

Medición de la disfunción cognitiva en el trastorno depresivo mayor: actualización sobre escalas, resultados y tratamientos

Esta actividad educativa cuenta con el apoyo económico de una beca educativa independiente de Lundbeck Inc.



www.medscape.org/collection/mdd07

Esta actividad formativa va dirigida a un público internacional de profesionales de salud de fuera de EE. UU., en particular a psiquiatras, médicos de atención primaria y neurólogos que traten a pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM).

El objetivo de esta actividad es: abordar algunas de las escalas y pruebas neuropsicológicas que se utilizan para medir la depresión y la función cognitiva en pacientes con TDM y su relevancia a la hora de interpretar los resultados de los pacientes y los datos clínicos de los tratamientos.

Tras completar esta actividad, los participantes serán capaces de:

- Identificar las escalas de medición de la función cognitiva para pacientes con trastorno depresivo mayor.
- Abordar el uso potencial de estas escalas para medir los síntomas y resultados de los pacientes en la práctica clínica habitual.
- Reconocer la importancia de las escalas de medición a la hora de determinar la respuesta al tratamiento en los ensayos clínicos.

Instructores y declaraciones de conflicto de intereses

WebMD Global exige que todas las personas que tengan control sobre el contenido de una de sus actividades educativas declaren cualquier relación económica relevante que se haya producido en los últimos 12 meses y que pudiera crear un conflicto de intereses.

Moderador:

John Harrison, científico y psicólogo colegiado: profesor honorario del departamento de Medicina del Imperial College de Londres (Reino Unido)

Declaración de conflicto de intereses: John Harrison, científico y psicólogo colegiado ha declarado las siguientes relaciones económicas relevantes:

Trabajó como asesor o consultor para: AbbVie Inc.; Amgen Inc.; Anavex Life Sciences Corp.; AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Avraham Pharmaceuticals; AXON; Biogen Idec Inc.; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; Bracket Global; Catenion; CRF Health; Dendron UK; Eisai Co., Ltd; Eli Lilly and Company; EnVivo Pharmaceuticals; Enzymotec Ltd.; ePharmaSolutions; Heptares; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.; Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.; Lundbeck, Inc.; MedAvante; Mind Agilis; MyCognition; Neurocog; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Nutricia; Orion Corporation; Pfizer Inc.; Prana Biotechnology; Pricerspective; ProPhase; ProStrakan, Inc.; Reviva Pharmaceuticals Inc; Roche; SERVIER; Shire; Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.; TCG; TransTech Pharma; UCB Pharma, Inc.; Velacor

Actuó como conferenciante o miembro de una agencia de conferenciantes para: Lundbeck, Inc.

Posee acciones, opciones de compra de acciones u obligaciones de: Neurotrack

Trabajó con interés comercial para: Metis Cognition Ltd; recibió regalías de: Oxford University Press & Blackwell Publishers

Expertos

Dr. Larry Culpepper, MPH: profesor de Medicina Familiar en la Facultad de Medicina de la Universidad de Boston y médico del Boston Medical Center de Boston (Massachusetts, Estados Unidos)

El Dr. Larry Culpepper, MPH, ha declarado las siguientes relaciones económicas relevantes:

Trabajó como asesor o consultor para: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Forest Laboratories, Inc.; H. Lundbeck A/S; Merck & Co., Inc.; Shire; Takeda Pharmaceuticals Inc.; Elsevier B.V.

Posee acciones, opciones de compra de acciones u obligaciones de: M3 (My Mood Monitor)

Recibió regalías de: UpToDate, Inc.; Oxford University Press

Recibió pagos por trabajar como editor jefe de The Primary Care Companion for CNS Disorders

Guy M. Goodwin, miembro honorífico de la Academia de Ciencias Médicas de Reino Unido: profesor de Psiquiatría del Departamento de Psiquiatría (W. A. Handley) de la Universidad de Oxford (Oxford, Reino Unido)

Declaración de conflicto de intereses: Guy M. Goodwin, miembro honorífico de la Academia de Ciencias Médicas de Reino Unido ha declarado las siguientes relaciones económicas relevantes:

Trabajó como asesor o consultor para: Lundbeck, Inc.; Merck Sharp & Dohme Corp.; Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.; SERVIER; Sunovion Pharmaceuticals Inc.; Teva Neuroscience, Inc.

Actuó como conferenciante o miembro de una agencia de conferenciantes para: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Eli Lilly and Company; GlaxoSmithKline; Lundbeck, Inc.; Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.; SERVIER

Recibió becas de investigación clínica de: SERVIER

Posee acciones, opciones de compra de acciones u obligaciones de: P1vital

Dr. Raymond W. Lam : profesor y director asociado de investigación del departamento de Psiquiatría de la Universidad de Columbia Británica; director del Centro de Trastornos del Estado de Ánimo del Hospital UBC de la Vancouver Coastal Health; director ejecutivo de la Red Canadiense para el Tratamiento de los Trastornos del Ánimo y la Ansiedad (CANMAT), Vancouver (Columbia Británica, Canadá)

Declaración de conflicto de intereses: el Dr. Raymond W. Lam ha declarado las siguientes relaciones económicas relevantes:

Trabajó como asesor o consultor para: Bristol-Myers Squibb Company; Eli Lilly and Company; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.; Lundbeck, Inc.; Mochida; Pfizer Inc.; Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.

Actuó como conferenciante o miembro de una agencia de conferenciantes para: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Lundbeck, Inc.; Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.; SERVIER

Recibió becas de investigación clínica de: Bristol-Myers Squibb Company; Lundbeck, Inc.; Pfizer Inc.; St. Jude Medical

Recibió regalías de: Cambridge University Press, Oxford University Press, Informa Press

Editor

Leanne Fairley, BJ Hon, directora científica de WebMD Global, LLC

Declaración de conflicto de intereses: Leanne Fairley, periodista, ha declarado que no tiene ninguna relación económica relevante.

Revisor de contenido

Dr. Nafeez Zawahir, director clínico de CME

Declaración de conflicto de intereses: El Dr. Nafeez Zawahir ha declarado que no tiene ninguna relación económica relevante.



MEDICIÓN DE LA DISFUNCIÓN COGNITIVA EN EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR: ACTUALIZACIÓN SOBRE ESCALAS, RESULTADOS Y TRATAMIENTOS

Moderador:

John Harrison, científico y psicólogo colegiado

Profesor honorario

Departamento de Medicina

Imperial College London

Londres, Reino Unido

John Harrison, científico y psicólogo colegiado: Hola. Soy John Harrison, profesor honorario del departamento de Medicina del Imperial College de Londres. Me gustaría darles la bienvenida a este programa, llamado "Medición de la disfunción cognitiva en el trastorno depresivo mayor: actualización sobre escalas, resultados y tratamientos". En nuestro grupo de expertos de hoy están representadas varias disciplinas. Contamos con un psicólogo, dos psiquiatras y un médico de atención primaria.



Instructores

Guy M. Goodwin, miembro honorífico de la Academia de Ciencias Médicas de Reino Unido

Profesor de Psiquiatría (W. A. Handley)
Departamento de Psiquiatría
Universidad de Oxford
Oxford, Reino Unido

Dr. Larry Culpepper, MPH

Profesor de Medicina Familiar
Facultad de Medicina de la Universidad de Boston
Médico
Boston Medical Center
Boston, EE. UU.

