Psicofarmacología Psicodinámica IV

Actualizaciones 2004

Julio Moizeszowicz

Silvia Bentolila
Guillermo Dorado
Conrado Estol
Patricia Frieder
Roxana Galeno
Sergio Guala
Carol Kotliar
Marcelo Marmer
Claudio Michaine
Myriam Monczor
Emilia Suárez

"Psicofarmacología Psicodinámica IV"
Actualizaciones 2004

Julio Moizeszowicz

Compilación del XIII Curso Intensivo-Interactivo de Actualización en Psicofarmacología Clínica

Paseo La Plaza, Buenos Aires, 2003

Moizeszowicz, Julio
Psicofarmacología Psicodinámica IV : Actualizaciones 2003. –
1a. ed. – Buenos Aires : el autor, 2004.
188 p. ; 22x15,5 cm.

ISBN 987-43-8089-6

1. Psicofarmacología. I. Título
CDD 615.78

Psicofarmacología Psicodinámica IV. Actualizaciones 2004

Queda prohibida cualquier forma de reproducción, transmisión o archivos en sistemas recuperables del presenta ejemplar, ya sea para uso privado o público, por medios mecánicos, electreonicos, electrostáticos, magnéticos o cualquier otro, de manera total o parcial, con finalidad de lucro o sin ella.

DERECHOS RESERVADOS © 2002,
por Dr. Julio Moizeszowicz

ISBN 987-43-8089-6

Editor: Dr. Julio Moizeszowicz
Diseño y diagramación: DG María Elena Abugauch

IMPRESO EN ARGENTINA
Se imprimieron 5.000 ejemplares en el mes de agosto de 2004.

Advertencia: *La medicina es una ciencia en constante desarrollo. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios de la terapéutica. El (los) autor(es) y los editores se han esforzado para que los cuadros de dosificación medicamentosa sean precisos y acordes con lo establecido en la fecha de publicación. Sin embargo, ante los posibles errores humanos, y cambios en la medicina, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de la obra garantizan que la información contenida en ella sea precisa o completa, tampoco son responsables de errores u omisiones, ni de los resultados que con dicha información se obtengan. Convendría recurrir a otras fuentes de datos, por ejemplo, y de manera particular, habrá que consultar la hoja informativa que se adjunta con cada medicamento, para tener certeza de que la información de esta obra es precisa y no se han introducido cambios en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para su administración. Esto es de particular importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso frecuente. También deberá consultarse a los laboratorios para recabar información sobre los valores normales.*

Índice

11 **1. Deterioro cognitivo del espectro esquizofrénico en el largo plazo. ¿Tratamiento con antipsicóticos discontinuo o permanente?**
Prof. Dr. Julio Moizeszowicz

39 **2. Diferencias clínicas, de neuroimágenes y de tratamiento entre los trastornos cerebrales degenerativos y vasculares**
Dr. Conrado Estol

49 **3. Profilaxis y repercusiones en la presión arterial y en el sistema cardiovascular por el uso de antidepresivos de última generación. ¿Riesgos o beneficios para los pacientes depresivos en el tratamiento de largo plazo?**
Dra. Carol Kotliar

59 **4. Diferencias del Trastorno por Déficit de Atención en el niño y el adulto. Consideraciones diagnósticas y terapéuticas**
Dr. Claudio Michanie

83 **5. Aspectos neurobiológicos y clínicos en el tratamiento del paciente fronterizo o *borderline***
Dr. Sergio Guala, MA

105 **6. Diferencias diagnósticas y de tratamiento entre el Trastorno por Estrés Extremo (Disorders of Extreme Stress Not Otherwise Specified, DESNOS) y el Trastorno por Estrés Post-traumático (Post-Traumatic Stress Disorder, PTSD)**
Dra. Silvia Bentolila

121 **7. Anticonvulsivantes: nuevas indicaciones y futuros desarrollos en Psiquiatría**
Dr. Guillermo Dorado

129 **8. Esquizofrenia ¿qué hay de nuevo en lo neurobiológico y genético?**
Dra. Emilia Suárez

145 **9. Tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar. ¿Existe evidencia clínica suficiente?**
Dra. Myriam Monczor

161 **10. Evidencias en similitudes y diferencias de los antidepresivos de última generación**
Dra. Patricia Frieder

175 **11. Espectro de acción de los antipsicóticos en trastornos no-esquizofrénicos**
Dr. Marcelo Marmer

181 **12. Programa interactivo de preguntas y respuestas**
Porcentajes de respuestas del auditorio
Respuestas correctas

Coordinadora de la actualización científica 2004: Dra. Patricia Frieder

Cuerpo docente

Julio Moizeszowicz

Médico psiquiatra graduado en la UBA (1965), realizó estudios especializados de Psicofarmacología en la República Federal de Alemania. Se desempeñó como profesor adjunto de Salud Mental en la Facultad de Medicina de la UBA (1986-1994), profesor temporario de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Salta, profesor visitante de la Universidad de Córdoba, profesor ayudante de psicopatología del Instituto de Formación Psicoanalítica de Buenos Aires, profesor de Psicofarmacología del Curso de Médicos Especialistas en Psiquiatría de la Asociación de Psiquiatras Argentinos. Fue coordinador y supervisor de Psicofarmacología en el Servicio de Psicopatología del Hospital Israelita de Buenos Aires (1977-1989). Desde 1990 es presidente y director docente de la Fundación de Docencia e Investigación Psicofarmacológica (FundoPsi). Es autor de "Psicofarmacología Psicodinámica IV. Estrategias terapéuticas y psiconeurobiológicas", Paidós, 1998; de "Psicofarmacología y Territorio Freudiano. Teoría y clínica de un abordaje interdisciplinario", en colaboración con Mirta Moizeszowicz, Paidós, 2000 y de "Psicofármacos en Geriatría", en colaboración con Myriam Monczor, Mc Graw Hill-Interamericana, 2001. Es editor de "Psicofarmacología Psicodinámica IV. Actualizaciones 2002, 2003, 2004". Es miembro de la American Psychiatric Association, de la Asociación Psicoanalítica de Buenos Aires y de la Asociación de Psiquiatras Argentinos.

Silvia Bentolila

Médica Psiquiatra, graduada en la UBA. Es Jefa del Servicio de Salud Mental del Hospital Paroissien de Buenos Aires; Coordinadora de Salud Mental de la Región Sanitaria VII del Ministerio de Salud de la provincia de Buenos Aires; Supervisora de los programas de atención primaria en salud mental; Directora del Programa de Rehabilitación y Reinserción Social del Paciente Crónico; Directora del Curso Superior de Psiquiatría y Psicología Médica del Distrito III del Colegio de Médicos de la provincia de Buenos Aires; Coordinadora regional del Programa de Salud del Veterano de Guerra Bonaerense; docente del Programa de Salud del Veterano Bonaerense y de Salud Mental en la Facultad de Medicina de la UBA. Es miembro de APSA. Es docente de FundoPsi.

Guillermo Dorado

Médico Psiquiatra graduado en la UBA (1985). Es docente de FundoPsi y director médico del Centro Terapéutico Gens. Fue docente de Salud Mental (UBA) y coordinador del equipo de psicofarmacología del Servicio de Psicopatología del Hospital Israelita. Es miembro de la International Society for Adolescent Pshychiatry y de APSA.

Conrado Estol

Director de la Unidad de Enfermedad Cerebrovascular del Instituto Cardiovascular Buenos Aires; Board de Psiquiatría y Neurología (EE.UU.); formación en Neurología en las Universidades de Pittsburgh y Harvard (EE.UU.).

Patricia Frieder

Médica Psiquiatra graduada en la UBA (1977). Es docente en la Fundación de Docencia e Investigación Psicofarmacológica (FundoPsi). Fue docente adscripta de Salud Mental (UBA) y médica en los Servicios de Psicopatología de los Hospitales Italiano e Israelita. Es miembro de Apsa y de la Comisión Directiva de FundoPsi.

Sergio Guala

Graduado en el Master de Psicobiología (1982). Realizó estudios especializados de neurobiología en el Instituto de Investigaciones Cooper (Houston) y en el Departamento de Ciencias Básicas en Drogas y Alcoholismo de la Clínica Cleveland Foundation (Ohio), en EE.UU. Desarrolla la tesis doctoral en Psiconeurobiología en la Universidad de San Luis. Fue vicepresidente de la Fundación Lumen Familis. Es asesor científico en la Secretaría del Menor y la Familia, del Poder Judicial de la Nación y en el Equipo de Psiconeurobiología Alto Riesgo. Es miembro de la Asociación Argentina de Ciencias del Comportamiento, de la International Union of Psychological Sciences y de APSA. Es vicepresidente de FundoPsi.

Carol Kotliar

Jefa de la Sección Hipertensión Arterial del Hospital Universitario Austral; docente de la Facultad de Medicina Austral, Favaloro y de la Carrera de Cardiología de la Universidad del Salvador; es miembro fundador de Fundapres y del Consejo Argentino de Hipertensión Arterial.

Marcelo Marmer

Médico Psiquiatra graduado en la UBA (1981). Es docente en la Fundación de Docencia e Investigación Psicofarmacológica (FundoPsi). Fue docente de Salud Mental (UBA) y coordinador del equipo de psicofarmacología en el Servicio de Psicopatología del Hospital Israelita. Es docente de la Escuela de Psicoterapia para Graduados y miembro de APSA.

