK1* que codifica la subunidad del receptor de cainato GluK1.

**Resultados:** La tasa de completación del tratamiento fue del 84.9% y equivalente por grupo de tratamiento. La terapéutica con topiramato redujo significativamente

los días de ingesta alcohólica excesiva e incrementó los días de abstinencia en relación con placebo. Los pacientes que recibieron topiramato también tuvieron concentraciones menores de la enzima hepática  $\gamma$ -glutamil transpeptidasa y puntajes menores en una escala de problemas relacionados con el alcohol en comparación con el grupo con placebo. En una submuestra euro-americana (N = 122), el efecto de topiramato sobre los días de ingesta alcohólica excesiva fue significativamente mayor que el de placebo exclusivamente en los individuos homocigotos con el alelo C del polimorfismo rs2832407.

**Conclusiones:** Estos hallazgos apoyan el uso de topiramato a una dosis diaria de 200 mg para reducir la bebida excesiva en bebedores problema. El efecto moderador del rs2832407, si se valida, facilitaría la identificación de los bebedores empedernidos con probabilidad de responder bien frente al tratamiento con topiramato y proporcionaría una opción importante de tratamiento personalizado. Los hallazgos farmacogenéticos también implican al receptor de cainato en el mecanismo de los efectos de topiramato sobre la ingesta excesiva de bebidas alcohólicas.

(*Am J Psychiatry* 2014; 171:445–452)

**E**l alcoholismo excesivo es común en los EUA. En 2010, el 23.1% de los individuos estadounidenses de 12 años o más reportaron que, durante el mes previo, habían bebido cinco o más copas de alcohol en una ocasión y el 6.7% reportó haberlo hecho por lo menos en cinco días (1). Mientras se incrementa la frecuencia de la ingesta alcohólica excesiva, también se eleva la incidencia de una gama de problemas relacionados con el alcohol, incluyendo el trastorno por el uso de alcohol (2). A pesar de estos riesgos, solo una fracción pequeña de los bebedores empedernidos en la población recibe algún tipo de tratamiento para el consumo del alcohol y los medicamentos son particularmente poco utilizados (3).

Además, el desarrollo de medicamentos para el tratamiento del alcoholismo se ha enfocado en los pacientes que cumplen con los criterios para dependencia del alcohol, en particular aquellos cuya meta de tratamiento es la abstinencia, más que la reducción del consumo de bebidas alcohólicas. Algunos estudios sobre antagonistas de los opioides constituyen la excepción (4-8).

Aunque topiramato ha resultado sustancialmente promisorio para reducir la ingesta de alcohol en pacientes cuya meta última es la abstinencia (9,10), no hay estudios, hasta donde sabemos, sobre su eficacia para tratar a bebedores empedernidos cuya meta sea abatir su forma de beber. En un estudio inicial, monocéntrico, de 12 semanas sobre topiramato (9), los sujetos con dependencia del alcohol que recibían 300 mg/día del fármaco (N = 75) tuvieron un porcentaje de días de ingesta de alcohol excesiva más bajo que aquéllos tratados con placebo (N = 75). Este efecto se replicó en un ensayo multicéntrico de 14 semanas con 371 pacientes (10).

En un estudio de 61 sujetos que no buscaban tratamiento (11), los individuos se distribuyeron aleatoriamente para recibir 39 días de tratamiento con topiramato a 200 mg/día, topiramato a 300 mg/día o placebo. Los resultados del estudio mostraron que la frecuencia de la ingesta de alcohol excesiva fue significativamente más baja en ambos grupos con topiramato que en el grupo con placebo.

Topiramato ejerce múltiples efectos farmacológicos, incluyendo la facilitación de la función GABAérgica al interactuar con un sitio no relacionado con las benzodiacepinas en el receptor  $GABA_A$  (12) y el antagonismo de la actividad del glutamato en los receptores AMPA y de cainato (13,14). Los efectos de topiramato sobre los receptores de glutamato son más potentes y selectivos para aquellos que contienen las subunidades GluK1 y GluK2 (antes llamadas GluR5 y GluR6, codificadas por el *GRIK1* y el *GRIK2*, respectivamente) (15,16). Topiramato también bloquea los canales de  $Na^+$  voltaje-dependientes y los canales de  $Ca^{++}$  de tipo L regulados por el voltaje, inhibe la anhidrasa carbónica y acentúa la conductancia del  $K^+$  (17).

Para identificar moderadores potenciales de la respuesta ante topiramato, en un estudio previo identificamos la asociación de siete polimorfismos de nucleótido simple (PNS) en el *GRIK1* con la dependencia del alcohol (18). Un PNS, el rs2832407, una sustitución no codificante C a A, estuvo significativamente relacionada con la dependencia del alcohol; el alelo C es más común entre sujetos con el trastorno. Ray *et al.* (19) encontraron que cuando se trataban con topiramato, los sujetos homocigotos con el alelo C del *GRIK1*\*rs2832407 experimentaban significativamente menos efectos adversos del medicamento que los portadores del alelo A.

En el presente estudio, pusimos a prueba dos hipótesis: 1) que los pacientes que recibían topiramato mostrarían una reducción mayor en el número de días de ingesta alcohólica excesiva y un incremento mayor en el número de días de abstinencia que los pacientes que recibían placebo y 2) que el *GRIKI*\*rs2832407 moderaría la respuesta terapéutica a topiramato. El apoyo a estas hipótesis proporcionaría una opción importante para el tratamiento personalizado de la bebida excesiva.

## Método

### Panorama General

El estudio de topiramato en alcohólicos empedernidos tuvo un diseño con grupos paralelos y control con placebo; todos recibieron manejo médico (20) y una breve intervención psicosocial en cada una de las nueve visitas del tratamiento. Los pacientes se asignaron aleatoriamente al grupo de tratamiento y se mantuvieron las condiciones doble ciego a lo largo de todo el estudio. Los evaluadores se entrenaron en el uso confiable de todas las valoraciones. El estudio se llevó a cabo en tres fases: un periodo de valoración de una semana previo a la terapia, un periodo de tratamiento de 12 semanas y un periodo de nueve días de disminución gradual del medicamento.

### Pacientes

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: edad 18 – 65 años; un consumo semanal promedio de  $\geq 24$  bebidas estándar para los hombres y  $\geq 18$  bebidas estándar para las mujeres; proponerse una meta explícita de reducir la bebida a niveles seguros; capacidad de leer la lengua inglesa en un nivel  $\geq$  octavo grado (segundo de secundaria); sin evidencia de discapacidad cognitiva grave; disposición para nombrar a una persona que, de ser necesario, pudiera localizar al sujeto para asegurar el seguimiento y otorgar un consentimiento informado por escrito para participar. Se requirió que las mujeres en edad reproductiva no estuvieran lactando y practicaran un método confiable de contracepción y que presentaran una prueba sérica de embarazo negativa al momento del escrutinio.