Dr. Raymond W. Lam, miembro honorífico del Real Colegio de Médicos de Canadá

Profesor y director asociado de investigación del departamento de Psiquiatría de la Universidad de Columbia Británica;
director del Centro de Trastornos del Estado de Ánimo del Hospital UBC de la Vancouver Coastal Health; director ejecutivo de la Red Canadiense para el Tratamiento de los Trastornos del Ánimo y la Ansiedad (CANMAT)
Vancouver, Canadá

Es para mí un honor compartir mesa con Guy Goodwin, del departamento de Psiquiatría de la Universidad de Oxford (Reino Unido); Raymond Lam, profesor y director asociado de investigación del departamento de Psiquiatría de la Universidad de Columbia Británica, en Vancouver (Canadá); y Larry Culpepper, profesor de Medicina Familiar en la Facultad de Medicina de la Universidad de Boston y médico en el Boston Medical Center, en Estados Unidos.

Perspectiva general del programa

- Abordar algunas de las escalas y pruebas neuropsicológicas que se utilizan para medir la depresión y la función cognitiva en pacientes con TDM
- Determinar la relevancia de tales escalas y pruebas a la hora de interpretar los resultados de los pacientes y los datos clínicos de los tratamientos

Como parte de este programa, veremos algunas de las escalas y pruebas neuropsicológicas que se utilizan para medir la depresión y la función cognitiva en pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) y su relevancia a la hora de interpretar los resultados de los pacientes y los datos clínicos de los tratamientos.

Educational Impact Challenge

Evalúa tus conocimientos clínicos en este momento completando esta breve encuesta. Al finalizar, podrás volver a responder las preguntas para ver qué has aprendido. También podrás comparar tus respuestas con las de tus compañeros.

Disfunción cognitiva en el TDM: síntomas y resultados funcionales

¿Qué debemos medir y por qué?

- Los pacientes refieren depresión, no problemas de la función cognitiva
- Los médicos debemos hacer preguntas sobre el estado de ánimo, la concentración, los patrones de sueño, los hábitos alimenticios, etc. para identificar el TDM
- Los médicos debemos tener en cuenta el deterioro funcional que los pacientes podrían experimentar en su día a día, como la incapacidad para ir a trabajar
- Los médicos podemos indagar directamente sobre la función cognitiva del paciente y sobre su capacidad para concentrarse, mantener la atención y utilizar la capacidad de ejecución

Dr. Harrison: Comencemos el debate relativo a los síntomas principales y resultados funcionales que nos indican la disfunción cognitiva en el TDM. Dicho de otra forma, ¿qué queremos medir y por qué? ¿Prof. Goodwin?

Guy M. Goodwin, miembro honorífico de la Academia de Ciencias Médicas de Reino Unido: Los pacientes que van a ver al médico, a ver al psiquiatra, se quejan de que tienen depresión. Usualmente, no se quejan de que tienen disfunción cognitiva como tal. De hecho, suelen quejarse de distintas cosas que debemos utilizar como indicadores de lo que realmente subyace tras este problema. Es posible que digan directamente que están deprimidos, que no pueden ir a trabajar, que tienen problemas sentimentales y que están muy irritables. En tal caso, debemos escuchar a nuestro paciente y determinar qué le ocurre haciéndole preguntas directas sobre su estado de ánimo, concentración, patrones de sueño y comida entre otras tantas cosas que nos permitirán unir las piezas necesarias para determinar que se trata de una depresión mayor.

Cuando unamos dichas piezas, debemos tener en cuenta el deterioro funcional que haya tenido lugar como consecuencia de la depresión. Para muchos de nosotros, ese distintivo es clave a la hora de diagnosticar un episodio depresivo importante. No es preocupante que los pacientes hayan experimentado una serie de síntomas o sesgo cognitivo concreto. No obstante, que estos interfieran en su modo de vida comienza a preocupar bastante. Que no puedan ir a trabajar es muy preocupante.

Por fin sabemos que una de las formas de determinar y comprender la relación existente entre un episodio de depresión mayor y la imposibilidad de ir a trabajar y llevar a cabo actividades cotidianas es indagar directamente sobre la función cognitiva. Podemos indagar sobre la capacidad del paciente para concentrarse, para mantener la atención y para ordenar tareas según las haga con normalidad, basándonos en su voluntad y capacidad de ejecución. Estos son los aspectos que debemos tratar de identificar cuando evaluamos a un paciente con un episodio de este tipo.

Dr. Harrison: Gracias por la intervención; ha sido muy útil. Larry, ¿se corresponde todo esto con tu experiencia?

Disfunción cognitiva en el TDM: cómo reconocerlo en la atención primaria

- Utilizando cuestionarios sencillos, como el PHQ-9, que puede indicar algún aspecto cognitivo de la depresión
- Evaluando la función cognitiva actual del paciente
- Recordando los antecedentes de disfunción del paciente en otros episodios depresivos para identificar un posible patrón de la capacidad funcional

Dr. Larry Culpepper, MPH: Así es. No obstante, me gustaría añadir que, en el entorno de la atención primaria, pudiéramos utilizar un cuestionario que nos alerta de que realmente existe un problema. Aparte de eso, coincido en todo. Para mí, la función cognitiva es esencial para saber si debo darle mayor seguimiento o no a un caso. También es clave el modo en el que la historia refleja su función cognitiva. Sin duda, seguiría más de cerca a un paciente que pierda el trabajo casi cada vez que tiene un episodio depresivo.

Dr. Harrison: Gracias. Ray, ¿alguna reflexión o comentario?

Dr. Raymond W. Lam, miembro honorífico del Real Colegio de Médicos de Canadá: Para mí, está muy claro que los síntomas no lo son todo. Son lo que medimos cuando hablamos sobre una depresión, pero también es importante vincular dichos síntomas a la función cognitiva.

Dr. Harrison: Supongo que en el centro de todo esto están los tipos de escalas y pruebas que solemos utilizar. Ray, creo que tienes mucha experiencia de primera mano al respecto. ¿Qué comentarios o ideas podrías aportar?

Evaluación de la disfunción cognitiva mediante escalas de evaluación de la depresión

Escalas de valoración administradas por médicos

HAM-D	MADRS
<ul style="list-style-type: none"> Enlentecimiento (lentitud a la hora de pensar y hablar, deterioro de la capacidad de concentración, disminución de la actividad motora) 	<ul style="list-style-type: none"> Dificultad para concentrarse y contener pensamientos, lo que reduce la capacidad para leer o mantener una conversación

Cuestionarios de valoración autoadministrados por el paciente

Inventario de Depresión de Beck	Cuestionario sobre la Salud del Paciente
<ul style="list-style-type: none"> "Me cuesta mucho más tomar decisiones de lo que me solía costar". 	<ul style="list-style-type: none"> Dificultad para concentrarse en cosas, como leer el periódico o ver la televisión

Dr. Lam: Normalmente medimos la gravedad y los resultados de la depresión basándonos en ciertas escalas de valoración. Contamos con numerosas escalas de valoración para médicos, como la Escala de Hamilton para la Evaluación de la Depresión (HAM-D) o la Escala de Montgomery-Åsberg para la Evaluación de la Depresión (MADRS). También disponemos de cuestionarios de evaluación para pacientes, como el Inventario de Depresión de Beck (BDI) o el Cuestionario sobre la Salud del Paciente (PHQ-9), que es al que se refería Larry. Estos miden, por lo general, los síntomas de la depresión; el problema es que sólo incluyen una pregunta relativa a la función cognitiva. Dicha pregunta no refleja, en su totalidad, los distintos campos cognitivos que se han deteriorado en los pacientes con depresión.

Dr. Harrison: Gracias. Ray, ¿te gustaría añadir algo interesante en cuanto al contenido de dichas escalas?

Dr. Lam: En mi opinión, es importante medir la función cognitiva con algo más de sensibilidad y siempre hay formas de hacerlo al evaluar la disfunción cognitiva en sí.