Claudio Michanie

Director del Centro de Estudios de las Dificultades de Aprendizaje y Conducta (CEDAC); miembro de la Unidad de Psicofarmacología del Departamento de Psiquiatría de CEMIC; formación en Psicofarmacología Pediátrica en las Universidades de Pittsburgh y Harvard (EE.UU.).

Myriam Monczor

Médica Psiquiatra graduada en la UBA (1984). Es docente en la Fundación de Docencia e Investigación Psicofarmacológica (FundoPsi). Fue docente de Sa-

lud Mental (UBA) y coordinadora de los equipos de psicofarmacología y de urgencias en el Servicio de Psicopatología del Hospital Israelita. Es miembro de APSA.

Emilia Suárez

Médica Psiquiatra graduada en la UBA (1970). Es docente de FundoPsi. Fue docente de Salud Mental (UBA) y coordinadora del equipo de psicofarmacología del Servicio de Psicopatología del Hospital Israelita. Es miembro de APDEBA y de APSA.

c1.

Deterioro cognitivo del espectro esquizofrénico en el largo plazo. ¿Tratamiento con antipsicóticos discontinuo o permanente?

Julio Moizeszowicz

Introducción

Los fármacos más vendidos en los EE.UU. son en orden de importancia los anticolesterolémicos, los antiulcerosos, seguidos por los antidepresivos y antipsicóticos en tercero y cuarto lugar, respectivamente. Hace tendencia de consumo de medicamentos, se difunde rápidamente hacia los países desarrollados. De esta forma los psiquiatras se han incorporado, de manera decisiva, a la comunidad científica prescriptora de fármacos. Ello implica algo nueva en la especialidad psiquiátrica: la administración y control de psicofármacos durante largos períodos de tiempo, ya que la enfermedad mental es, en general, un trastorno crónico.

Los antipsicóticos atípicos, al mejorar la eficacia y disminuir los efectos adversos, se han postulado desde los ´90 como medicamentos ideales para los pacientes que presentan diferentes trastornos mentales. Sus altos costos produjeron profusas investigaciones, por parte de la industria farmacéutica y de las autoridades sanitarias, para recomendar, ó no, su uso.

A continuación se tratarán de resumir las evidencias que existen en la psiquiatría clínica, para tratar este tipo de trastornos (cuadro 1)

Hace poco más de 200 años, con la liberación de los pacientes psicóticos de los institutos carcelarios promulgada por Pinel en París, se reconoce públicamente, que las alteraciones mentales son enfermedades médicas.

Recién en 1955, en el simposio que se realizó también en París, sobre la utilidad de la clorpromazina, Delay señaló que:

CUADRO 1. Desarrollo de los objetivos con evidencia clínica en el uso de los antipsicóticos.

1. Déficit cognitivo	**2. Neuro-degeneración** ¿Se debe a la recurrencia de la enfermedad esquizofrénica?	**3. Recurrencia** ¿Es posible impedirla con el tratamiento antipsicótico?
4. Diferencias entre APs convencionales y atípicos	**5. Tratamiento del déficit cognitivo**	**5. Conclusiones**

Resultados basados en la evidencia médica, A1: Estudios doble ciego controlados vs. placebo vs. drogas comparativas, con un mínimo de 80% de diferencia estadística

"…con la introducción de la clorpromazina comienza una nueva era en la psiquiatría que permitirá la transformación de los Hospitales Psiquiátricos…".

Fueron necesarios 50 años más, para poder implementar ese ideal que vislumbró Delay, cuando pensó en los numerosos enfermos que aún permanecían en los hospicios y que podrían reintegrarse a la sociedad.

Sin embargo, persisten en la actualidad los desequilibrios socio-familiares con este tipo de pacientes, debidos, fundamentalmente, a la sintomatología inhibida y a los trastornos cognitivos, que dificultan la tan deseada re-inserción socio-familiar, para mejorar la calidad de vida de los pacientes y de la sociedad.

Un paciente, durante su psicoterapia, afirmaba que:

…"Debido a mis déficit de atención y concentración a medida que pasa el tiempo, yo sé que no alcanzaré los objetivos que deseo, por eso nunca estoy interesado en las cosas que si puedo hacer, como resultado, nunca estoy motivado para hacer cosas, mejoro con los medicamentos pero soy mucho más "fiaca" que antes de mi primera crisis"…

Los resultados que se obtuvieron en este paciente, 10 años después del primer brote esquizofrénico, con la resonancia magnética nuclear cerebral con contraste (RMN), la tomografía cerebral por emisión de fotones (SPECT cerebral) y el examen, neurocognitivo realizados son un ejemplo de lo que se encuentra de manera habitual en este tipo de trastorno.

La RMN mostró **"horizontalización del hipocampo con agrandamiento ventricular bilateral"**, el SPECT **"hipoflujo frontal basal izquierdo y fronto-parietal derecho"** y el informe de los tests neurocognitivos revelaron **"indicios de deterioro cognitivo leve".**

Los objetivos del tratamiento antipsicótico a largo plazo tienen como meta, la preservación de la mejoría del tratamiento, de la calidad de vida y de un adecuado funcionamiento social. Todo ello sólo será posible si además de los tratamien-

CUADRO 2. Objetivos del tratamiento antipsicótico a largo plazo

tos psicoterapéuticos y psicosociales, se puede evitar la neurodegeneración, cuya expresión clínica, se pone en evidencia a través de diferentes estudios complementarios (cuadro 2).

Será entonces, necesario obtener una mejoría sobre los déficits cognitivos, las inhibiciones y los síntomas negativos del espectro esquizofrénico. Desde este punto de vista es necesario tratar de evitar los brotes o recurrencias de la enfermedad, que son los verdaderos causantes del deterioro mental.

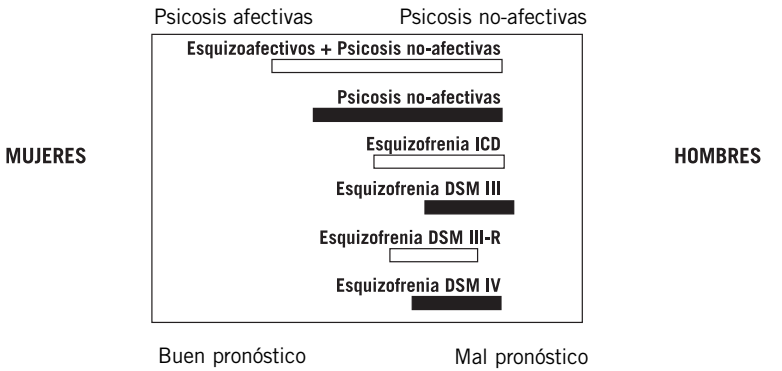
Los tratamientos a largo plazo con antipsicóticos significan establecer los riesgos-beneficios para estas medicaciones, ya que si bien son útiles en el aspecto del mejoramiento anti-esquizofrénico, pueden presentar inconvenientes en el largo plazo, como son la obesidad, la hiperlipidemia, la diabetes, los factores de riesgo cardiovasculares, etc.

El espectro de la psicosis abarca cuadros diferentes, cuyos diagnósticos se superponen. Si bien algunos aparecen con mayor claridad, la comorbilidad de las enfermedades sugiere a los especialistas diversas conductas psicoterapéuticas y psicofarmacológicas.

La clásica esquizofrenia, es considerada en la actualidad, como un espectro donde pueden existir diferentes síntomas de carácter desinhibitorios (positivos) o inhibitorios (negativos). Lo mismo sucede con respecto a las psicosis afectivas, que pueden combinarse con diferentes variables de tipo esquizoide (trastorno esquizo-afectivo). En general, se considera a los trastornos esquizo-afectivos y a las psicosis no afectivas, de peor pronóstico que a las psicosis afectivas (cuadro 3).

Se reconocen que existen **períodos prodrómicos en la esquizofrenia.** En la actualidad, se pueden detectar de manera muy precoz a través de signos motores en la primera infancia. Los mismos se deben a las alteraciones neuroquímicas en algunos de los precursores neuromotores antes de los 8 años de edad.

CUADRO 3. El espectro de la psicosis



(Extractado de "An Atlas of Schizophrenia" Stefan y col.Parthenon ed. New York, 2002)

CUADRO 3 BIS. Funcionamiento social: a 2, 5 y 10 años del 1er episodio esquizofrénico

Resultados	A los 2 años ('81-'82)	A los 5 años ('84-'85)	A los 10 años ('89-'90)
	n: 64	n: 65	**n: 58**
Buenos	34,4%	44,6%	**36,2%**
Pobres	24,4%	35,4%	**35,5%**
Internados	31,3%	20%	**29,3%**

Episodio único con remisión completa	**Países desarrollados** (n:604)	**15,7%**
	Países en desarrollo (n:474)	**37,1%**

(Extractado de Estudio transcultural: WHO, International Pilot Study of Shizophrenia)

La sintomatología que se puede observas en niños esquizofrénicos, antes de los 8 años es la siguiente:

- Distonía de mano.
- Distonía de miembro superior izquierdo.
- Alteraciones en las huellas digitales (antes de los 8 años son fáciles de descubrir).
- El déficit cognitivo se acrecienta con la edad.
- Las alteraciones de la atención, la memoria y la habilidad motriz empeoran con la edad.

Los clásicos trastornos de la esquizofrenia, las alteraciones en el pensamiento y otros síntomas psicóticos, son más comunes a partir de los 15-20 años de edad.

Los estudios transculturales, realizados por la Asociación Psiquiátrica Mundial (WPA), mostraron que los índices de re-socialización de los pacientes esquizofrénicos, luego de 2 a 10 años, alcanzan apenas a un 30%. Los países "en desarrollo" tienen un bajo índice de remisión de los brotes esquizofrénicos, lo cual indicaría un aumento de la vulnerabilidad para este tipo de patología. Sin embargo, a largo plazo, la proporción de pacientes que se han recuperado, presenta también un índice de alrededor del 30% (cuadro 3 bis).