Los criterios de exclusión fueron: la presencia de una enfermedad física clínicamente significativa o anormalidad con base en los antecedentes médicos, el examen físico o la evaluación de laboratorio de rutina; antecedentes de nefrolitiasis; una enfermedad psiquiátrica grave con base en la historia clínica o en el examen; un diagnóstico actual de dependencia de sustancias (diferentes de la nicotina) según el DSM-IV y evidencia de la probable necesidad de abstenerse del alcohol (esto es, dependencia actual grave del alcohol, trastornos exacerbados por el alcoholismo excesivo [por ej., gastritis], la incapacidad autorreportada para reducir la bebida o síntomas actuales de abstinencia o antecedentes de síntomas graves de abstinencia).

Sometimos a escrutinio a 200 posibles participantes en persona, de los cuales 138 (86 hombres, 62.3%) se ubicaron aleatoriamente para recibir tratamiento con topiramato (N = 67, 48.6%) o placebo (N = 71, 51.4%). El diagrama CONSORT del estudio se presenta en el suplemento de datos que acompaña la edición en línea de este artículo. El ensayo se inició en el Centro de Salud de la Universidad de Connecticut (*University of Connecticut Health Center*) (N = 76) y se completó en el Centro de Investigación de Tratamientos en la Universidad de Pensilvania (*University of Pennsylvania Treatment Research Center*) (N = 62) y los comités de revisión institucional en ambas universidades aprobaron el protocolo de estudio. Se pagó a los pacientes para que completaran las evaluaciones de la investigación.

### Procedimientos

Se reclutó a los individuos mediante anuncios. A una primera entrevista telefónica de escrutinio le siguió una visita en persona, en la cual se obtuvo por escrito el consentimiento informado de los pacientes para participar y se les tomaron sus antecedentes, se les sometió a una exploración física, se realizaron pruebas de laboratorio de rutina y rastreo de sustancias en la orina, así como una prueba de embarazo (para las pacientes mujeres).

Antes de la asignación al azar, los pacientes llenaron cuestionarios y un evaluador investigador capacitado les aplicó entrevistas de investigación. Posteriormente, una enfermera les administró la primera sesión de manejo médico y les distribuyó el medicamento examinado. Se equilibraron los grupos de medicamento según la edad, el sexo y la frecuencia de los días de

ingesta alcohólica y de ingesta excesiva durante la fase previa al tratamiento usando una distribución aleatoria mediante urna y estratificamos la ubicación al azar en el caso de los pacientes que recibían antidepresivos.

Durante las primeras seis semanas de tratamiento, se recibió a los pacientes semanalmente para ajustar la dosis del medicamento, posteriormente hubo tres visitas en intervalos de dos semanas. En cada visita se midieron las concentraciones de alcohol en el aliento de los pacientes, el peso y los signos vitales; los pacientes llenaron cuestionarios y la enfermera de la investigación recabó información sobre medicamentos concurrentes, la ocurrencia de eventos adversos, el apego al protocolo y les proporcionó la intervención de manejo médico (20). En cada visita se entrevistó a los pacientes para medir su nivel de ingesta alcohólica y el uso del medicamento desde la visita anterior. La enfermera comparó el cumplimiento autorreportado con el número de cápsulas devueltas y abordó las discrepancias con los pacientes para resolverlas. Al final del tratamiento, los pacientes volvieron a llenar cuestionarios y fueron entrevistados por la enfermera y el evaluador de la investigación.

### Tratamientos en Estudio

**Asesoría.** El manual de manejo médico que usamos se centra en la adherencia al tratamiento y la participación en el tratamiento mediante la educación y el apoyo; se modificó para que fuera consistente con una meta de consumo de alcohol razonable. La sesión inicial incluyó una revisión de los resultados de la evaluación inicial y una discusión de los límites razonables de consumo de alcohol usando una guía de la Organización Mundial de la Salud sobre el consumo de alcohol razonable (21), así como argumentación e información sobre la farmacoterapia y la importancia de la adherencia al tratamiento. En sesiones subsecuentes (20 – 30 minutos), la enfermera evaluó brevemente la bebida de los pacientes, vigiló el apego al tratamiento e hizo recomendaciones relacionadas con ambos. Con base en lineamientos sobre la ingesta de alcohol no peligrosa (22), a los hombres se les aconsejó consumir no más de tres bebidas estándar por día y 12 bebidas estándar por semana y a las mujeres se les aconsejó consumir no más de dos bebidas estándar por día y ocho bebidas estándar por semana. De esa manera, se brindó asesoría a los pacientes tanto para evitar los días de consumo de alcohol excesivo como para aumentar el número de días de abstinencia. Las sesiones se audiograbaron y se revisaron para retroalimentar a las enfermeras para asegurar la consistencia en las asesorías.

**Medicamento.** Seleccionamos una dosis diaria máxima de 200 mg de topiramato con base en la evidencia de su eficacia (9-11) y para reducir los efectos adversos asociados con una dosis mayor del medicamento (10). El tratamiento con topiramato se inició con una posología de 25 mg al momento de acostarse y se incrementó en intervalos semanales de la siguiente manera: 50 mg al momento de acostarse, después 25 mg en la mañana y 50 mg al momento de acostarse, luego 50 mg dos veces al día, a continuación 50 mg en la mañana y 100 mg al momento de acostarse y, finalmente, 100 mg dos veces al día. El placebo y topiramato se encapsularon y no se podía distinguir uno del otro. Las reducciones en la posología o el retraso en el incremento de la misma se usaron para manejar los efectos adversos.

### Evaluaciones

**Evaluaciones de laboratorio.** Las evaluaciones de laboratorio incluyeron un análisis de orina y una prueba de toxicología en orina, un hemograma completo, la medición de la concentración de la  $\gamma$ -glutamil-transpeptidasa y un panel de química sanguínea (incluyendo electrolitos, enzimas hepáticas y bilirrubina). La medición de los niveles de electrolitos se repitió a la mitad del estudio para detectar acidosis metabólica. La medición de la concentración de la  $\gamma$ -glutamil-transpeptidasa se repitió a la mitad y al final del tratamiento para validar el nivel de ingesta de alcohol autorreportada.

**Evaluaciones psicológicas y conductuales.** Las evaluaciones psicológicas y conductuales se enlistan abajo:

1) Información sociodemográfica/clínica: se incluyeron estado civil, información educativa y ocupacional, antecedentes médicos e historial de tratamientos contra el abuso de sustancias.

2) Diagnóstico psiquiátrico: la Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje I del DSM-IV-TR (23) se usó para clasificar a los pacientes de acuerdo con la presencia o ausencia de trastornos psiquiátricos estándar según los criterios del DSM-IV (24).

3) Patrones de uso del alcohol: se empleó el método de seguimiento retrospectivo (25) para estimar el número de días de abstinencia y de días

de consumo de alcohol excesivo durante el periodo de 90 días previo al tratamiento y en cada visita durante el tratamiento.