Pruebas habituales de diagnóstico inmediato del deterioro cognitivo

Mini-Examen del Estado Mental ^[a] Evaluación Cognitiva Montreal ^[b]

Orientación

¿Sabe dónde está?

¿Qué día es hoy?

Referencias

Repetir el nombre de tres objetos

Atención y cálculo

Cálculos matemáticos

Memoria

Recordar el nombre de tres objetos

Idioma

El paciente deberá mencionar el nombre de un bolígrafo y un reloj cuando se les enseñe

Elaboración

El paciente copia dos pentágonos entrelazados

Visuoespacial/de ejecución

Unir números y letras

Nombrar

Tres animales en concreto

Memoria

Repetir una lista de palabras en voz alta

Atención

Leer números y letras

Idioma

Repetir frases

Abstracción

Similaridades

Memoria a largo plazo

Recordar palabras sin dar pistas

Orientación

Fecha, lugar, ciudad

- a. Folstein, M.F. et al. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-198.
- b. Nasreddine Z. www.mocatest.org

Muchos médicos conocen las pruebas de diagnóstico inmediato de la función cognitiva, como el Mini-Examen del Estado Mental (MMSE) o la Evaluación Cognitiva Montreal (MoCA). Estas pruebas se diseñaron para diagnosticar la demencia y no son lo suficientemente sensibles como para utilizarse con las deficiencias cognitivas leves que presentan las personas con depresión.

Dr. Harrison: Gracias por la intervención; ha sido muy útil. En mi opinión, el concepto más extendido es que el método de referencia para evaluar la función cognitiva es la evaluación neuropsicológica tradicional, que suele ser muy tediosa y especializada. Además, creo que se trata de un recurso poco frecuente para el personal de salud. ¿Cuál es la aplicabilidad real de las medidas de la función cognitiva con las que contamos en la actualidad?

Prueba de Sustitución de Símbolos y Números (DSST)

1	2	3	4	5	6	7	8	9											
			L	U	○	Λ													
2	1	3	7	2	4	8	2	1	3	2	2	4	2	3	5	2	3	1	4

- Diseñada para evaluar la atención, la velocidad psicomotora y la función ejecutiva^[a]
- Los pacientes deben rellenar el mayor número posible de cuadrados, sin saltarse ninguno, en 90 segundos^[b]
- La prueba original contiene 100 cuadrados

a. Wechsler, D. The Psychological Corporation, 1981.

b. Taylor, M.A. The Fundamentals of Clinical Neuropsychiatry. Oxford University Press, 1999

Dr. Lam: Tienes razón, John. Disponemos de numerosas pruebas neuropsicológicas que pueden medir con gran precisión los distintos campos a los que puede afectar la función cognitiva. Como ejemplo de dichas pruebas neuropsicológicas, cabe destacar la Prueba de Sustitución de Símbolos y Números (DSST). Esta es, sin duda, una de las pruebas neuropsicológicas más sencillas, dado que es muy directa. Para ella, contamos con una serie de números (del 1 al 9) y con una serie de símbolos; al paciente se le dan los números y se le pide que los empareje con el símbolo correspondiente. El número de emparejamientos correctos en un período de tiempo determinado, 90 segundos por ejemplo, refleja el estado de la función cognitiva. Se trata de una prueba muy sensible de medición de la atención, de la velocidad psicomotora y del funcionamiento ejecutivo. Esta prueba detecta rápidamente la depresión, ya que los pacientes con depresión obtienen resultados mucho peores que los pacientes sanos. No obstante, el problema reside en saber la eficacia con la que la prueba refleja el funcionamiento en el día a día. Este es el problema real de las pruebas neuropsicológicas, además de que, como ya se ha dicho, no están disponibles para el personal de salud en general.

Dr. Harrison: ¿Tendemos a confiar más en las medidas de autoinforme? Ese es el criterio que solemos utilizar para evaluar a nuestros pacientes en la práctica.

Medidas de autoinforme sobre la función cognitiva con validación psicométrica para la depresión

Escala	Número de preguntas	Muestra de validación	Notas
a. Inventario de quejas cognitivas de BC	6	TDM = 62 Sanos = 112	• Dos factores: función cognitiva y expresión oral
b. Cuestionario de la función física y cognitiva	7	TDM = 150 TDM = 50 GAD = 381	• Incluye preguntas sobre motivación, preocupación y energía
c. Cuestionario de deficiencias percibidas: depresión	20 [5]	TDM = 400 Sanos = 400	• Adaptado de una escala utilizada para la esclerosis múltiple

a. Iverson, G.L. *et al. Ann Clin Psychiatry*. 2013;25(2):135-140.

b. Fava, M. *et al. Psychother Psychosom*. 2009;78(2):91-97

c. Lam, R.W. *et al. ISPOR 2013*, resumen QL4.

Dr. Lam: Sí, las medidas de autoinforme también son bastante útiles. En esta diapositiva, se muestran algunos ejemplos de cuestionarios de evaluación de la función cognitiva para el paciente, que se han validado, desde el punto de vista de la psicometría, para las personas con depresión.

Cuestionario de deficiencias percibidas - Versión con cinco preguntas (PDQ-5)

Las siguientes preguntas reflejan los problemas de memoria, atención y concentración que los pacientes podrían experimentar. Seleccione la mejor respuesta en función de lo que haya hecho en los últimos siete días.

¿Con qué frecuencia...

- ...tiene dificultades para organizarse?
- ...tiene dificultades para concentrarse en lo que está leyendo?
- ...se olvida de la fecha hasta que la consulta?
- ...se olvida de lo que ha hablado por teléfono?
- ...tiene la sensación de que se ha quedado totalmente en blanco?

Las respuestas pueden ser: nunca (0), pocas veces (1), a veces (2), a menudo (3) y muy a menudo (4)

Fehnel, S.E. *et al.* *CNS Spectr.* 2013. [Pub. electrónica previa a la impresión]

A modo de ejemplo, mencionaré el Cuestionario de Deficiencias Percibidas (PDQ), del que existe una versión con 5 preguntas y que es muy directo. Los pacientes sólo tardan un par de minutos en hacerlo. Cuanto mayor sea la puntuación, mayor será el número de quejas cognitivas del paciente.

Para los centros de salud más concurridos, lo más sencillo es integrar estos tipos de medidas de autoinforme. Sin embargo, la desventaja es que, lamentablemente, los informes subjetivos de problemas cognitivos no suelen estar bien correlacionados con las pruebas neuropsicológicas objetivas. Estos parecen medir aspectos distintos de la función cognitiva.

Resumen de las escalas y pruebas neuropsicológicas

- Los pacientes con depresión suelen presentar quejas y deficiencias cognitivas
- Las deficiencias cognitivas suelen deteriorar las habilidades sociales y laborales
- Las medidas de autoinforme son más útiles que las pruebas neuropsicológicas en el entorno clínico
- Las herramientas de autoinforme validadas son útiles a la hora de detectar y monitorizar los síntomas

Dr. Harrison: Muchas gracias. Para resumir lo que se ha comentado hasta el momento, podemos decir que hay quejas cognitivas y deficiencias cognitivas y que todas ellas son muy comunes en los casos de depresión. Las deficiencias cognitivas probablemente deteriorarán las habilidades sociales y laborales de los pacientes, por lo que son de relevancia clínica clara para estos. Las medidas de autoinforme suelen ser más abordables, ya que se puede pasar más tiempo con el paciente. Ray, has resumido muy claramente las herramientas de autoinforme validadas. Ese va a ser el contexto del próximo debate.