Los **predictores** de enfermedad esquizofrénica, revelan con suficiente certeza estadística, los siguientes factores:

1. **Sexo masculino.**
2. **Comienzo insidioso Personalidad pre-mórbida.**
3. **Aislamiento pre-mórbido.**
4. **Bajo nivel educativo.**
5. **Bajo nivel social.**
6. **Síntomas negativos.**

Déficit cognitivo

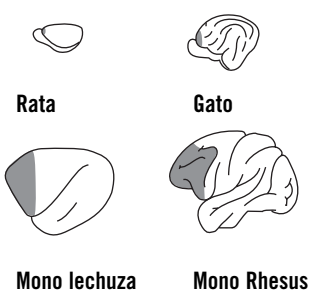
Para la Real Academia Española la cognición es un conjunto de estructuras y actividades psicológicas cuya función es el conocimiento, por oposición a los dominios de la afectividad. Las áreas asociativas que integran la información somática y sensorial producen la planificación del movimiento. De allí que se pueda asociar, la esquizofrenia con las alteraciones del movimiento y distonías precoces, en niños de muy corta edad. Se producen pensamientos más percepciones, conectando de esta forma los denominados *links on line* (cuadro 4).

CUADRO 4. Cogniciones

Áreas asociativas:
Integran la información somática y sensorial con la planificación del movimiento (produce pensamientos + percepciones conectando "links")

- **Área prefrontal**
- **Área parieto-témporo-occipital**
- **Área límbica**

Son representaciones imaginadas que se recuerdan



Real Academia Española: Conjunto de estructuras y actividades psicológicas, cuya función es el conocimiento, por oposición a los dominios de la afectividad.

Como se observa en el cuadro 4, son los monos, dentro de los animales mamíferos, los que cuentan con las mayores áreas asociativas (áreas prefrontal, parieto-témporo-occipital y límbica).

Son los **síntomas negativos de la esquizofrenia**, descriptos de manera magistral por Bleuler (1857-1939), son vigentes hasta el día de hoy. Se pueden confundir con los déficits cognitivos de la esquizofrenia como son:

- □ **Alogia: falta de espontaneidad y fluidez en el pensamiento y la conversación.**
- □ **Anhedonia: pérdida del placer y del contacto social.**
- □ **Pérdida volitiva: pérdida de la habilidad para empezar y terminar las tareas.**
- □ **Embotamiento afectivo: falta de lucidez para expresar emociones.**
- □ **Déficit atencional.**

En el estudio de la cognición existen tres áreas, que de forma predominante, tienen alterados los pacientes esquizofrénicos (cuadro 5):

1. **Área asociativa parietal y prefrontal:** comprende a la memoria de trabajo ó working memory: es una retención on-line, de 2 a 7 ítems, que no están presentes en la cercanía, durante segundos a minutos. Su déficit conduce a la alogia y a la pérdida volitiva. Se puede explorar este tipo de memoria verbal/visual, con el test de Wisconsin (Wisconsin Card Starting Test, WCST).
2. **Área asociativa prefrontal:** expresa la fluidez verbal ("diga las palabras que recuerda que empiezan con la letra...").
3. **Área témporo-límbica:** esta área asociativa, con predominio en el hemisferio cerebral izquierdo permite escuchar un cuento y contarlo con los mayores detalles posibles; dibujar una figura luego de un tiempo; etc.

Los trastornos cognitivos fueron considerados, hasta hace pocos años atrás, como un epifenómeno de la esquizofrenia. En la actualidad, se los considera como

CUADRO 5. Áreas cerebrales alteradas en la esquizofrenia

MEMORIA DE TRABAJO (WORKING MEMORY)	FLUIDEZ VERBAL	MEMORIA VERBAL, VISUAL Y DE APRENDIZAJE
❖ **Área asociativa en corteza parietal y prefrontal.** ❖ Retención "on-line" de 2 a 7 ítems (que no estén presentes en la cercanía), durante segundos a minutos (su falta conduce a alogia y pérdida volitiva). ❖ Memoria verbal o visual. ❖ Wisconsin Card Starting Test (WCST).	❖ **Área asociativa prefrontal** ❖ "…diga las palabras que recuerde que empiezan con la letra…"	❖ **Área asociativa témporo-límbica** ❖ Escuchar un cuento y contarlo con el mayor detalle posible. ❖ Dibujar una figura luego de un tiempo (hemisferio izquierdo).

parte central del espectro esquizofrénico, atribuyéndole sus déficits, a las alteraciones del lóbulo frontal.

Los índices del coeficiente intelectual pueden ser considerados como un buen marcador evolutivo del deterioro cognitivo, en los pacientes esquizofrénicos. Se considera que una buena función cognitiva predice la independencia en las funciones sociales.

¿Existen diferencias entre la cognición y la motivación?:

CUADRO 6. Diferencias entre cognición y motivación

COGNICION

- Habilidad para percibir, pensar y aprender.
- Capacidad de abstracción.
- Tratamiento de la información recibida:
  - Memoria
  - Atención
  - Función ejecutiva
  - Lenguaje
  - Motricidad

Sustancia gris
Área prefrontal, parieto-témporo-occipital, límbica.

MOTIVACION

- Refleja la integración adecuada entre el medio externo y el interno, "traduce la motivación para la acción".
- Requiere de la integración normal de las vías y sistemas.
- Conexión adecuada prefrontal.

Sustancia blanca (mielinización adecuada de la oligodendroglia)
Área prefrontal, límbica.

CUADRO 7. Alteraciones cognitivas

ATENCIÓN

- Dificultad para sostener la atención ante una información (fácil distractibilidad).

LENGUAJE

- Fonología, semántica y sintaxis son normales.
- Dificultad para hacerse comprender por otros

MEMORIA (alteraciones)

- EPISÓDICA: recordar lo ocurrido ayer.
- SEMÁNTICA: reconocer el significado de las palabras.
- "WORKING MEMORY": retener brevemente una representación (trabajar on line) (ej. recordar un n. telefónico).
- "PROCEDURAL MEMORY": recordar una aptitud adquirida (ej., andar en bicicleta).

DISMETRÍA COGNITIVA: dificultad en coordinar tiempo, espacio, realizar inferencias, percepciones, priorizar y expresar ideas.

La **cognición** es la habilidad para percibir, pensar y aprender. Ello implica capacidad de abstracción y el tratamiento adecuado de la información recibida como son memoria, atención, función ejecutiva, lenguaje y motricidad.

La **motivación** refleja la integración adecuada entre el medio externo e interno. Ello se traduce en la motivación para la acción. Requiere de la integración normal de las vías y sistemas con una conexión prefrontal adecuada.

La **cognición** depende de la sustancia gris y la **motivación** de la sustancia blanca. Antes se consideraba a la sustancia blanca sólo "de relleno". Hoy, se conoce que la mielinización adecuada de la oligodendroglia implica un largo proceso evolutivo. Es decir, que motivación y cognición implican una adecuación entre los sistemas neuronales de la sustancia gris y blanca (cuadro 6).

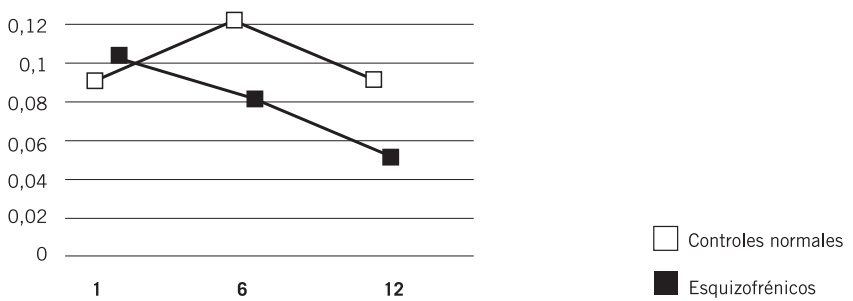
Las alteraciones cognitivas más estudiadas en la esquizofrenia son los **trastornos de la atención, de la memoria y del lenguaje.** A todas ellas se las denomina, en conjunto, **dismetría cognitiva**, ya que abarca la dificultad para coordinar el tiempo, el espacio, poder realizar inferencias, percibir, priorizar y expresar ideas (cuadro 7).

La **atención** está alterada en la esquizofrenia. Existe una gran dificultad para sostener la atención ante cualquier tipo de información. El paciente esquizofrénico, siempre tiene un nivel de atención disminuido, con un aumento de la distractibilidad. El nivel de atención, de cualquier individuo, se puede poner en evidencia, a través de la medición del diámetro de la pupila del ojo (cuadro 8).

La **memoria episódica** consiste en recordar lo ocurrido ayer. La memoria semántica implica reconocer el significado de las palabras. Para reconocer la función de la memoria de trabajo ó *working memory* es necesario retener brevemente una representación. Por ejemplo, para poder recordar un número telefónico se debe usar la memoria en forma *"on-line"*. En cambio la memoria "procedural o de procedimiento", es la que se requiere para recordar una acción aprendida, por ejemplo andar en bicicleta.