4) Problemas relacionados con el alcohol: el Índice Abreviado de Problemas (26), una medición de factores únicos de 15 elementos de problemas relacionados con el alcohol (27), se aplicó en la basal y al término del estudio.

5) Síntomas depresivos: el Inventario de Depresión de Beck (28), una determinación autorreportada de 21 elementos de síntomas depresivos (puntaje = 0 – 63), se administró en la basal. Se repitió en cada visita del estudio en el caso de los pacientes que estaban recibiendo un antidepresivo o cuyo puntaje de depresión fue elevado en la basal.

#### Procedimiento de Determinación del Genotipo

El ADN se extrajo de la sangre entera mediante un equipo PureGene (GenraSystems, Minneapolis). Genotificamos el rs2832407 usando la prueba para genotipificación TaqMan SNP (Life Technologies, Grand Island, N.Y.). Todos los genotipos se obtuvieron por duplicado con resultados consistentes.

#### Análisis Estadístico

Las estadísticas descriptivas incluyeron medias y desviaciones estándar para las variables continuas (diferencias de grupo analizadas usando pruebas *t*) y porcentajes para las variables categóricas (diferencias de grupo analizadas usando *chi* cuadrada). Se analizaron los modelos factoriales cruzando la asignación del tratamiento y un genotipo de tres niveles por grupo, usando el modelo lineal general para las variables continuas y la regresión logística para las variables categóricas dicotómicas.

**Datos de seguimiento retrospectivo.** Los datos sobre el consumo de alcohol se agregaron al nivel semanal. El número de días de consumo alcohólico excesivo por semana (esto es, cuatro o más bebidas en un día para las mujeres y cinco o más bebidas en un día para los hombres) y el número de días de abstinencia fueron los criterios de valoración primarios. Se usaron modelos lineales generales mixtos con una distribución binomial y una función de enlace logístico para examinar las diferencias entre los grupos de medicación con respecto a los cambios en estos criterios de valoración durante el tratamiento. Los modelos incluyeron: 1) efectos fijos para el grupo de medicamento, la semana, la interacción entre el medicamento y la semana y 2) un efecto aleatorio para el intercepto. “Semana” se recodificó sustrayendo el número de semanas del estudio (12) para que la prueba de tratamiento comparara los grupos en la conclusión del estudio (semana 12), en lugar de compararlos en la basal. El término de interacción puso a prueba diferentes tasas de cambio en el resultado durante el estudio.

Se llevaron a cabo dos grupos de análisis del número de días de ingesta de alcohol excesiva y de los días de abstinencia. Primero, un análisis por intención de tratamiento incluyó a los 138 pacientes. Además de examinar los cambios respecto al consumo de alcohol a lo largo del tiempo, llevamos a cabo un análisis de participantes con respuesta que examinó el número de pacientes en cada grupo sin días de ingesta excesiva durante las últimas cuatro semanas del tratamiento, en consistencia con la estrategia recomendada por la Agencia Reguladora de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA – *Food and Drugs Administration*) (29). Segundo, llevamos a cabo un análisis farmacogenético que se limitó a los pacientes euro-americanos identificados por sí mismos (N = 122) debido a las diferencias sustanciales de la población en cuanto a la frecuencia del alelo rs2832407. Inicialmente, usamos el genotipo de tres niveles del rs2832407 añadiéndolo al análisis lineal mixto. Entonces combinamos los grupos AA y AC, comparándolos con el grupo CC como un genotipo dicotómico.

Los datos de seguimiento retrospectivo estuvieron disponibles para el 92.4% (DE = 22.7) de los 84 días de tratamiento (92.9% [DE = 20.9] para pacientes con topiramato y 91.9% [DE = 24.5] para pacientes con placebo). Para examinar el efecto de los datos faltantes, se empleó una imputación múltiple usando un método de cadena única de Monte Carlo por Cadenas de Markov con base en las características basales de los pacientes y el consumo de alcohol semanal se empleó para crear diez grupos de datos imputados. Los modelos se volvieron a correr en los grupos de datos imputados usando el programa informático SAS Proc Mianalyze (SAS Institute, Cary, N.C.).

**Medidas para validar los resultados de la ingesta de alcohol.** Las concentraciones de  $\gamma$ -glutamyl-transpeptidasa se analizaron a la mitad del estudio y en la conclusión. Debido a una asimetría y curtosis positivos

graves, los valores se transformaron logarítmicamente. El puntaje del Índice Abreviado de Problemas se analizó con un análisis de covarianza, controlado por el puntaje anterior al tratamiento.

## Resultados

### Diagnósticos del DSM-IV y Tratamiento Antidepresivo

Aunque un diagnóstico de dependencia actual del alcohol según el DSM-IV no constituyó un criterio de inclusión, la vasta mayoría de los pacientes (92.5% de los sujetos con topiramato y 91.5% de los participantes con placebo) cumplían con los criterios para el diagnóstico. A pesar de una prevalencia alta de depresión de toda la vida (Tabla 1), sólo tres pacientes que recibían topiramato y cinco pacientes en el grupo con placebo cumplían con los criterios de ansiedad o de un trastorno depresivo. Un total de 23 sujetos estaban recibiendo antidepresivos al momento de la asignación aleatoria (16.4% de los pacientes con topiramato y 16.9% de los pacientes con placebo).

### Compleción del Tratamiento

Los que completaron el tratamiento fueron aquellos que completaron las 12 semanas de tratamiento. En conjunto, 117 sujetos (84.9%) completaron el tratamiento (pacientes con topiramato: N = 55, 82.1%; pacientes con placebo: N = 62, 87.3%;  $\chi^2 = 0.73$ , gl = 1,  $p = 0.39$ ). Los dos grupos con medicamentos fueron comparables según el número de semanas de tratamiento recibidas (pacientes con topiramato: media = 10.9 semanas [DE = 2.6], pacientes con placebo: media = 11.1 semanas [DE = 2.7]). Entre los euro-americanos, no hubo un efecto principal según el grupo de genotipo o la interacción entre el grupo de genotipo y el grupo de medicamento durante las semanas de tratamiento.

### Apego al Tratamiento y Dosis Máxima Alcanzada

Usando reportes de los propios pacientes, con verificación mediante recuentos de las cápsulas, hubo una alta tasa de apego en ambos grupos de medicamentos (pacientes con placebo: media = 91.1% de las dosis diarias [DE = 24.7]; pacientes con topiramato: 89.4% de las dosis diarias [DE = 23.1]). El hallazgo de que los pacientes con placebo tomaron una dosificación más alta del fármaco en estudio (dosificación equivalente: 187.7 mg [DE = 43.1]) que los pacientes con topiramato (173.5 mg [DE = 45.6]) no alcanzó significancia estadística ( $F = 3.53$ , gl = 1,136,  $p = 0.06$ ). Entre los euro-americanos, no hubo diferencia en cuanto a la dosificación máxima por grupo de genotipo o por la interacción entre el grupo de genotipo y el grupo de medicamento.