Hemos tenido la oportunidad de considerar el tipo de escalas y medidas que utilizaríamos normalmente para identificar la función cognitiva. La siguiente porción de la pregunta es si podemos utilizarlas o no en el contexto de la investigación de los efectos del tratamiento. Guy, ¿te gustaría comentar algo al respecto?

Escalas para la evaluación de la depresión habituales en los ensayos clínicos

HAM-D (17 preguntas)	MADRS (10 preguntas)
Estado de ánimo depresivo	Tristeza aparente
Sentimiento de culpa	Tristeza referida
Suicidio	Pensamientos pesimistas
Conciencia	Tendencias suicidas
Nerviosismo	
Ansiedad (psicológica)	Tensión interna
Ansiedad (somática)	
Insomnio: temprano, a media noche, tarde (3 preguntas)	Pocas horas de sueño
Síntomas somáticos (generales)	
Síntomas somáticos (gastrointestinales)	
Síntomas genitales	Inapetencia
Hipocondría	
Pérdida de peso	
	Dificultad para concentrarse
Enlentecimiento psicomotor	Astenia
Trabajo y actividades	Incapacidad para sentir

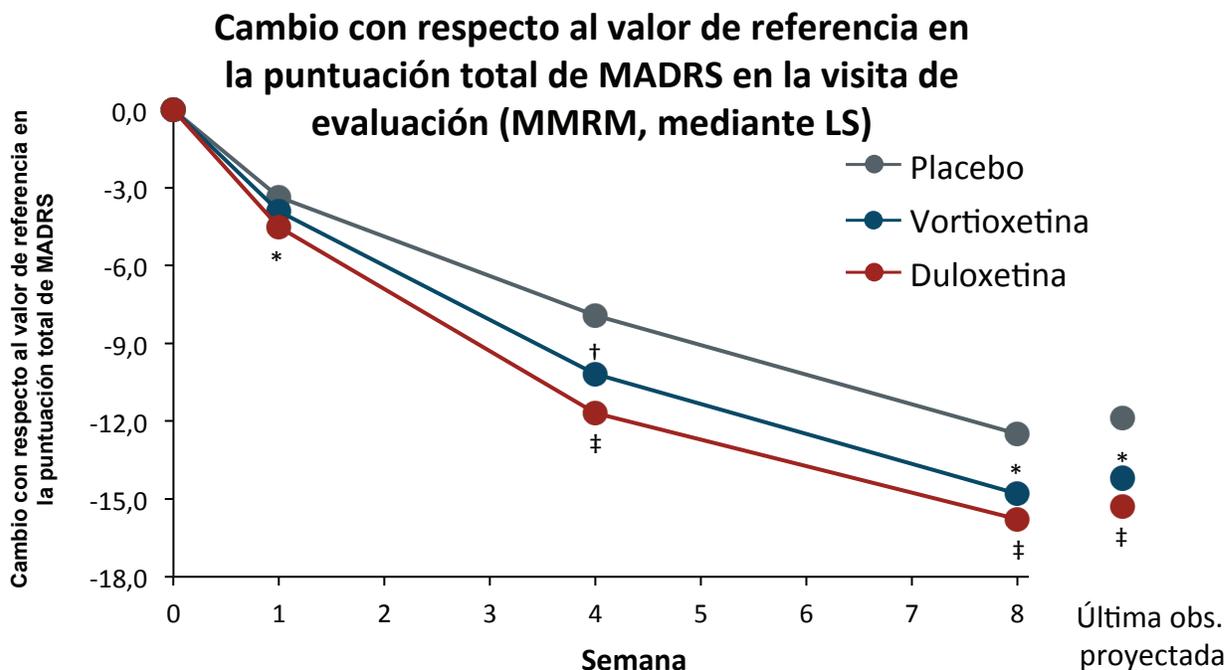
Cusin, C. *et al.* En: Baer, L. *et al.*, ed. *Handbook of Clinical Rating Scales and Assessment in Psychiatry and Mental Health, Current Clinical Psychiatry*. New York: Humana Press; 2009.

Dr. Goodwin: El entorno más habitual en el que se utilizan estos tipos de escalas en numerosos pacientes es el de los ensayos clínicos. Una de las escalas que más se utiliza es la Escala de Hamilton para la Evaluación de la Depresión, de la que muchos habrán oído hablar. La escala HAM-D trata de cubrir todos los síntomas que podría presentar un paciente con depresión. Esto incluiría todos los aspectos que ya se han expuesto, pero se añadirían las tendencias suicidas y otras variables de importancia en la evaluación clínica de un paciente.

La escala HAM-D suele utilizarse para medir los cambios registrados en los resultados tras un período de tiempo limitado en los ensayos clínicos. A veces, suele preferirse la escala MADRS, ya que, con diez preguntas, es ligeramente menos extensa. Además, se diseñó para ser más sensible a los cambios. La escala MADRS se elaboró tomando como base la escala HAM-D, pero incluyó diez preguntas que son más sensibles al cambio en el contexto de los ensayos clínicos. Para algunos, la escala MADRS es una prueba más sensible y perceptible de los efectos del tratamiento.

Por otro lado, podemos utilizar las evaluaciones subjetivas, como el PDQ. Más recientemente, se ha comenzado a incluir medidas objetivas del rendimiento, en particular en la DSST, de la que Ray nos ha hablado.

Puntuación total en MADRS como medida de la eficiencia de los antidepresivos



* $P < 0.05$; † $P < 0,01$; ‡ $P < 0.001$ frente a placebo
(valores nominales de P , no ajustados para comparaciones múltiples)

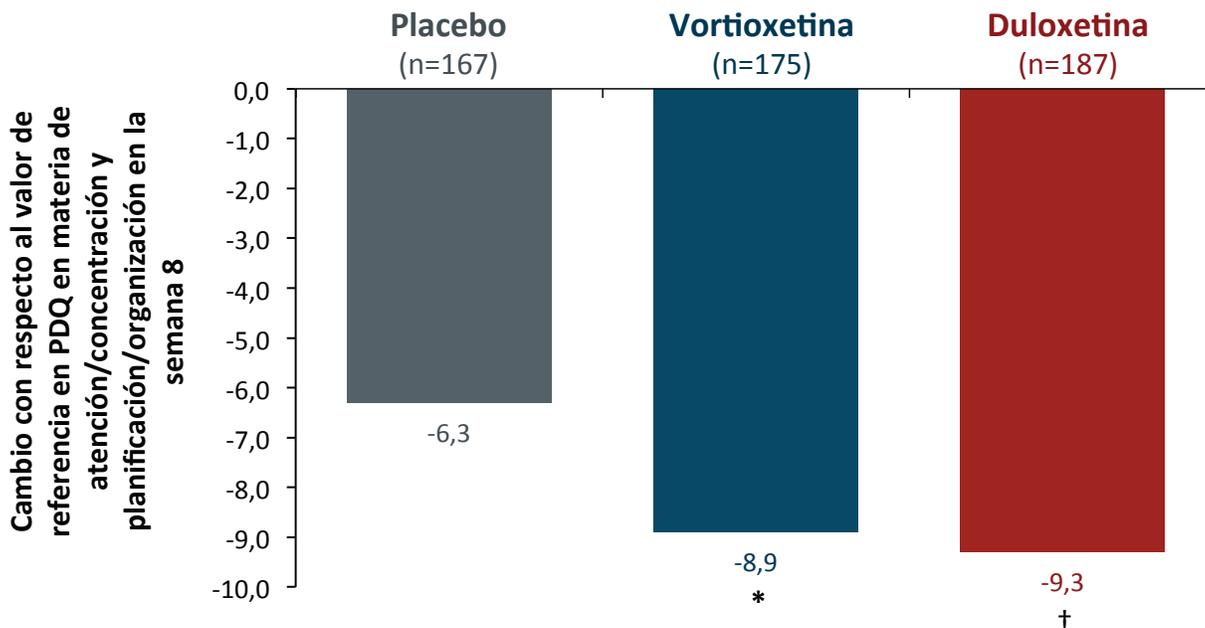
Mahableshwarkar, A.R. *et al. Neuropsychopharmacol.* 2015. [Pub. electrónica previa a la impresión]

Me gustaría enseñarles los datos que se suelen obtener de dicho tipo de ensayos. El gráfico de esta diapositiva muestra el valor de referencia y la puntuación en la escala MADRS. Además, se registra el descenso de dicha puntuación en un período de ocho semanas con la administración de tres opciones terapéuticas distintas.