El test de Wisconsin *(Wisconsin Card Sorting Test, WCST)*, es de suna utilidad para evaluar la *working memory*. Consiste en una serie de cartas, que se entregan

CUADRO 8. Diferencias en la atención de los pacientes esquizofrénicos, según la medición del diámetro pupilar



(Extractado de Keefe)

para ser ordenadas, de acuerdo al color o la forma. Puede realizarse con 64 o 128 cartas de diferente tipo, que deben ordenarse, de acuerdo a las consignas, por el color o la forma, según lo indique el entrevistador, a medida que transcurre el test.

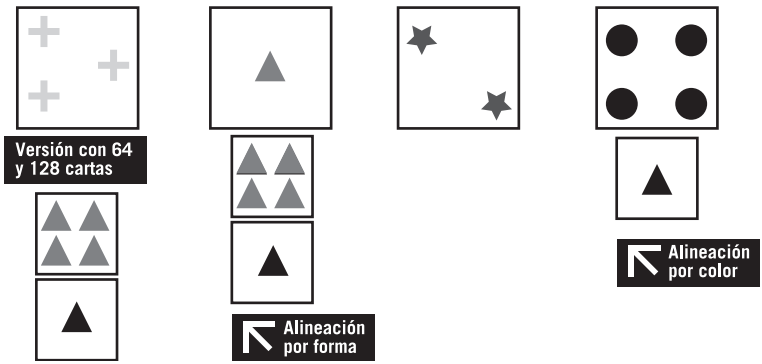
Dado que las mismas cambian de manera sucesiva, es necesario tener una atención constante, para poder ejecutar la última consigna indicada. Requiere tener abstracción y plasticidad, elaborar hipótesis, y responder de acuerdo al refuerzo positivo o negativo que el entrevistador vaya realizando, según la forma de actuar del sujeto. Los pacientes con disfunción del lóbulo frontal no logran alinear las tarjetas y cometen errores, al seguir alineando las cartas, con la consigna inmediata anterior. La medición de aciertos y errores determina el nivel, a través de puntajes, del déficit encontrado en el sujeto (cuadro 9).

El **lenguaje** es la fonología semántica y de sintaxis. En la mayoría de los pacientes con trastornos esquizofrénicos es normal, ya que los mismos no presentan dificultades para hacerse entender por otros.

Por descubrir la diferencia de las funciones cognitivas, entre los dos hemisferios cerebrales, se le otorgó a Roger Perry, en 1981, el premio Nobel de Medicina. Cada hemisferio puede aprender, independientemente del otro, y el hemisferio derecho puede expresarse de manera no verbal (cuadro 10).

El cerebro de Einstein tenía una relación mayor de glia-neuronas, en el área asociativa parietal, que en la prefrontal, en comparación con los controles. Además, la diferente neuroanatomía parietal le permitía una integración de las vías neuronales *(Witelson, Neuroscience Exploring)*.

CUADRO 9. Test de Wisconsin para evaluar la atención



Requiere abstracción, hipótesis, plasticidad y responder de acuerdo al refuerzo positivo o negativo del entrevistador.
Pacientes con disfunciones del lóbulo frontal no logran alinear y cometen errores (siguen alineando tarjetas de la consigna anterior).

(Wisconsin Card Sorting Test, WCST)

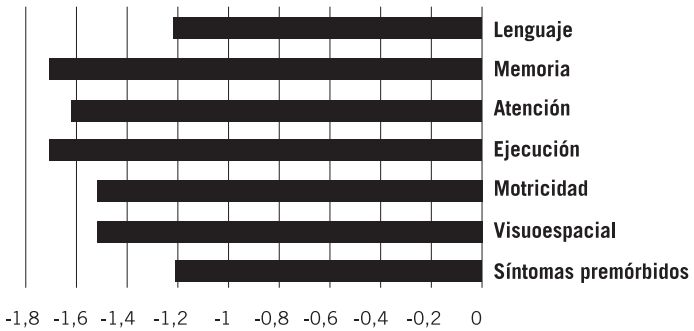
CUADRO 10. Diferencias entre los hemisferios cerebrales

Roger W. Perry

Premio Nobel 1981

- Descubre las diferencias de las funciones cognitivas entre los dos hemisferios cerebrales.
- Cada hemisferio puede aprender independientemente del otro.
- El hemisferio derecho no se expresa verbalmente y debe hacerlo de una manera no-verbal.

CUADRO 11. Cantidad de desvíos estándares anormales, a continuación del 1er. episodio esquizofrénico.
Comparación con controles normales, en diferentes tests neuropsicológicos



A las áreas asociativas prefrontal y parieto-témporo-occipital-límbica se les atribuye la construcción del lenguaje, la sensibilidad, el pensamiento matemático y la viso-espacialidad.

El grado de deterioro cognitivo se puede determinar calculando el número de los desvíos estándares, para una población determinada. Así, por ejemplo, una población de pacientes esquizofrénicos, equivalente en edad y educación con una población normal, evidencia un aumento notorio de los desvíos, respecto de los controles. Se puede medir la memoria, el lenguaje, la función ejecutiva, etc. Algunas de estas funciones se deterioran, de manera muy precoz, con el desarrollo de la enfermedad (cuadro11).

Tres o más desvíos estándares señalan un deterioro severo, que en general se puede manifestar por el aumento de la distractibilidad, el retardo para recordar, la falta de destreza ejecutiva, las alteraciones en la función ejecutiva, la memoria de trabajo o *working memory*, la falta de fluidez verbal, etc. (cuadro 12)

CUADRO 12. Deterioro cognitivo en la esquizofrenia

DETERIORO GRAVE
(1-2 desvíos estándar de la media)
- ❖ Aprendizaje serial.
- ❖ Funciones ejecutivas (esencial para resolver relac. interpersonales).
- ❖ Vigilancia.
- ❖ Rapidez motora.
- ❖ Fluidez verbal.

DETERIORO SEVERO
(1-2 desvíos estándar de la media)
- ❖ Distractibilidad, confusión.
- ❖ Retardo para recordar.
- ❖ Destreza viso-motora.
- ❖ "Working memory" (esencial para recordar lo reciente, 2-3 min. antes).
- ❖ Fluidez verbal.

(Media es la referida a población control para edad y educación)

CUADRO 13. Coeficiente Intelectual (CI), Atención, Memoria y Funciones ejecutivas luego de 10 años en pacientes con esquizofrenia

	Pacientes con esquizofrenia (n: 117)	**Duración de la enfermedad**
DETERIORADOS CI previo normal vs. CI actual = ⇓ CI)	51% 87 puntos	12,4 años
COMPROMETIDOS CI previo bajo vs. CI actual = ≈ CI	23% 80 puntos	9,4 años
PRESERVADOS CI previo normal vs. actual = CI s/cambios	25% 101 puntos	11,9 años

Atención
F. ejec. ↘

(Extractado de Weickert, Archives G Psychiatry 2000, 56: 907-914)

CUADRO 14. Porcentajes de diferentes trastornos mentales en la descendencia

		HIJOS			
		EQ (n: 79)	**Tr. afectivo** (n: 57)	**Otros** (Eje I)	**Normales** (n: 133)
PADRES	**EQ**	15,2%	35,4%	16,5%	32,9%
	Tr. afectivos	7%	45,6%	21,1%	26,3%
	Normales	0,8%	30,1%	27,8%	41,4%

Déficits neurocognitivos sólo en la descendencia con esquizofrenia (EQ)
(Tests previos y 20-30 años después)

(American J.Psychaitry. Erlenmeyer-Kimbling cols, 2000; 157: 1416-1422).

CUADRO 15. Alteraciones cognitivas. Relación con los síntomas negativos

Déficits sociales		Síntomas negativos
❖ Déficit laboral. ❖ Déficit vocacional. Hipometabolismo Frontal y Prefrontal (?)	**Alteraciones cognitivas**	❖ Pérdida de interés. ❖ Apatía. ❖ Enlentecimiento. ❖ Desesperanza. Hipometabolismo Frontal y Prefrontal (?)

En el cuadro 13 se puede observar que el coeficiente intelectual, la atención, la memoria y las funciones ejecutivas se deterioraron en el 75% de los esquizofrénicos, luego de 10 años de enfermedad. Aún el 25% del grupo de los pacientes, que no mostraron diferencias entre sus coeficientes intelectuales, antes y luego de 10 años de evolución, tenían la atención y la función ejecutiva disminuida, es decir, que presentaban alteraciones cognitivas.

Se pudo demostrar que existía un deterioro cognitivo antes y 30 años después de la presentación de la enfermedad, en los hijos con padres que padecían de esquizofrenia. Además, la carga genética en la descendencia, que presentó esquizofrenia fue del 15.2%, comparada con el 0.8% de los hijos cuyos padres no presentaban el trastorno (cuadro 14).