### Efectos Principales de Topiramato

**Parámetros demográficos y clínicos previos al tratamiento.** La muestra de estudio consistió predominantemente en hombres euro-americanos empleados, casados, de mediana edad con un promedio de tres años de estudios universitarios (Tabla 1). Durante el periodo anterior al tratamiento, los pacientes ingerían alcohol aproximadamente seis días a la semana y bebían en exceso cinco días a la semana. El único parámetro demográfico o clínico previo al tratamiento en que diferían los grupos fue la edad. Los pacientes con placebo eran mayores aproximadamente por 3.5 años que aquéllos con topiramato. Incluimos la edad como un factor en los análisis, como se describe abajo. Hubo diferencias en las sedes con respecto a las características demográficas. Los pacientes de Connecticut eran predominantemente euro-americanos (97%), mientras que en Filadelfia hubo menos euro-americanos (77%) y más afro-americanos

TABLA 1. Medidas demográficas y clínicas anteriores al tratamiento

Característica	Topiramato (N = 67)		Placebo (N = 71)		Análisis <sup>a</sup>
	N	%	N	%	
Sexo (masculino)	45	67.2	41	57.7	0.25
Raza (europea americana)	56	83.6	66	93.0	0.09
Casado	39	58.2	45	63.4	0.54
Estatus laboral					0.68
Tiempo completo	41	61.2	45	67.6	
Medio tiempo	11	16.4	11	15.5	
No trabaja	15	22.4	12	16.9	
Ingreso (anual, USD) <sup>b</sup>					0.92
Menos de \$40,000	6	9.1	9	12.7	
\$40,000–\$79,999	14	21.2	15	21.1	
\$80,000–\$119,000	18	27.3	19	26.8	
\$120,000 o más	28	42.4	28	39.4	
Depresión mayor de toda la vida	18	26.9	22	31.0	0.59
	Media	DE	Media	DE	<i>p</i>
Edad (años)	49.3	9.0	52.8	7.4	0.01
Educación (años)	15.8	2.5	15.3	2.5	0.25
Puntaje del Inventario de Depresión de Beck	6.1	4.8	6.8	5.3	0.40
Días de abstinencia <sup>c</sup>	0.13	0.16	0.12	0.15	0.52
Días de ingesta de alcohol excesiva <sup>c</sup>	0.67	0.27	0.66	0.27	0.87
Puntaje del Índice Corto de Problemas	14.9	8.6	15.5	6.7	0.68

<sup>a</sup> Para las mediciones continuas, se usaron pruebas *t*; se recurrió a pruebas  $\chi^2$  para las mediciones categóricas.

<sup>b</sup> Faltaban los datos sobre los ingresos de un paciente en tratamiento con topiramato.

<sup>c</sup> Los datos representan la proporción de los 90 días previos a la visita de escrutinio.

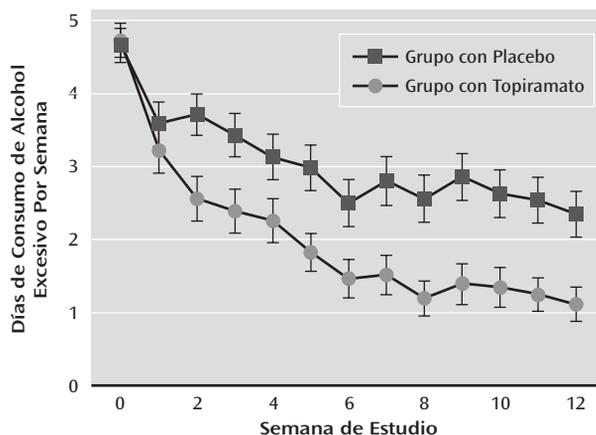
(18%) ( $\chi^2 = 14.60$ , *gl* = 3, *p* = 0.002). Además, fue significativamente ( $\chi^2 = 7.36$ , *gl* = 1, *p* = 0.007) más probable que los pacientes de Connecticut estuvieran casados (71%) que los de Filadelfia (48%) y que trabajaran tiempo completo (78% comparado con 48%,  $\chi^2 = 13.38$ , *gl* = 2, *p* = 0.001). Examinamos la sede como un factor en los análisis, como se describe abajo.

**Días de consumo de alcohol excesivo.** Hubo un efecto principal significativo del grupo de medicamento: los pacientes con topiramato redujeron su ingesta excesiva más que los pacientes con placebo (*F* = 23.37; *gl* = 1; 1,399; *p* < 0.001) y una interacción entre el grupo de medicamento y la semana de tratamiento (*F* = 19.91; *gl* = 1; 1,399; *p* < 0.0001): los pacientes con topiramato redujeron su consumo excesivo más rápidamente que aquellos con placebo. Para la última semana del tratamiento, las probabilidades de experimentar un día de ingesta excesiva en el grupo con placebo fueron 5.33 veces (intervalo de confianza [IC] del 95% = 1.68 – 7.28) las probabilidades del grupo de tratamiento con topiramato (Figura 1).

La cantidad de pacientes sin días de ingesta excesiva durante las últimas cuatro semanas del tratamiento en el grupo con topiramato (*N* = 24, 35.8%) fue más del doble del encontrado en el grupo con placebo (*N* = 12, 16.9%) (razón de momios = 2.75, IC del 95% = 1.24 – 6.10).

**Días de abstinencia.** Hubo un efecto principal del grupo con medicamento (*F* = 4.63; *gl* = 1; 1,398, *p* = 0.03), los pacientes con topiramato reportaron más días de abstinencia que los sujetos con placebo. Hubo también una interacción significativa entre el grupo de medicamento y la semana de tratamiento (*F* = 6.26; *gl* = 1; 1,398; *p* = 0.01). Los pacientes con topiramato incrementaron el número de días de abstinencia por semana más rápidamente que los pacientes con placebo. Para la última semana del tratamiento, las probabilidades de abstenerse de ingerir alcohol entre los pacientes con topiramato fueron 2.57 veces (IC del 95% = 1.13 – 5.84) que las de los pacientes con placebo (Figura 2).

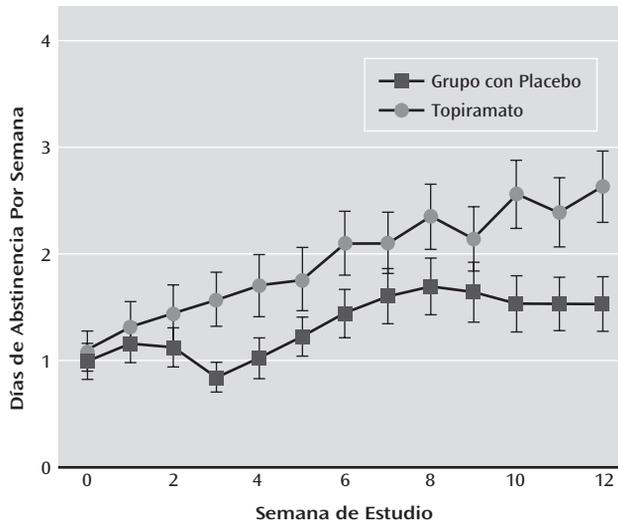
FIGURA 1. Media de los Días de Consumo de Alcohol Excesivo Por Semana Por Grupo de Medicamento<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Hubo un efecto principal de consumo de alcohol significativo del grupo con medicamento (*F* = 23.37; *gl* = 1; 1,399; *p* < 0.001) y de la interacción entre el grupo con medicamento y la semana de tratamiento (*F* = 19.91; *gl* = 1; 1,399; *p* < 0.0001). Se representa el error estándar de la media.