Con lo que debemos quedarnos de este gráfico es con que la depresión, como ya sabemos, no se resuelve rápidamente, sino que implica un proceso largo. Esto significa que debemos tener paciencia y dar por hecho que los resultados en materia de recuperación sintomática no aparecerán hasta transcurridas, al menos, ocho semanas. Evidentemente, si decidimos aumentar el número de escalas que integramos en un estudio, podremos comparar los resultados del PDQ y de la DSST por ejemplo.

PDQ (autoinforme)

Cambio con respecto al valor de referencia en PDQ en materia de atención/concentración y planificación/organización (MMRM, mediante LS) en la semana 8



* $P < 0,01$; † $P < 0.001$ frente a placebo

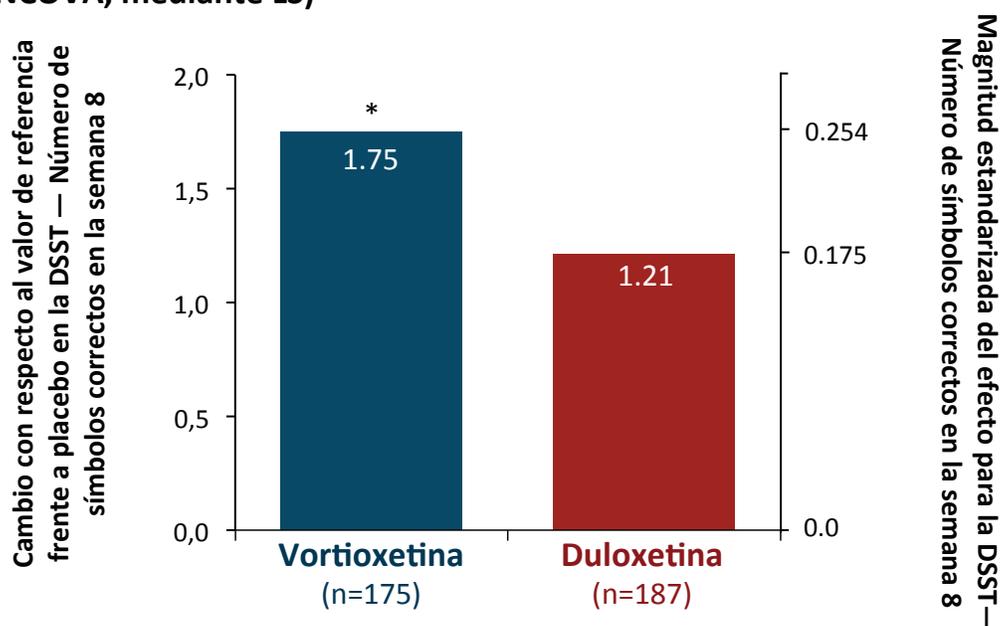
Mahableshwarkar, A.R. *et al. Neuropsychopharmacol.* 2015. [Pub. electrónica previa a la impresión]

La siguiente diapositiva muestra el resultado referido por el paciente -- PDQ -- e indica la diferencia existente transcurridas ocho semanas. Esto resume el margen terapéutico completo del tratamiento con tres opciones distintas, con el cambio observado en el PDQ y la reducción clara de los síntomas subjetivos que se observa en tal escala.

Todo ello nos alerta de una de las dificultades de las medidas subjetivas: podemos estarle pidiendo a un paciente que interprete la realidad y que dicha realidad se vea afectada por el estado de depresión del paciente. Integrar el PDQ en un ensayo clínico implica un cierto riesgo de desequilibrio de la escala de síntomas.

DSST: número de símbolos correctos al medir el efecto del tratamiento frente a placebo

Diferencia entre placebo y magnitud estandarizada del efecto frente a placebo en la DSST— Número de símbolos correctos en la semana 8 para vortioxetina (10-20 mg) y duloxetina (60 mg) (ANCOVA, mediante LS)



* $P < 0.05$ frente a placebo

Mahableshwarkar, A.R. *et al. Neuropsychopharmacol.* 2015. [Pub. electrónica previa a la impreza]

Por todo esto, muchos profesionales pensamos que la DSST ofrece ciertas ventajas. Esta diapositiva muestra la diferencia entre los cambios registrados por la DSST. A un grupo de pacientes se le administra vortioxetina y a otro grupo se le administra duloxetina; ambos se comparan con placebo. Esto nos permite ser conscientes de los cambios de forma más objetiva y en el contexto de un tratamiento de ocho semanas. Evidentemente, de este modo, obtenemos una medida directa del rendimiento, que no sería posible obtener mediante subjetividad.

Dr. Harrison: ¡Qué interesante! Entonces, en tu opinión, combinar el juicio subjetivo de los pacientes según su propia experiencia con mediciones más objetivas de la función cognitiva implica dar un paso adelante en cuanto a la determinación de los efectos del tratamiento.

Dr. Goodwin: Eso creo y, sin duda, muchos otros también lo consideran una buena idea. De hecho, parece ser que ya se está utilizando, en particular en el contexto de los ensayos clínicos.

Dr. Harrison: Gracias. En mi opinión, el contexto es realmente útil. Hemos hablado acerca de los tipos de herramientas que solemos utilizar al tratar distintas situaciones clínicas. La función de algunas de estas parece ser medir el cambio en el tiempo, en particular si hemos intervenido de algún modo, ya sea con medicamentos o no.

Supongo que el siguiente capítulo de esta historia supone abordar la pragmática de utilizarlas en el contexto de la atención primaria. Larry, sé que estás muy implicado en la relación de dichas herramientas cocon esta área. ¿Qué comentarios o ideas podrías aportar?

Aplicabilidad práctica de las escalas de evaluación: PHQ-9

En las últimas dos semanas, ¿con qué frecuencia se ha sentido incómodo por alguno de los siguientes problemas? (Utilice un "✓" para indicar su respuesta)	Para nada	Varios días	Más de la mitad de los días	Casi todos los días
1. Poco interés o falta de ganas por hacer cosas	0	1	2	3
2. Sentimiento de tristeza, depresión o desesperación	0	1	2	3
3. Dificultad para dormir o para quedarse dormido o facilidad para dormir demasiado	0	1	2	3
4. Sensación de cansancio o falta de energía	0	1	2	3
5. Inapetencia o exceso de apetito	0	1	2	3
6. Sentirse mal con usted mismo o sentir que ha fracasado o se ha decepcionado a usted mismo o a su familia	0	1	2	3
7. Dificultad para concentrarse en cosas, como leer el periódico o ver la televisión	0	1	2	3
8. Velocidad de movimiento o habla tan lenta que otras personas han podido notarlo. O por el contrario, una sensación de inquietud o preocupación tan importante que ha provocado mucho más movimiento del habitual	0	1	2	3
9. Sensación de que estaría mejor muerto o si se autolesionara de algún modo	0	1	2	3

http://phqscreeners.com/pdfs/02_PHQ-9/English.pdf

Dr. Culpepper: Para empezar, diría que debemos olvidarnos de las escalas HAM-D y MADRS. Esto no sucede en el entorno de la atención primaria. Tras mucho esfuerzo, creo que numerosos profesionales están utilizando el PHQ-9. Probablemente no sea tan preciso, pero mide el cambio y es muy útil.