Se puede afirmar que, las **características del deterioro cognitivo** en la esquizofrenia, se caracterizan porque (cuadro 15):

1. **Los déficits cognitivos estaban presentes antes del desarrollo de la enfermedad esquizofrénica.**
2. **Existe una prevalencia mayor en desarrollar esquizofrenia en los hijos de padres con esquizofrenia, cuando se los compara con una población normal.**
3. **El deterioro cognitivo en la esquizofrenia persiste a través del tiempo. Se pudo demostrar alteraciones en los tests de memoria visual, de atención y de funciones motoras, en los niños, aunque la tendencia es que aparezca en la adultez.**
4. **Las alteraciones cognitivas no son producidas por los síntomas psicóticos. Tienen una elevada correlación con los síntomas negativos, pero no son la causa del déficit cognitivo. No son producidas por la medicación antipsicótica. Empeoran con las medicaciones anticolinérgicas, no así por los antipsicóticos que actúan sobre el receptor colinérgico, como la clozapina.**
5. **Los pacientes no tienen conocimiento de su propio déficit (cuanto más grave es el déficit mayor es la negación de la enfermedad).**
6. **Existe una relación directa entre el pensamiento normal y el déficit cognitivo.**

7. **El deterioro cognitivo empeora los tests y hace difícil la valoración de la memoria verbal, vigilancia, y las funciones ejecutivas en los pacientes.**
8. **La pérdida del conocimiento no incluye solo la pérdida del conocimiento abstracto de percepción, sino, además, las pérdidas de los conceptos de espacio personal y memoria clásica (no se pueden conocer los déficit propios que son desconocidos a uno mismo).**
9. **Es necesario tratar de interesar al paciente en su propia investigación fármaco-psicoterapéutica, porque es él el que debe interesarse en mejorar su desempeño y ayudarlo a buscar alternativas para lograrlo.**

Neurodegeneración

¿Puede atribuirse la neurodegeneración a la recurrencia de la enfermedad esquizofrénica?,

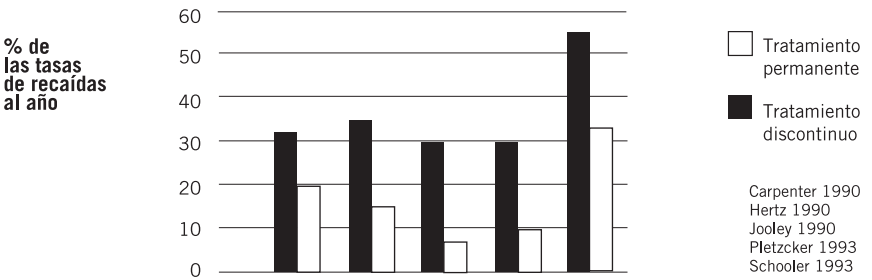
Si la respuesta es afirmativa, no efectuar el tratamiento psicofarmacológico adecuado, que brinda la posibilidad de evitar la recurrencia de la enfermedad, más que iatrogenia, por la posibilidad de incurrir en daño por los efectos adversos de la medicación administrada, sería una mala praxis médica.

Diferentes estudios con neuroimágenes han demostrado la pérdida de sustancia gris y blanca en la esquizofrenia (9, 8).

Se ha observado en sustancia gris:

□ Pérdida marcada cortical (5%/año).
□ La pérdida neuronal es mayor en los más jóvenes.
□ La corteza parietal y motora sufre una pérdida temprana (20%).
□ Los cambios estructurales progresan, luego del comienzo de la psicosis.

CUADRO 16. Tratamiento discontinuo vs. permanente. Porcentaje de recurrencia esquizofrénica tratada con antipsicóticos convencionales



(Extractado de Kane APA, Annual Meeting S. Francisco,2003)

La oligodendroglia de la sustancia blanca, prefrontal y límbica, sufre un proceso de desmielinización. Se requiere de la integración normal de las vías y sistemas para una adecuada conexión prefrontal (4)6)

Recurrencia

¿Es posible impedirla con el tratamiento antipsicótico?

Las recurrencias o los rebrotes esquizofrénicos disminuyen hasta un 5% cuando se administran los antipsicóticos convencionales de manera "permanente". Si en cambio el tratamiento se realiza en forma discontinua la recurrencia puede alcanzar hasta un 60%, según los estudios que se analicen (cuadro 16).

A su vez, el índice de rebrote puede llegar hasta el 70%, cuando la discontinuación de la medicación antipsicótica convencional, se efectúa de manera abrupta, frente al 30% cuando la misma se realiza de manera gradual (cuadro 17).

Realizado un tratamiento exitoso en el episodio agudo y suspendido el mismo, el porcentaje de recaída al año y medio alcanza un 80%. Sin embargo, la necesidad de re-internación posterior disminuye notablemente (cuadro 18).

Luego de 8 semanas de tratamiento exitoso la posibilidad de recaída varía según se considere el número del episodio agudo y el tiempo de seguimiento que se realice.

Si es el primer brote, la posibilidad de recaída aumenta en forma gradual, pasando de un 0% a un 80%, en los 3 primeros años, y alcanzando el 90% después del 3er. año.

Si en cambio es el 2do. ó 3er. brote, la posibilidad de recaída aumenta en forma abrupta. El porcentaje pasa de un 40% ó 80%, según se trate del 2do. o 3er. brote respectivamente, a casi más del 90%, antes de los 3 años, y rápidamente supera esa cifra en los 2 años siguientes, llegando a más del 90% (cuadro 19).

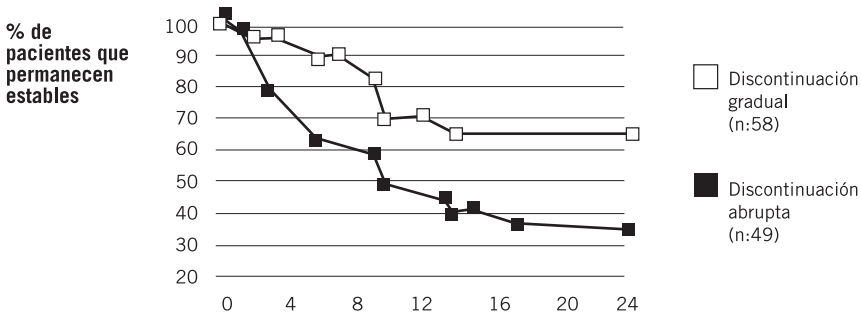
La Asociación Psiquiátrica Americana afirmaba, en 1999, que para el tratamiento de la esquizofrenia que:

"…Un paciente que ha tenido solamente un episodio de síntomas positivos, y no ha tenido síntomas durante el siguiente año de terapia de mantenimiento, puede ser considerado para un período de ensayo sin medicación. La discontinuación de los medicamentos también puede ser considerada para los pacientes de múltiples episodios previos que permanecieron estables durante 5 años sin síntomas positivos y que cumplen con el tratamiento. Se recomienda la continuación indefinida de la medicación antipsicótica para los pacientes con una historia de severos intentos de suicidio o conducta violenta o agresiva …."

Sin embargo, los actuales estudios con meta-análisis no pueden poner en evidencia que la discontinuación del tratamiento con medicación antipsicótica, después de un año asintomático, puede evitar la recaída en un futuro, con el flagelo más temible como es la neurodegeneración.

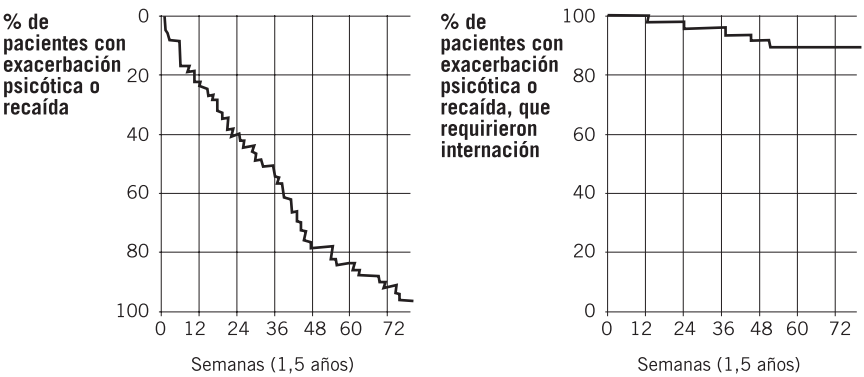
Así como la evidencia de los estudios con meta-análisis afirman que, para evitar una muerte por cáncer de mama, se debe solicitar 1.075 mamografías a sujetos normales, ó para prevenir el infarto de miocardio a 33 individuos se debe

CUADRO 17. Tratamiento discontinuo (suspensión gradual o abrupta del tratamiento)
Porcentaje de recurrencia esquizofrénica luego de la suspensión de 24 meses con antipsicóticos convencionales



(Extractado de Stefan, Travis & Murray: An Atlas of Schizophrenia Parthenon Ed. New York, 2002).

CUADRO 18. Tratamiento discontinuo.
Porcentaje de recurrencia esquizofrénica durante 1,5 años después de la suspensión del tratamiento con antipsicóticos en el 1er. episodio (n: 53)

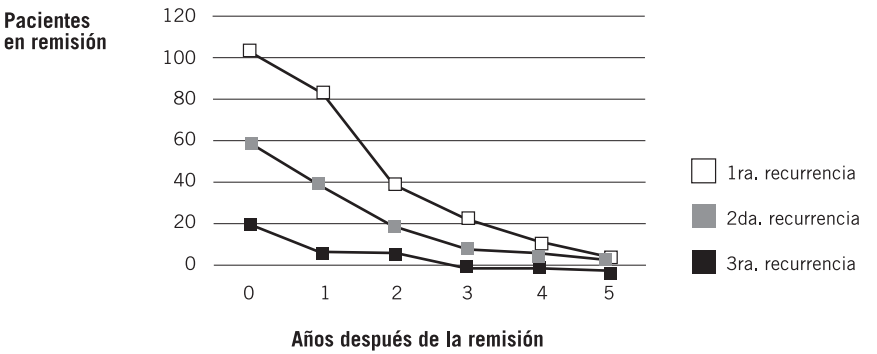


(Extractado de Gitlin y col., American J. Psychiatry 2001; 158: 1835-1842

indicar aspirina a otros 100, para prevenir la recurrencia de la esquizofrenia a 1 enfermo, es necesario indicar antipsicóticos a 2 pacientes con la enfermedad.