**Concentraciones de  $\gamma$ -glutamyl transpeptidasa.** Hubo una interacción significativa entre el grupo de medicamento y el tiempo (*F* = 3.44, *gl* = 2, 241, *p* = 0.03). Los pacientes tratados con topiramato tuvieron una disminución significativamente mayor en las concentraciones de  $\gamma$ -glutamyl-transpeptidasa que los pacientes con placebo. Aunque las concentraciones fueron equivalentes en la basal (pacientes con topiramato: *N* = 67, media = 65.9 UI/l [DE = 91.5]; pacientes con placebo: *N* = 71, media = 56.1 UI/l [DE = 71.6]), hubo una diferencia casi significativa a la mitad del tratamiento (pacientes

FIGURA 2. Media de los Días de Abstinencia Por Semana Por Grupo de Medicamento<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Hubo un efecto principal significativo del grupo de medicamento ( $F = 4.63$ ;  $gl = 1$ ;  $1,398$ ;  $p = 0.03$ ) y de la interacción entre el grupo de medicamento y la semana de tratamiento ( $F = 6.26$ ;  $gl = 1$ ;  $1,398$ ;  $p = 0.01$ ). Se representa el error estándar de la media.

con topiramato:  $N = 59$ , media = 37.6 UI/I [DE = 36.7]; pacientes con placebo:  $N = 64$ , media = 50.1 UI/I [DE = 64.8];  $p = 0.06$ ), y una diferencia significativa al final (pacientes con topiramato:  $N = 58$ , media = 36.3 UI/I [DE = 40.2]; pacientes con placebo:  $N = 63$ , media = 47.9 UI/I [DE = 52.1];  $p = 0.01$ ).

**Puntaje del Índice Abreviado de Problemas.** Tomando en cuenta los puntajes basales, hubo una diferencia significativa en los puntajes del Índice Abreviado de Problemas al final del estudio ( $\Delta = 7.9$  para los pacientes con topiramato, disminuyó de 14.9 [DE = 8.6] al momento de la asignación aleatoria a 7.0 [DE = 7.2] al final, y  $\Delta = 4.4$  para los pacientes con placebo, disminuyó de 15.5 [DE = 6.7]

al momento de la asignación aleatoria a 11.1 [DE = 7.5] al final [ $F = 11.42$ ,  $gl = 1$ ,  $128$ ,  $p = 0.001$ ]).

#### Moderación de los Efectos de Topiramato por el rs2832407

Los rasgos demográficos y clínicos previos al tratamiento como una función tanto de los grupos de genotipo como de tratamiento en el caso de la submuestra euro-americana que fue el foco de los análisis farmacogenéticos se resumen en la Tabla 2. En consistencia con el hallazgo en la muestra con intención de tratamiento, los pacientes que recibieron placebo fueron significativamente mayores en edad que los pacientes medicados con topiramato. No hubo otros rasgos demográficos o clínicos que difirieran significativamente entre los grupos.

**Días de ingesta de alcohol excesiva.** Hubo una interacción significativa entre el grupo de medicamento y el genotipo ( $F = 5.50$ ;  $gl = 2$ ;  $1,227$ ,  $p = 0.004$ ) respecto a los días de consumo excesivo. Como se muestra en la Figura 3, topiramato fue eficaz sólo en los pacientes con genotipo CC. En las comparaciones de seguimiento con el genotipo CC, topiramato redujo los días de ingestión excesiva significativamente más que placebo ( $F = 23.81$ ;  $gl = 1$ ;  $1,228$ ,  $p < 0.001$ ), mientras que entre los portadores del alelo A la diferencia entre topiramato y placebo no fue significativa.

**Días de abstinencia.** Para los días de abstinencia, la interacción de grupo de medicamento y grupo por genotipo no fue estadísticamente significativa. No obstante, como en el caso de los días de bebida excesiva, el efecto de topiramato parece estar limitado a los individuos homocigotos con el alelo C (Figura 4), y un contraste entre topiramato y placebo entre los sujetos homocigotos con el alelo C (comparados con los portadores del alelo A) fue significativo ( $F = 4.08$ ;  $gl = 1$ ;  $1,228$ ,  $p = 0.04$ ).

**Efecto de la edad, las diferencias en cuanto a las sedes, el tratamiento antidepresivo y los datos faltantes.** La edad, la sede del tratamiento y la terapia antidepresiva no estuvieron asociadas con los resultados referentes a la ingesta de alcohol e incluirlos en los modelos no alteró sustancialmente los hallazgos. Además, los análisis basados en la imputación múltiple de los datos faltantes produjeron hallazgos que fueron plenamente consistentes con los análisis primarios.

TABLA 2. Características Demográficas y Clínicas Basales por Genotipo (rs2832407) y Asignación al Tratamiento de los Pacientes Euro-Americanos ( $N = 122$ )