Creo que la DSST también es una herramienta muy útil, pero yo, personalmente, no voy a utilizarla. Se trata de una herramienta que puedo tener en mi consulta y dejarla en manos de un auxiliar capacitado, que podría llevarse al paciente a una sala tranquila y de ambiente relajado para hacerle la prueba. Sin duda, puede aplicarse a la práctica clínica habitual y no se tarda mucho en hacerla. Es algo que no tengo pensado hacer, pero si realmente necesitara obtener los mejores resultados de un paciente, podría adaptarla a mi consulta y me serviría de ayuda. De este modo, cuando viera al paciente, dispondría de los resultados del PHQ-9 y de la DSST.

Para la atención primaria, buscamos una herramienta que cubra un amplio espectro y proporcione una buena medida del deterioro cognitivo. La DSST me puede indicar cuándo deba dar más atención a un paciente.

Aplicabilidad práctica de las escalas de evaluación

- Las opciones más prácticas en la atención primaria son:
 - PHQ-9 (en las últimas dos semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido problemas de concentración? Más ocho preguntas adicionales relativas a la depresión)^[a]
 - DSST
 - Deberá administrarla personal de salud capacitado al respecto, personal de enfermería, auxiliares o psicólogos
- Los pacientes son conscientes de los efectos del tratamiento gracias a los cambios en la puntuación con el paso del tiempo
- La práctica habitual permite formarnos rápidamente en la interpretación de resultados y ayuda a los pacientes a acostumbrarse a hacerlos

a. http://phqscreeners.com/pdfs/02_PHQ-9/English.pdf

Dr. Harrison: En mi opinión, el contexto es realmente útil. Debemos recordar que para hacer la DSST solo son necesarios dos minutos. Esto es una ventaja importante frente al MMSE o a la MoCA, para los que suelen ser necesarios unos diez minutos. En mi opinión, otra ventaja de la DSST es que se trata de una prueba sencilla para administrar. Aunque pudiera contar con psicólogos en su centro, no sería para nada descabellado pedirle a cualquier otro miembro del personal de salud que le ayudara.

Dr. Culpepper: En la mayoría de los casos, podría funcionar a la perfección con la ayuda de un auxiliar o enfermero, si se dispone de uno.

Dr. Lam: Creo que estarás de acuerdo conmigo en que, para los pacientes, suele ser útil conocer los resultados del tratamiento, ver cómo cambian las puntuaciones con el tiempo y enfrentarse a una prueba de la función cognitiva. Los pacientes no suelen reconocer que tienen problemas de la función cognitiva. Disponer de una prueba objetiva de este tipo puede ser realmente útil a la hora de explicar a un paciente qué le está pasando y de indicarle que, debido a un deterioro objetivo, tiene problemas en el trabajo o dificultades para tomar decisiones.

Dr. Culpepper: La respuesta del paciente a estas pruebas suele ser la sensación de que nos hemos tomado en serio su problema y de que nos hemos preocupado por resolverlo.

Dr. Harrison: Sin duda es una plataforma muy adecuada para iniciar el interrogatorio del paciente.

Dr. Culpepper: Exacto.

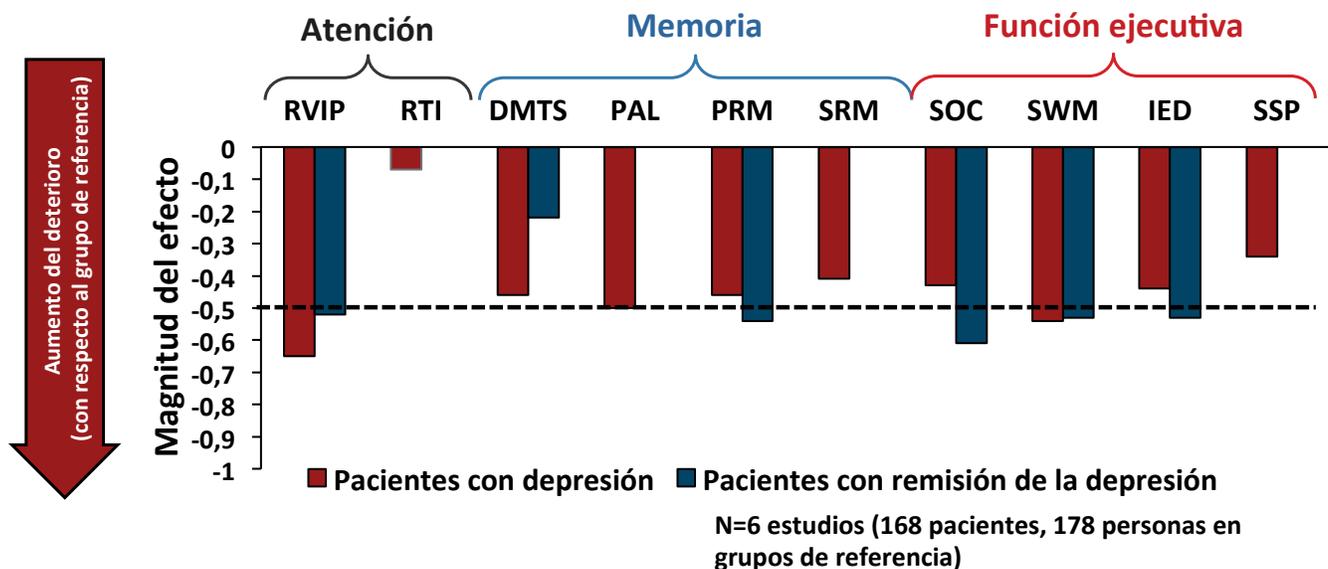
Dr. Harrison: Y también puede ser una forma de determinar si el tratamiento ha surtido los efectos oportunos.

Dr. Goodwin: Así es.

Dr. Harrison: Uno de los puntos que deberíamos abordar es cómo podríamos disponer de tales herramientas en la atención primaria. Creo que hay iniciativas. Existen ya numerosas pruebas asistidas por equipos informáticos que, a su debido tiempo, deberían estar disponibles en línea. ¿A alguien le gustaría hacer alguna apreciación con respecto al uso de estas herramientas en la atención primaria?

Dr. Culpepper: En mi opinión, una idea muy interesante sería integrarlas en la práctica clínica habitual, de modo que todo el mundo aprendiera a interpretar los resultados con rapidez. También creo que es importante evitar que se le dé una relevancia que no tiene, de modo que el paciente no piense: "El médico cree que he perdido la cabeza y por eso me ha hecho hacer la prueba". En cierto modo, integrarlas en la práctica clínica habitual nos hace la vida más fácil a nosotros, al personal de salud del centro y a los pacientes.