Ello significa que el tratamiento preventivo de la recurrencia esquizofrénica está muy bien posicionado cuando se lo compara con otras especialidades médicas. Sólo resta entonces, establecer el control de la medicación en el largo plazo, que

CUADRO 18. Tratamiento discontinuo.
Porcentajes de recurrencia esquizofrénica en el 1er., 2do. y 3er. episodio, luego de 8 semanas de tratamiento efectivo con antipsicóticos.



(Extractado de Kane APA, Annual Meeting S. Francisco, 2003)

implica la evaluación del los riesgos/beneficios en la relación médico-paciente.

En resumen luego del 1er. episodio de esquizofrenia existen **ventajas del tratamiento permanente sobre el discontinuo (31):**

- □ **Con el tratamiento discontinuo 96% de los pacientes presentaron recurrencia al año y medio.**
- □ **Con la reinstauración precoz del antipsicótico la re-internación fue sólo del 4%.**
- □ **La disyuntiva no es en la elección del antipsicótico, sino la precocidad de reinstaurar el tratamiento farmacológico y psico-social.**
- □ **El tratamiento permanente implica la prevención de la recurrencia y NO la mejoría de la sintomatología (como por ejemplo la mejoría de los síntomas negativos, cognitivos o del funcionamiento social).**
- □ **Los antipsicóticos atípicos han demostrado tener un bajo índice de disquinesias o extrapiramidalismos, pero sí otros efectos secundarios.**

Diferencias entre antipsicóticos convencionales y atípicos

La escala de síntomas positivos y negativos *(PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia)*, es una de las más utilizadas para "dirimir" las diferencias estadísticas entre antipsicóticos atípicos. Fue creada para poder diferenciar los síntomas generales, positivos y negativos de la esquizofrenia a través de un sencillo cuestionario que el entrevistador debe evaluar de manera comparativa durante el transcurso de la enfermedad, a través de un puntaje pre-establecido (cuadro 20).

En el exhaustivo estudio de Leucht, hecho por meta-análisis, donde se tuvieron

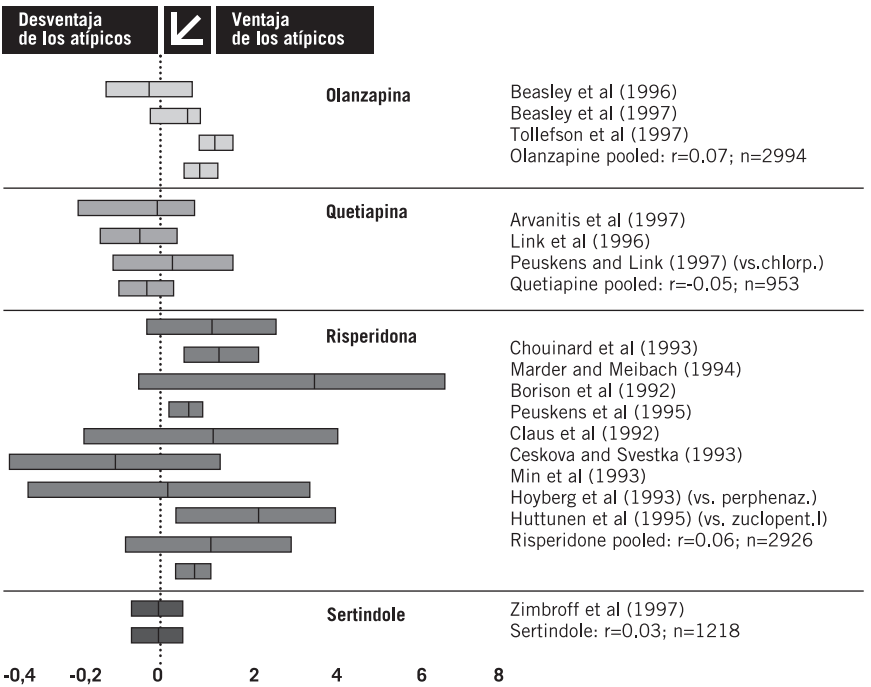
CUADRO 20. Escala de síntomas positivos y negativos (PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia)

ITEMS: 30	**Valoración por:**	Síntomas desde ausente a presencia severa (1 a 7) Clusters, agrupamiento por síntomas

Síntomas positivos	**Síntomas negativos**	**Psicopatología gral.**
❖ Delirios.	❖ Embotamiento afectivo.	❖ Preocupación somática.
❖ Desorg. conceptual.	❖ Retraimiento afectivo.	❖ Ansiedad.
❖ Alucinaciones.	❖ Rapport pobre.	❖ Sentimientos de culpa.
❖ Excitación.	❖ Retraimiento social, pasividad, apatía.	❖ Tensión motora.
❖ Ideas de grandeza.	❖ Dificultad en el pensamiento abstracto.	❖ Amaneramiento y posturas extravagantes.
❖ Desconfianza.	❖ Falta de espontaneidad y fluidez en la conversación.	❖ Depresión.
❖ Hostilidad.	❖ Pensamiento estereotipado.	❖ Retardo motor.
		❖ Falta de cooperación.

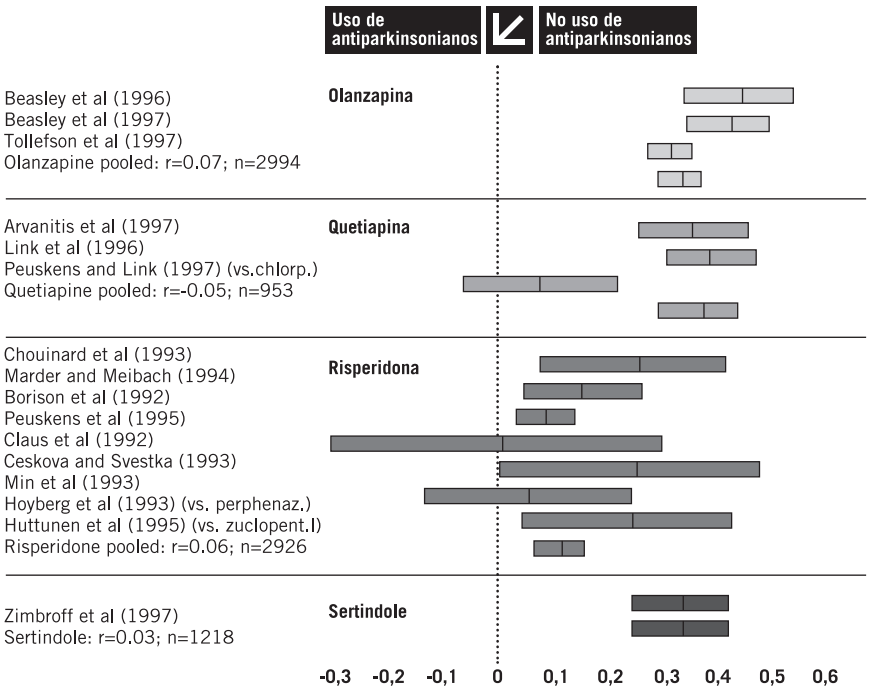
(Extractado de Fiszbein, Kay, Opler Int. J. Neuroscience, 1986)

CUADRO 21. Comparación entre antipsicóticos atípicos y convencionales (Haloperidol)
(Meta-ánalisis por la E. de Panss, n: 7.245)



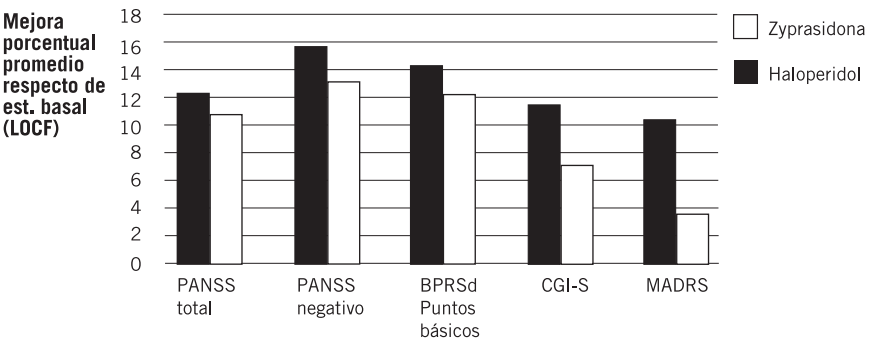
Extractado de Leucht y col. Schizophrenia Research 1999; 35: 51-68

CUADRO 22. Comparación entre antipsicóticos atípicos y convencionales (Haloperidol), (Meta-ánalisis, n: 7.245)



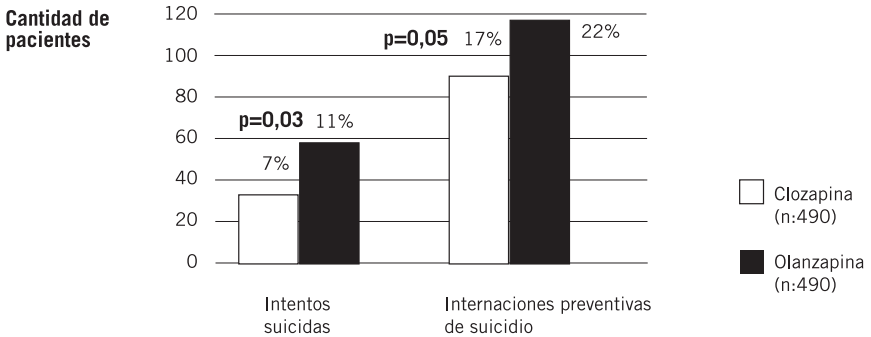
Extractado de Leucht y col. chizophrenia Research 1999; 35: 51-68

CUADRO 23. Comparación entre antipsicóticos atípicos (Zyprasidona) y convencionales (Haloperidol)



Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS), Brief Psychartric Rating Scale (BPRS), Escala de Impresión Clínica Global (CGI), Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS). (Extractado de Meltzer, APA Meeting, 2001)

CUADRO 24. Diferencias en la reducción de las acciones suicidas, entre dos antipsicóticos atípicos (Clozapina vs. Olanzapina)



(Extractado de Meltezer y col., Archives G. Psychiatry 2003; 60: 82-91

en cuenta investigaciones controladas con la escala de PANSS y el uso de antiparkinsonianos, como medida de la gravedad de los extrapiramidalismos, se observó una franca mejoría con el uso de los antipsicóticos atípicos (AA) (olanzapina, risperidona y quetiapina) sobre los convencionales (haloperidol) (cuadros 21 y 22)

En otro estudio el AA, zyprasidona en comparación con el haloperidol, mostró mejores resultados, en lo que se refiere a los síntomas negativos y al puntaje total de le escala PANSS (cuadro 23)

En un reciente estudio se pudo comprobar que también existen diferencias entre los AA. En un estudio multicéntrico la clozapina fue más eficaz que la olanzapina en la protección de los intentos y acciones preventivas suicidas (cuadro 24).