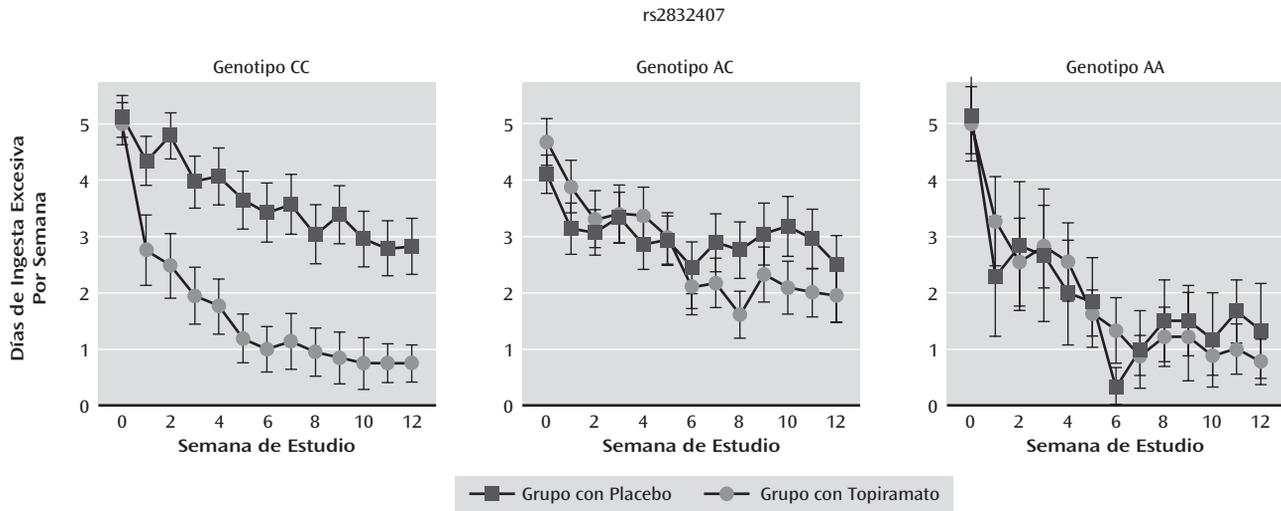
Característica	Genotipo CC (42%) <sup>a</sup>				Genotipo AC (43%) <sup>a</sup>				Genotipo AA (15%) <sup>a</sup>			
	Topiramato		Placebo		Topiramato		Placebo		Topiramato		Placebo	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Sexo (masculino)	21	71.4	30	46.7	24	66.7	29	62.1	11	54.5	7	85.7
Casado	21	66.7	30	66.7	24	66.7	29	62.1	11	63.6	7	85.7
Depresión mayor de toda la vida	21	23.8	30	36.7	24	20.8	29	24.1	11	27.3	7	28.6
		Media		DE		Media		DE		Media		DE
Edad (años) <sup>b</sup>		51.7		8.3		52.5		6.4		49.8		6.8
Educación (años)		15.7		2.4		15.0		2.2		15.9		1.9
Puntaje del Inventario de Depresión de Beck		7.4		5.1		6.8		5.1		5.1		3.9
Puntaje del Índice Abreviado de Problemas		14.5		8.0		15.4		6.5		14.5		9.9
Consumo en los 90 días previos al tratamiento <sup>c</sup>												
Porcentaje de días de abstinencia		0.12		0.14		0.07		0.11		0.13		0.17
Porcentaje de días de ingesta excesiva		0.70		0.25		0.72		0.27		0.66		0.28

<sup>a</sup> Las frecuencias de genotipo entre los euro-americanos fueron consistentes con las expectativas de equilibrio de Hardy-Weinberg ( $\chi^2 = 0.61$ ,  $gl = 2$ ,  $p = 0.74$ ).

<sup>b</sup> Hubo una significancia estadística para el efecto principal entre los grupos ( $p = 0.04$ ) (pacientes con topiramato: edad promedio = 50.7 años [DE = 7.3]; pacientes con placebo: edad promedio = 53.1 años [DE = 7.3]).

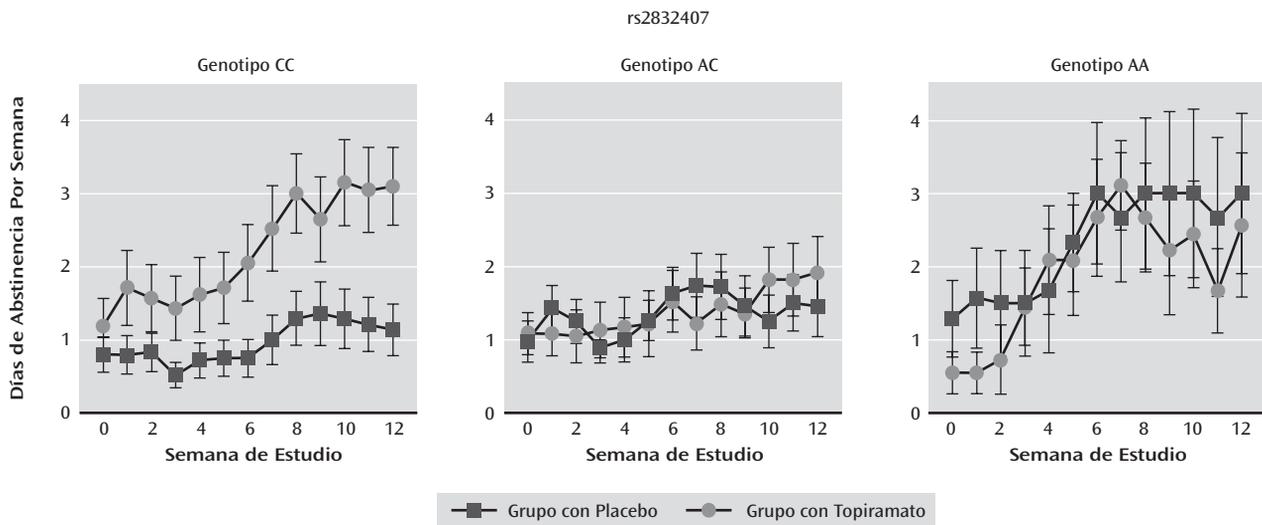
<sup>c</sup> Los datos representan la información anterior a la visita de escrutinio.

FIGURA 3. Media de los Días de Ingesta de Alcohol Excesiva Por Semana Por Grupo de Medicamento y Genotipo rs2832407<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Hubo una interacción significativa del grupo por genotipo y el medicamento ( $F = 5.50$ ;  $gl = 2$ ;  $1,227$ ;  $p = 0.004$ ). Se representa el error estándar de la media.

FIGURA 4. Media de los Días de Abstinencia Por Semana Por Grupo de Medicamento y Genotipo rs2832407<sup>a</sup>



<sup>a</sup> La interacción del grupo de medicamento y grupo por genotipo no fue estadísticamente significativa. Se representa el error estándar de la media.

**Efectos Adversos**

Los pacientes con topiramato reportaron significativamente más efectos adversos (media = 5.5 [DE = 3.1]) que los pacientes con placebo (media = 3.0 [DE=2.5];  $F = 29.0$ ,  $gl = 1$ , 135,  $p < 0.001$ ). Aunque aproximadamente dos tercios de los efectos adversos se calificaron como leves, los pacientes con topiramato reportaron más eventos moderados o graves (media = 1.8 [DE = 1.3]) que los pacientes con placebo (media = 0.4 [DE = 0.7]) ( $F = 62.2$ ,  $gl = 1$ ; 135,  $p < 0.001$ ). Los eventos adversos que ocurrieron en por lo menos el 10% de los participantes y el número de pacientes de cada grupo que padeció el evento se resumen en la Tabla S1 del suplemento de datos en línea. Una cantidad significativamente mayor de pacientes con topiramato reportó entumecimiento/hormigueo, cambio en el gusto, pérdida de apetito, pérdida de peso, dificultad para concentrarse y dificultad con la memoria; estos son todos eventos

adversos que se han asociado comúnmente con el tratamiento con topiramato (9,10).