Metanálisis de la deficiencia cognitiva en pacientes con depresión frente a pacientes con remisión del TDM



Los pacientes con remisión seguían presentando deterioros en la función ejecutiva, en la memoria y en la atención

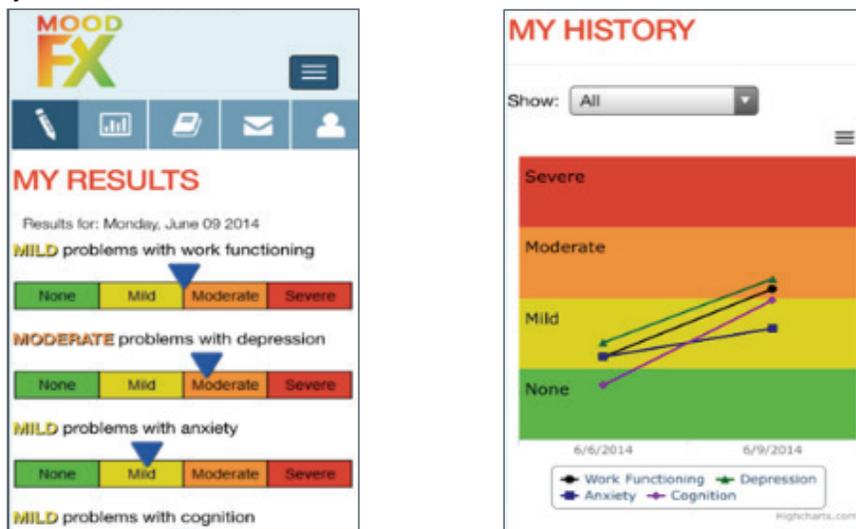
Rock, P.L. et al. *Psychol Med.* 2013; Oct 29:1-12.

Dr. Lam: Una buena razón para hacer estas pruebas mientras dura el tratamiento es porque se sabe que la función cognitiva no va siempre de la mano de una mejoría de los síntomas de la depresión. Es posible que el paciente aún tenga deficiencias cognitivas, aunque se sienta mucho mejor. Esto explica, en parte, por qué sabemos que no todo el mundo recupera el funcionamiento completo, aunque la depresión mejore.

Dr. Harrison: Es posible que el estado de ánimo mejore, pero que queden deficiencias cognitivas que podrían atribuirse a ciertas dificultades cognitivas residuales. Hemos contemplado la posibilidad de obtener asistencia de equipos informáticos y de que las pruebas estén disponibles en Internet. Ray, creo que tienes mucha experiencia de primera mano al respecto.

Herramientas psiquiátricas electrónicas: la aplicación web MoodFx

- Fija su atención en las habilidades laborales y en la depresión del paciente
- Evalúa y monitorea los resultados mediante escalas validadas



Imágenes cortesía del Dr. R. Lam, miembro honorífico del Real Colegio de Médicos de Canadá.
www.moodfx.ca

Dr. Lam: Gracias, John. Sabemos que, a veces, para el personal de salud es difícil utilizar cuestionarios y escalas con sus pacientes. Por eso, hemos intentado darle la vuelta a la cuestión y fomentar que los pacientes controlen su propio estado de ánimo a través de un sencillo sistema en línea llamado MoodFx. Se trata de un sitio web gratuito y fácil de utilizar, al que los pacientes acceden para hacer cuestionarios validados que les ayudan a detectar la depresión y algunos de los síntomas, así como a monitorear sus resultados mientras dura el tratamiento.

A veces, puede ser complejo para los pacientes recordar que deben hacer pruebas con papel y lápiz. Lo más interesante de las herramientas basadas en web es que pueden enviar recordatorios mediante mensaje de texto o email a los usuarios, para que completen los cuestionarios una o dos veces por semana.

Escalas validadas integradas en MoodFx

- **Para la habilidad laboral = LEAPS**
 - Escala de Productividad y Absentismo Laboral de Lam
- **Para la depresión = PHQ-9**
 - Sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del TDM = 83 % y 83 %
- **Para la ansiedad = GAD-7**
 - Sensibilidad y especificidad para el diagnóstico trastorno de ansiedad
 - Para el GAD: 89 % y 82 %
 - Para otros: 66-74 % y 80-81 %
- **Para la función cognitiva = PDQ-5**
 - Cuestionario de deficiencias percibidas para la depresión

Cortesía del Dr. R. Lam, miembro honorífico del Real Colegio de Médicos de Canadá. www.moodfx.ca

Los cuestionarios que figuran en MoodFx son cuestionarios validados e incluyen pruebas como el PHQ-9 para la depresión, la escala de siete preguntas del Trastorno de Ansiedad Generalizada (GAD-7) para la ansiedad, la escala de Productividad y Absentismo Laboral de Lam (LEAPS) para el rendimiento laboral y el PDQ-5 para la función cognitiva. Los pacientes pueden evaluarse y ver su evolución en cuanto a la función cognitiva en el tiempo y con el tratamiento, a fin de asegurarse de que las cosas mejoran como cabría esperar con un tratamiento efectivo.

Dr. Harrison: Gracias por la intervención; ha sido muy útil. Creo que esto nos lleva a considerar las siguientes dos cuestiones. Me interesa mucho saber qué opinan nuestros compañeros en lo que atañe a esta herramienta y también si creen que hay alguna diferencia en cuanto a lo que podría hacer un psiquiatra y quizá lo que se podría hacer en la atención primaria al respecto. Larry, ¿te gustaría decir algo?

Dr. Culpepper: Sí. Se trata de un cambio obvio para la práctica clínica. Los pacientes van a empezar a llamar para decirnos qué puntuaciones han obtenido en MoodFx y eso podría ser un problema. No obstante, creo que es una buena idea, ya que anima a los pacientes. Es algo que los pacientes realmente pueden hacer. Además, es una herramienta de comunicación muy sencilla.

Trastorno de ansiedad generalizada (GAD-7)

En las últimas dos semanas, ¿con qué frecuencia se ha sentido incómodo por alguno de los siguientes problemas? (Utilice un “✓” para indicar su respuesta)	Para nada	Varios días	Más de la mitad de los días	Casi todos los días
1. Sensación de nerviosismo, ansiedad o de estar al límite	0	1	2	3
2. Sensación de no ser capaz de poner fin o de controlar una preocupación	0	1	2	3
3. Sensación de preocuparse demasiado por diferentes cosas	0	1	2	3
4. Dificultad para relajarse	0	1	2	3
5. Sensación de inquietud que le impide relajarse	0	1	2	3
6. Facilidad para molestar o irritarse	0	1	2	3
7. Sensación de que algo terrible podría pasar	0	1	2	3

http://www.phqscreeners.com/pdfs/03_GAD-7/English.pdf

Como médico de atención primaria, sé lo que representa para los pacientes un resultado de 12 en el PHQ-9. También sé cómo es la escala GAD-7. Creo que es una herramienta muy útil porque me hace ver cómo se siente el paciente, aunque no lo tenga delante. También es una herramienta de comunicación imprescindible entre el psiquiatra y yo. En los casos de práctica clínica colaborativa, nos permite transmitir información rápidamente entre el paciente, el médico de atención primaria y el psiquiatra.

Dr. Harrison: Guy, ¿cuál es tu opinión al respecto? Creo que la propuesta es que se utilice como herramienta común para los profesionales de la salud, pero también para la comunicación con los pacientes. ¿Crees que esto funcionaría?

Dr. Goodwin: Sí. Nosotros utilizamos un sistema muy parecido, principalmente con pacientes con trastorno bipolar, pero el principio es exactamente el mismo. Tal y como Larry ha comentado, nosotros enviamos la información que obtenemos de los pacientes al médico de atención primaria, ya que a todos estos pacientes los tratamos entre varios médicos. Creo que funciona muy bien.