En un meta-análisis de 12.649 pacientes, Geedes, experto en medicina basada en la evidencia y asesor al Ministerio de Salud del Reino Unido, dice que:

"... Los atípicos tienen una eficacia levemente superior a los convencionales. Son mejor tolerados que los convencionales por sus menores efectos extrapiramidales... Dado que las diferencias son debidas a las altas dosis que se usaron con los convencionales...., no existen razones suficientes para aconsejar antipsicóticos atípicos como de primera elección..."

En cambio, Davis con una meta-análisis de 21.000 pacientes disiente con Geedes cuando afirma que:

"... existe en una eficacia levemente superior a los convencionales sobre los síntomas positivos y en los tratamientos de corta duración... Los atípicos son moderadamente superiores sobre los síntomas negativos, cognitivos, afectivos, impulsivos. Geedes, se basó solo en los abandonos, que pueden deberse a los efectos secundarios o a la falta de eficacia..".

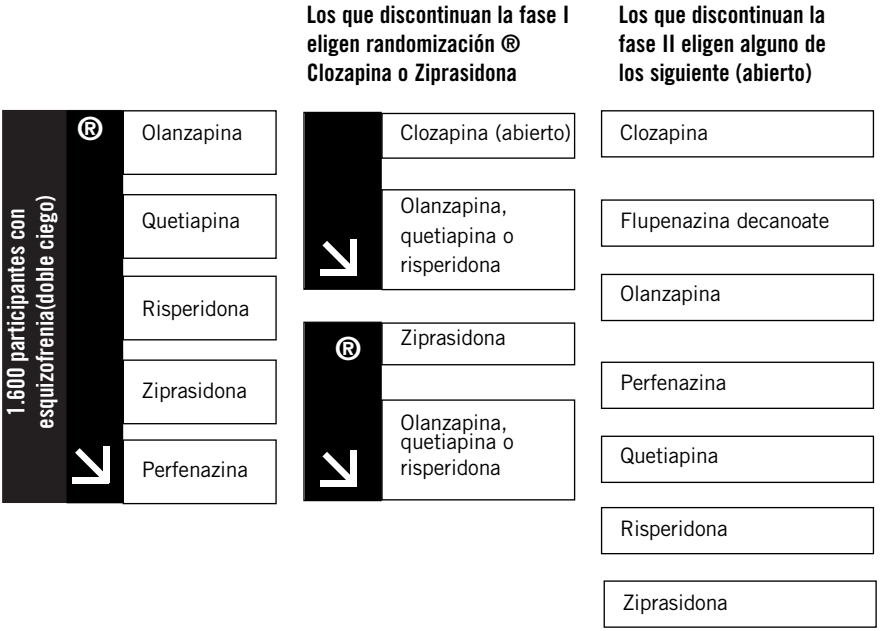
CUADRO 25. Diferencias clínicas de los Antpsicóticos Atípicos (I)

Geedes (British Medical Journal, Inglaterra) n: 12.649	**Davis** (APA, San Francisco Meeting, 2003, EE.UU.) n: 21.020	**Leucht** (American J. Psychiatry, EE.UU.) n: 7.245
❖ Los atípicos tienen una eficacia levemente superior a los convencionales. ❖ Son mejor tolerados que los convencionales por sus menores efectos extrapiramidales.	❖ Los atípicos tienen una eficacia levemente superior a los convencionales sobre los síntomas positivos y en los tratamientos de corta duración.	❖ Los atípicos tienen una eficacia levemente superior a los convencionales con menores efectos extrapir., comparados con los convencionales en dosis bajas.

CUADRO 26. Diferencias clínicas de los Antpsicóticos Atípicos (II)

Geedes (British Medical Journal, 2000; 321: 1371-1376 n: 12.649)	**Davis** (APA, San Franciso Meeting, 2003, EE.UU.) n: 21.020	**Leucht** (American J. Psychiatry 2002; 159: 180-190) n: 7.245
❖ Las diferencias son debidas a las altas dosis que se usaron con los convencionales. ❖ No hay razón suficiente para aconsejar AA como de primera elección.	❖ LAA son moderamente superiores sobre los síntomas negativos, cognitivos,afectivos, impulsivos. ❖ "…Geedes se basó sólo en los abandonos" (que se pueden deber a los efectos secundarios o a la falta de eficacia).	❖ Son moderamente superiores sobre los síntomas negativos.

CUADRO 27. Protocolo de Investigación, para diferenciar a los diferentes Antipscióticos Atípicos



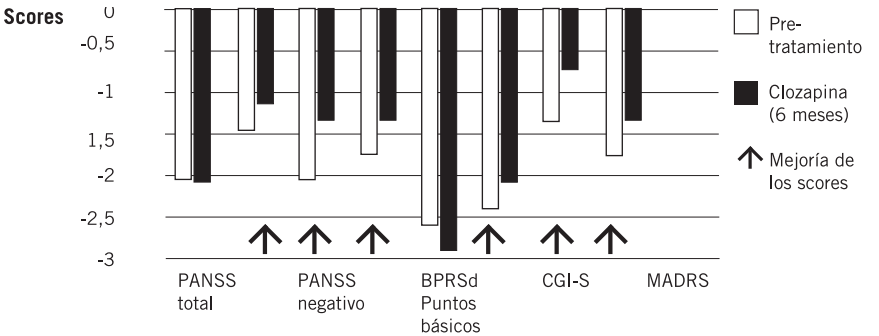
(Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness, CATIE)

CUADRO 28. Déficit cognitivos tratados con Olanzapina, Haloperidol y Risperidona

ESTUDIO	RESULTADOS
(n: 65)	**En las escalas neurocognitivas:**
Haloperidol 5-20 mg **Olanzapina 5-20 mg**	Olanzapina fue más eficaz que el haloperidol y la risperidona.
Risperidona 4-10 mg	No hubo diferencias entre haloperidol y risperidona.

(Extractado de Purdon y col., Archives G. Psychiatry 2000; 57: 249-258)

CUADRO 29. Mejoría de los déficit cognitivos tratados con clozapina



(Extractado de McGurk y col., J Clinical Psychiatry 1999; 60 (S 12): 24-29)

CUADRO 30. Déficit cognitivos tratados con Quetiapina y Haloperidol

ESTUDIO	RESULTADOS
(n: 58)	**En la escalas neurocognitivas: fluencia verbal, diferencias de colores, memoria verbal.**
Haloperidol 12 mg/d	Quetiapina fue más eficaz que el haloperidol.
Quetiapina 300 mg/d 600 mg/d	Las dosis de 600 mg/d fueron más eficaces.

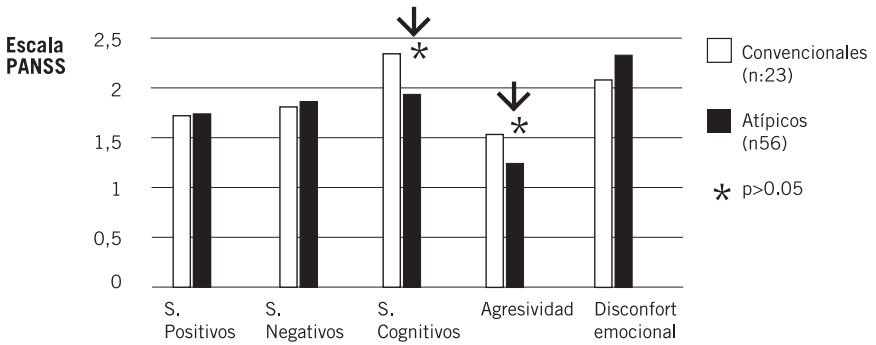
(Extractado de Velligan y col., Schizophrenia Research 2002; 53:239-248)

CUADRO 31. Déficit cognitivos tratados con Zyprasidona y Aripiprazole

ESTUDIO	RESULTADOS
(n: 19)	**En la escalas neurocognitivas:**
APs Conv. 12 pac. Zyprasidona 4 pac. Aripiprazole 5 pac.	Ziprasidona y Aripiprazole mejoraron las escalas atencionales, los tiempos de reacción y los de la memoria de llamada.