**Discusión**

En este estudio, examinamos la eficacia de topiramato a una dosis máxima de 200 mg en pacientes cuya meta era reducir su ingesta, más que llegar a abstenerse del alcohol. Encontramos efectos significativamente mayores de topiramato que de placebo para reducir los días de ingesta excesiva e incrementar los días de abstinencia. Tanto la concentración de  $\gamma$ -glutamyl-transpeptidasa, una medición objetiva de la ingestión excesiva, y los puntajes del Índice Abreviado de Problemas, una medición de problemas vinculados con el alcohol, fueron consistentes con los datos sobre ingesta de

alcohol reportados por los propios pacientes. Esta evidencia de eficacia se compara favorablemente con los hallazgos de dos estudios previos que compararon 300 mg de topiramato con placebo para promover la abstinencia (9,10). Además, los hallazgos registrados en el presente estudio son consistentes con aquellos de un estudio de alcohólicos empedernidos que no buscaban tratamiento, en el cual tanto 200 mg como 300 mg de topiramato redujeron la frecuencia de ingestión excesiva más que placebo (11).

Cabe destacar que observamos que el rs2832407, un polimorfismo de nucleótido simple intrónico no codificador en el *GRIK1*, moderó los efectos de topiramato sobre los días de consumo excesivo. Aunque se observó un efecto farmacogenético similar respecto al número de días de abstinencia, no alcanzó significancia estadística. Una muestra más grande podría producir asimismo un efecto moderador significativo en este resultado. En un análisis previo de moderación por este PNS (19), los pacientes con el genotipo CC tuvieron concentraciones de topiramato en plasma menores y menos efectos adversos del medicamento que los portadores del alelo A. Nosotros no medimos las concentraciones de topiramato en plasma, pero no encontramos un efecto del rs2832407 sobre los eventos adversos producidos por topiramato (ver el suplemento de datos en línea).

Aunque se desconocen los efectos funcionales del rs2832407, el PNS se localiza a 802 pares base corriente arriba de un *GRIK1* transcrito antisentido que se traslapa con el exón 9. El análisis de los datos provenientes del Proyecto de los 1,000 genomas (30) muestra que se encuentra en un desequilibrio de vinculación casi completo ( $r^2 = 0.99$ ) con el rs363431, que mapea en el transcrito antisentido del *GRIK1*. Además, los datos del ENCODE muestran que el rs2832407, que es una sustitución C a A, yace dentro de una isla CpG (31). Así, un mecanismo posible del efecto observado de moderación del rs2832407 es que el polimorfismo, u otro polimorfismo del que esté vinculado con él, afecte el nivel de expresión del ARNm del *GRIK1*, reduciendo el número de receptores de cainato que contienen GluK1 y el efecto de topiramato.

La alta tasa de completación del tratamiento representó una fortaleza de este estudio. Por contraste con el estudio multicéntrico de Johnson *et al.* (10), en el cual una proporción significativamente mayor de pacientes medicados con topiramato que de aquellos tratados con placebo discontinuó el tratamiento prematuramente, nosotros no encontramos evidencia de una deserción diferencial. La reducción observada de los días de ingesta de alcohol excesiva, particularmente en pacientes con el genotipo CC en el rs2832407, a menos, en promedio, de un día de consumo excesivo por semana es clínicamente importante, puesto que la frecuencia de ingesta excesiva está correlacionada con una variedad de consecuencias negativas que tienen que ver con el alcohol (32-34). Además de requerirse la replicación en una muestra más grande, los efectos de topiramato y los efectos moderadores del rs2832407 requieren de una evaluación en poblaciones distintas a la euro-americana. Juntos, estos esfuerzos ayudarán a personalizar el tratamiento farmacológico de la ingesta de alcohol excesiva.

El Dr. Kranzler ha fungido como asesor o miembro del comité consultivo de Alkermes, Lilly, Lundbeck, Pfizer y Roche; también es miembro de la American Society of Clinical Psychopharmacology's Alcohol Clinical Trials Initiative, que está patrocinada por Abbott, Lilly, Lundbeck y Pfizer. El Dr. Oncken ha recibido suministros para un estudio de Pfizer destinados a un ensayo sobre la cesación del tabaquismo. Los demás autores no reportan relaciones financieras con intereses comerciales.

Apoyado por las subvenciones P60 AA03510 y K24 AA13736 de los National Institutes of Health, del National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, y del VISN 4 Mental Illness Research, Education, y el Clinical Center del U.S. Department of Veterans Affairs.

Número de registro en los ClinicalTrials.gov, NCT00626925 (www.clinicaltrials.gov).

## Referencias

1. SAMHSA: National Survey on Drug Use and Health. Washington, DC, US Department of Health and Human Services, 2013. <http://www.oas.samhsa.gov/nsduhLatest.htm>
2. Kranzler HR, Babor TF, Lauerman RJ: Problems associated with average alcohol consumption and frequency of intoxication in a medical population. *Alcohol Clin Exp Res* 1990; 14:119-126
3. Cohen E, Feinn R, Arias A, Kranzler HR: Alcohol treatment utilization: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Drug Alcohol Depend* 2007; 86:214-221
4. Kranzler HR, Armeli S, Tennen H, Blomqvist O, Oncken C, Petry N, Feinn R: Targeted naltrexone for early problem drinkers. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23:294-304
5. Kranzler HR, Tennen H, Armeli S, Chan G, Covault J, Arias AJ, Oncken C: Targeted naltrexone for problem drinkers. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29:350-357
6. Mann K, Bladström A, Torup L, Gual A, van den Brink W: Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. *Biol Psychiatry* 2013; 73:706-713
7. van den Brink W, Sorensen P, Torup L, Mann K, Gaul A: Longterm efficacy, tolerability, and safety of nalmefene as-needed in alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Alcohol Clin Exp Res* 2012; 36:247A
8. Gual A, He Y, Torup L, van den Brink W, Mann K; ESENSE 2 Study Group: A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23:1432-1442
9. Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, DiClemente CC, Roache JD, Lawson K, Javors MA, Ma JZ: Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1677-1685
10. Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K, McKay A, Ait-Daoud N, Anton RF, Ciraulo DA, Kranzler HR, Mann K, O'Malley SS, Swift RM; Topiramate for Alcoholism Advisory Board; Topiramate for Alcoholism Study Group: Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298:1641-1651
11. Miranda R Jr, MacKillop J, Monti PM, Rohsenow DJ, Tidey J, Gwaltney C, Swift R, Ray L, McGeary J: Effects of topiramate on urge to drink and the subjective effects of alcohol: a preliminary laboratory study. *Alcohol Clin Exp Res* 2008; 32:489-497
12. White HS, Brown SD, Woodhead JH, Skeen GA, Wolf HH: Topiramate modulates GABA-evoked currents in murine cortical neurons by a nonbenzodiazepine mechanism. *Epilepsia* 2000; 41(suppl 1):S17-S20
13. Skradski S, White HS: Topiramate blocks kainate-evoked cobalt influx into cultured neurons. *Epilepsia* 2000; 41(suppl 1):S45-S47
14. Gibbs JW 3rd, Sombati S, DeLorenzo RJ, Coulter DA: Cellular actions of topiramate: blockade of kainate-evoked inward currents in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia* 2000; 41(suppl 1):S10-S16
15. Gryder DS, Rogawski MA: Selective antagonism of GluR5 kainate-receptor-mediated synaptic currents by topiramate in rat basolateral amygdala neurons. *J Neurosci* 2003; 23:7069-7074
16. Kaminski RM, Banerjee M, Rogawski MA: Topiramate selectively protects against seizures induced by ATPA, a GluR5 kainate receptor agonist. *Neuropharmacology* 2004; 46:1097-1104
17. McDonald R, Rogawski M: Cellular effects of antiepileptic drugs, in *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*, 2nd ed. Edited by Engel J Jr, Pedley TA. Philadelphia, Lippincott, Williams, and Wilkins, 2006, pp 1433-1446
18. Kranzler HR, Gelernter J, Anton RF, Arias AJ, Herman A, Zhao H, Burian L, Covault J: Association of markers in the 3' region of the GluR5 kainate receptor subunit gene to alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2009; 33:925-930
19. Ray LA, Miranda R Jr, MacKillop J, McGeary J, Tidey JW, Rohsenow DJ, Gwaltney C, Swift RW, Monti PM: A preliminary pharmacogenetic investigation of adverse events from topiramate in heavy drinkers. *Exp Clin Psychopharmacol* 2009; 17:122-129
20. Pettinati H, Weiss R, Miller W, Donovan D, Ernst D, Rounsaville B: COMBINE Monograph Series, vol 2: Medical Management Treatment Manual: A Clinical Research Guide for Medically Trained Clinicians Providing Pharmacotherapy as