Aplicabilidad práctica de las aplicaciones web para los pacientes

- Tanto pacientes como médicos deben conocer la aplicación web, así como lo que indican las puntuaciones
- Las herramientas basadas en web pueden facilitar la transmisión de información entre el paciente, el médico de atención primaria y el psiquiatra
- La aceptación de este tipo de herramientas por parte de los pacientes suele ser alta
- Las herramientas basadas en web pueden proporcionar información adicional, pero no sustituyen la evaluación del médico en el tratamiento del paciente
- Las herramientas basadas en web pueden alertar al personal de salud sobre problemas concretos e indicar que un paciente requiere una evaluación más a fondo, a pesar de la mejoría aparente derivada del tratamiento

La aceptabilidad del sistema por parte del paciente suele ser bastante alta. No en todos los casos, pero sí en la mayoría. En mi opinión, debemos reconocer que cuando producimos algo nuevo y se lo ofrecemos a nuestros compañeros, a veces nos enfrentamos a cierta resistencia en cuanto a su aceptación. El reto de la implementación en el ámbito de la medicina es indudable. Cuando creas algo maravilloso y nuevo, no siempre puedes esperar que los demás vayan a compartir tu visión acerca de cómo debería utilizarse.

Dr. Culpepper: Claramente, la función de esta herramienta no es reemplazar los conocimientos del médico a la hora de evaluar, decidir sutilmente sobre un tratamiento o gestionar las decisiones. Se trata de una herramienta adicional que puede resultar muy útil.

Dr. Lam: Cuando tratamos de fomentar la atención de la salud basada en medidas, sé que para los médicos familiares y los proveedores de atención primaria suele ser más sencillo utilizar este tipo de herramientas que para los psiquiatras, en parte, porque los médicos familiares y proveedores de atención primaria están habituados a interpretar puntuaciones y datos analíticos y los psiquiatras, no. En ocasiones, los psiquiatras piensan: "No quiero tratar en función de una puntuación". Tampoco nos gusta tratar en función de los datos analíticos. No obstante, debemos llevárnoslo al contexto del paciente. Lo mismo ocurre cuando debemos integrar la puntuación de una escala determinada en la evaluación general del paciente, pero no deja de ser una herramienta.

Dr. Culpepper: Exacto. Por eso, la función más importante de la herramienta es la de alertarnos. La herramienta nos pondrá en alerta si existe algún aspecto al que no le hayamos prestado suficiente atención debido a que la puntuación del paciente era correcta. En tal caso, habrá que reflexionar en cuanto a lo que se sabe sobre tal persona y quizás hacerle algunas preguntas más.

Dr. Harrison: Se trata de un añadido práctico a un posible paquete de atención de salud para el paciente, así como posiblemente la forma de entablar un diálogo con este sobre el tratamiento de la enfermedad que padezca.

Dr. Lam: Sin duda, MoodFx es de gran utilidad para representar gráficamente los resultados, a fin de que los pacientes vean los cambios en el tiempo. Por otro lado, los pacientes pueden suscribirse a los recordatorios del sistema para que no olviden utilizarlo de forma periódica y para asegurarse de que se utiliza incluso sin que haya visitas de por medio; ya sabemos que las visitas no tienen lugar con tanta frecuencia como deberían. Pueden activar los recordatorios y también recomendaciones, que se les envía por email o mensaje de texto, para el tratamiento autónomo de la depresión, si es que así lo desean.

Dr. Culpepper: ¿Pueden hacernos llegar los resultados?

Dr. Lam: Lo que hemos hecho es darles la oportunidad de imprimir los resultados para que puedan llevárselos a su proveedor de cuidados. Esto se ha decidido así dado que los médicos no solemos activar la posibilidad de recibir este tipo de información por email o en las historias clínicas electrónicas.

Dr. Harrison: Señores, ¿algún comentario a modo de conclusión en cuanto a estas últimas palabras o sobre algún tema del que deberíamos haber hablado a nuestro público? Yo creo que hemos sido bastante exhaustivos.

Dr. Culpepper: En mi opinión, uno de los aspectos más importantes es que esta herramienta puede ser muy valiosa para aquellos pacientes que pensamos que han mejorado con el tratamiento, pero que, por alguna razón, no han vuelto al trabajo.

Dr. Harrison: A esto nos referimos con la dificultad cognitiva residual que el paciente no reconoce, pero que nosotros podemos detectar y tratar.

Dr. Lam: Las aplicaciones del tipo MoodFx son únicamente medidas de autoinforme, evaluaciones propias. Por desgracia, aún no existe una herramienta capaz de proporcionar una versión simplificada de una prueba objetiva para medir la función cognitiva, ya que, como hemos dicho, es importante medir la función cognitiva tanto de forma objetiva como de forma subjetiva.

Con qué debe quedarse

- Los pacientes con depresión suelen presentar quejas y deficiencias cognitivas
- Las medidas de autoinforme son más útiles que las pruebas neuropsicológicas en el entorno clínico
- Las herramientas de autoinforme validadas son útiles a la hora de detectar y monitorizar los síntomas
- En caso de TDM, el deterioro cognitivo no tiene por qué ir de la mano de una mejoría en el estado de ánimo y puede continuar impidiendo las habilidades sociales o laborales

Dr. Harrison: Muy buena anotación. Gracias, Ray. Para resumir este debate, creo que podríamos decir que el deterioro y las deficiencias cognitivas son muy frecuentes en el contexto de la depresión. Las medidas de autoinforme siempre han sido más viables debido al tiempo y a las posibilidades que se nos ofrecen con los pacientes. Para las pruebas neuropsicológicas se suele necesitar mucho tiempo, lo que supone una desventaja. En cualquier caso, son un recurso poco frecuente. Estamos muy seguros de que las herramientas validadas -- y el término "validadas" es muy importante para esta frase -- son correctas para controlar, así como para detectar y supervisar los síntomas del deterioro cognitivo.

La conclusión para mí -- y espero que para ustedes también -- es que, aunque los síntomas del deterioro cognitivo en el TDM no vayan de la mano de una mejoría del estado de ánimo, debemos ser conscientes de que están ahí para poder ayudar a los pacientes con deficiencias residuales posibles.



Gracias por participar en esta actividad.

Para acceder a la prueba en línea de CME, haga clic en el enlace **Obtener créditos CME** que encontrará en esta página.

Me gustaría dar las gracias al grupo de expertos por haber estado hoy con nosotros y a ustedes por participar en este programa.

El reto del efecto formativo

¿Qué ha aprendido en esta actividad? Haga clic en el botón «Continuar» para acceder a una breve encuesta en la que verá cómo ha mejorado su conocimiento del tema tras esta actividad formativa. También puede comparar sus respuestas con las de sus compañeros.

Cláusula de exención de responsabilidad

Este documento es sólo para fines educativos. No se otorgará ningún crédito de Formación Médica Continuada (CME) por leer los contenidos de este documento. Para participar en esta actividad, visite www.medscape.org/collection/mdd07

Si tiene alguna duda relacionada con el contenido de esta actividad, póngase en contacto con el proveedor de esta actividad educativa en CME@webmd.net.

Para obtener asistencia técnica, póngase en contacto con CME@medscape.net

La actividad educativa presentada más arriba puede incluir situaciones simuladas basadas en casos. Los pacientes que se describen en esas situaciones son ficticios y no se pretende establecer ni se debe inferir ninguna relación con pacientes reales.

El material aquí presentado no refleja necesariamente las opiniones de WebMD Global, LLC, o de las empresas que patrocinan los programas educativos en medscape.org. Estos materiales pueden incluir productos terapéuticos que no han sido aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos para su uso en Europa y para usos no recogidos en la ficha técnica de productos aprobados. Antes de utilizar cualquiera de los productos terapéuticos expuestos, se debe consultar a un profesional sanitario cualificado. Los lectores deben verificar toda la información y los datos antes de tratar a pacientes o aplicar cualquiera de las terapias que se describen en esta actividad educativa.

Medscape Education © 2015 WebMD Global, LLC