Recibido el 2 de agosto de 2013; revisión recibida el 8 de octubre de 2013; aceptado el 25 de noviembre de 2013 (doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13081014). Del Department of Psychiatry, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia; VISN 4 Mental Illness, Research, Education, and Clinical Center, Philadelphia Veterans Administration Medical Center, Philadelphia; el Alcohol Research Center, Department of Psychiatry, University of Connecticut School of Medicine, Farmington, Connecticut; la Frank Netter School of Medicine, Quinnipiac University, Hamden, Connecticut; el Department of Psychology, Fairleigh Dickinson University, Teaneck, Nueva Jersey; el Department of Community Medicine and Healthcare, University of Connecticut School of Medicine, Farmington, Connecticut; el Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut; el VA Connecticut Healthcare System, West Haven, Connecticut; y el Department of Medicine, University of Connecticut School of Medicine, Farmington, Connecticut. Dirigir la correspondencia al Dr. Kranzler (kranzler@mail.med.upenn.edu).

- Part of the Treatment for Alcohol Dependence (Publication number, NIH 04-5289). Bethesda, Md, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 2004
21. WHO Brief Intervention Study Group: A cross-national trial of brief interventions with heavy drinkers. *Am J Public Health* 1996; 86:948-955
  22. Sanchez-Craig M, Wilkinson DA, Davila R: Empirically based guidelines for moderate drinking: 1-year results from three studies with problem drinkers. *Am J Public Health* 1995; 85:823-828
  23. First M, Spitzer R, Gibbon M, Williams J: Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition with Psychotic Screen (SCID-I/P W/PSY Screen). New York, New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research, 2001
  24. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 1994
  25. Sobell L, Sobell M: Timeline follow-back: a technique for assessing self-reported alcohol consumption, in *Measuring Alcohol Consumption*. Edited by Allen J. New York, Humana Press, 1992, pp 41-65
  26. Miller W, Tonigan J: The Drinker Inventory of Consequences (DriInC), NIAAA Project MATCH Monograph Series, vol 4. Bethesda, Md, National Institutes of Health, 1995, pp 95-3911
  27. Feinn R, Tennen H, Kranzler HR: Psychometric properties of the Short Index of Problems as a measure of recent alcohol-related problems. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27:1436-1441
  28. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J: An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4:561-571
  29. Falk D, Wang XQ, Liu L, Fertig J, Mattson M, Ryan M, Johnson B, Stout R, Litten RZ: Percentage of subjects with no heavy drinking days: evaluation as an efficacy endpoint for alcohol clinical trials. *Alcohol Clin Exp Res* 2010; 34:2022-2034
  30. 1,000 Genomes Project Consortium, Abecasis GR, Auton A, Brooks LD, DePristo MA, Durbin RM, Handsaker RE, Kang HM, Marth GT, McVean GA: An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature* 2012; 491:56-65
  31. Raney BJ, Cline MS, Rosenbloom KR, Dreszer TR, Learned K, Barber GP, Meyer LR, Sloan CA, Malladi VS, Roskin KM, Suh BB, Hinrichs AS, Clawson H, Zweig AS, Kirkup V, Fujita PA, Rhead B, Smith KE, Pohl A, Kuhn RM, Karolchik D, Haussler D, Kent WJ: ENCODE whole-genome data in the UCSC genome browser (2011 update). *Nucleic Acids Res* 2011; 39:D871-D875
  32. Breslow RA, Graubard BI: Prospective study of alcohol consumption in the United States: quantity, frequency, and causespecific mortality. *Alcohol Clin Exp Res* 2008; 32:513-521
  33. Dawson DA, Li TK, Grant BF: A prospective study of risk drinking: at risk for what? *Drug Alcohol Depend* 2008; 95:62-72
  34. Jackson KM: Heavy episodic drinking: determining the predictive utility of five or more drinks. *Psychol Addict Behav* 2008; 22:68-77

### Guía Clínica: Estudio Genético Muestra Reducción de Ingesta de Alcohol con Topiramato

Los alcohólicos empedernidos que quieren reducir, pero no descontinuar, el consumo de alcohol podrían encontrar que esto es posible tomando topiramato. El estudio por Kranzler *et al.* demostró mejores resultados con topiramato que con placebo como un complemento a la asesoría. La diferencia ocurrió sólo en pacientes con una variación específica en un gen implicado en la neurotransmisión del glutamato, pero la diferencia confirma el efecto de topiramato. Para los pacientes con el genotipo CC del polimorfismo *GRIK1*, el número de días de consumo excesivo disminuyó a menos de uno por semana cuando se añadió topiramato a la asesoría, en comparación con casi tres por semana sin topiramato. En su editorial, Batki y Pennington (p. 391) citan este hallazgo como evidencia de que los clínicos deberían expandir la farmacoterapia para los trastornos de uso del alcohol y considerar la reducción de la bebida, no sólo la abstinencia, como una meta.

# RIVOTRIL®

Clonazepam  
Reg. Num. 81988 SSA y 82115 SSA



## EL ANSIOLÍTICO QUE **NO** GENERA ANSIEDAD

24 hrs

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. A partir 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.

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 CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS 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 bacteriano 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 detenerada 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 diarias 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