(Extractado de Seger y col., CNS Spectrums 1997; 2: 56-59)

CUADRO 32. Mejoría de algunos déficit cognitivos tratados con Antipsicóticos Atípicos en un programa de rehabilitación laboral



(Extractado de Meyer y col., J Clinical Psychiatry 2002; 63: 108-116)

(Davis fue quién con sus investigaciones en 1975, recomendó el tratamiento a largo plazo con carbonato de litio para los enfermos bipolares y con antipsicóticos para los esquizofrénicos).

En otra investigación que abarcó 7.245 pacientes, Leucht, indica que:

"... Los atípicos tienen una eficacia levemente superior a los convencionales con menores efectos extrapiramidales comparados con los convencionales en dosis bajas..."

Las diferencias clínicas entre investigadores de reconocido prestigio internacional, respecto a la utilidad y ventajas de los antipsicóticos atípicos sobre los convencionales han trasvasado las fronteras de lo académico. La situación se ha convertido en un tema de la administración política de la salud, ya que el control del gasto estaría en directa relación si se recomendase de manera absoluta y con suficiente evidencia, le necesidad de indicar medicación antipsicótica, de por vida, para este tipo de pacientes (cuadros 25 y 26).

Obviamente, ello significaría que los AA serían considerados, como de primera elección, para la esquizofrenia en general, ya sea ésta aguda o crónica.

Existe en la actualidad un excelente proyecto subvencionado por entidades gubernamentales y no- gubernamentales en los EE.UU. para poder establecer la utilidad si los antipsicóticos atípicos (AA) fuesen de primera elección, para el tratamiento de la esquizofrenia.

El protocolo de investigación CATIE *(Clinical Antipsychotic Trials of Intervencion Effectiveness)* se propone demostrar cual sería el AA más efectivo para mejorar la calidad de vida de pacientes esquizofrénicos. Se reclutarán 1.600 enfermos de manera randomizada, según el esquema del cuadro 27.

Además del proyecto de investigación CATIE **(www.catie.net)**, existen otros protocolos de investigación en algunos países desarrollados similares, como por ejemplo, el que pretende establecer la necesidad del uso precoz de los AA, en la etapa prodrómica de la esquizofrenia **(www.eufest.org.eu, www.pepp.org.ca,**

www.eppic.org.au).

Tratamiento del déficit cognitivo

Si bien se conoce que los agonistas del receptor NMDA (glicina, cicloserina, ampakinas), mejoran las alteraciones cognitivas, por ahora, sólo existen evidencias del mejoramiento del deterioro cognitivo de la esquizofrenia con los antipsicóticos atípicos (aripiprazole, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, zyprasidona) (ver cuadros 28-31 sobre las diferencias de los AA en el deterioro cognitivo).

En las escalas de funcionamiento social se pudo comprobar que los AA mejoran las conductas agresivas, los déficits cognitivos y la re-socialización. En cambio persisten los síntomas positivos, negativos y el disconfort (cuadro 32).

Conclusiones

Diferencias entre antipsicóticos atípicos (AA) y convencionales:

- □ **Los AA han demostrado tener un bajo índice de disquinesias o extrapiramidalismos..Presentan diferencias entre los beneficios/riegos a largo plazo.**
- □ **En la eficacia a corto plazo, los convencionales (a dosis bajas), son comparables a los AA.**
- □ **Los AA son más eficaces en los respondedores parciales, en los no-respondedores y en los trastornos cognitivos y agresivos.**
- □ **Ambos grupos de antipsicóticos presentan un índice de recaída de hasta del 20% en el 1er. año, luego del episodio agudo.**
- □ **Los AA actúan sobre los síntomas negativos primarios, a diferencia de los convencionales, que actúan sobre los síntomas negativos secundarios (que son los que aparecen con los positivos).**
- □ **Los síntomas negativos y cognitivos pueden mejorar cuando se administran AA por años.**
- □ **A diferencia de los convencionales los AA, pueden usarse en un espectro mayor de indicaciones.**
- □ **Faltan dilucidar, para los AA, los efectos sobre la sexualidad, el aumento de peso, la diabetes, y los anticolinérgicos (hipotensión, sedación y cardiovasculares).**

Ventajas y desventajas del tratamiento discontinuo en la esquizofrenia:

- □ **Se necesita de un control más cercano con el paciente.**
- □ **Tiene una recurrencia del 96% a los 2 años de la suspensión.**
- □ **Aumenta la sensibilidad de porque reinstaurar la medicación, mejora la comorbilidad de la enfermedad y disminuye los efectos secundarios a largo plazo.**
- □ **Tiene menores costos.**

- □ **Existe la posibilidad de usar los antipsicóticos convencionales.**
- □ **Es difícil de predecir en este tratamiento los síntomas prodrómicos no-psicóticos de la recaída o la recurrencia.**
- □ **Es necesario encontrar otro antipsicótico convencional, si existe resistencia al utilizado con anterioridad.**

Ventajas y desventajas del tratamiento permanente en la esquizofrenia:

- □ **El tratamiento permanente implica la prevención de la recurrencia y NO la mejoría de la sintomatología (como por ejemplo la mejoría de los síntomas negativos, cognitivos o del funcionamiento social).**
- □ **Requiere de una dosificación mayor por día, que el tratamiento discontinuo.**
- □ **Necesita menor control en el seguimiento.**
- □ **Se debe buscar el AA adecuado para el tratamiento a largo plazo**
- □ **Permite con los AA un mayor control de los síntomas positivos, negativos y cognitivos.**
- □ **Disminuye la recurrencia, la suicidabilidad y la agresividad.**
- □ **Los AA presentan efectos secundarios a largo plazo que requieren monitoreo: obesidad, diabetes, hiperlipidemias, trastornos cardiovasculares.**

-Tratamiento del deterioro cognitivo de la esquizofrenia:
diferencias entre antipsicóticos atípicos y convencionales:

- □ **Los atípicos son más efectivos que los convencionales.**
- □ **No hay aún evidencias de diferencias entre los atípicos.**
- □ **La clozapina presenta algunas ventajas sobre los demás atípicos en la working memory y el procesamiento verbal.**
- □ **La risperidona, olanzapina, quetiapina, zyprasidona y aripiprazole aparecen con diversas ventajas según los tests neurocognitivos estudiados.**

Referencias biblográficas

Barch DM., Carter CS., Braver TS., y col: "Selective Deficits in Prefrontal Cortex Function in Medication-Naive Patients With Schizophrenia", Arch Gen Psychiatry 2001; 58: 280-288.

Citrome L, Volavka J: "Atypical antipsychotics: revolutionary or incremental advance?", Expert Rev. Neurotherapeutics, 2002; 2: 69-88.

Davis JM, Chen N, Glick ID: "A Meta-analysis of the Efficacy of Second-Generation Antipsychotics", Archives General Psychiatry, 2003; 60: 553-564.

Davis KL, Stewart DG, Friedman JI, y cols: "White Matter Changes in Schizophrenia", Arch Gen Psychiatry 2003; 60: 443-456.

Erlenmeyer-Kimling L, Rock D, Roberts SA, y cols: "Attention, Memory, and Motor Skills as Childhood Predictors of Schizophrenia-Related Psychoses: The New York High-Risk Project", American J

Psychiatry 2000; 157: 1416-1422.

Ernst M, Kimes AS, London ED, y cols: "Neutral Substrates of Decision Making in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder", American J Psychiatry 2003; 160: 1061-1070.

Geddes J, Freemantle N, Harrison P: "Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis", British Medical Journal, 2000; 321: 1371-1376.

Ho B, Alicata D, Ward J, y cols: "Untreated Initial Psychosis: Relation to Cognitive Deficits and Brain Morphology in First-Episode Schizophrenia", American J Psychiatry 2003; 160: 142-148.

Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, y cols: "Progressive Decrease of Left Superior Temporal Gyrus Gray Matter Volume in Patients With First-Episode Schizophrenia", American J Psychiatry 2003; 160: 156-164.

Kaspar S, Kapur S, Crow T: "The importance of proceeding adequate treatment for schizophrenia somatic therapies", Electronic Build Word Psychiatric association, 2002; ----: 1-14. / FALTA DATO //

Keefe RSE, Bollini AM, Silva SG: "Do Novel Antipsychotics Improve Cognition? A Report of a Meta Analysis", Psychiatric Annals 1999; 29: 623-629.

Keefe RSE, McEvoy JP: Negative Symptom and Cognitive Deficit Treatment Response in Schizophrenia 2001.

Krishnan KRR: "Evidence-Based Treatment of Psychiatric Disorders", San Francisco Marriott 2003, 156th Annual Meeting.

Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D: "Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetianpine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials", Schizophrenia Research, 1999; 35: 51-68.

Leucht S, Pitschel-Walz G, Engel R, y cols: "Amisulpride, an Unusual 'Atypical' Antipsychotic: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials", American J Psychiatry 2002; 159: 180-190.

Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J: "New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis", The Lancet, 2003; 361: 1581-1589.

Markussen Linnet K, Dalsgaard S, Obel C, y cols: "Maternal Lifestyle Factors in Pregnancy Risk of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Associated Behaviors: Review of the Current Evidence", American J Psychiatry 2003; 160: 1028-1040.

Mataix-Cols D, Rauch SL, Baer L, y cols: "Symptom Stability in Adult Obsessive-Compulsive Disorder: Data From a Naturalistic Two-Year Follow-Up Study", American J. Psychiatry 2002; 159: 263-268.

Olfson M, Gameroff M, Marcus SC, y cols: "National Trends in the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder", American J Psychiatry 2003; 160: 1070-1077.

Penninx BWJH, Beekman ATF, Honig A, y cols: "Depression and Cardiac Mortality", Arch Gen Psychiatry 2001; 58: 221-227.

Remington G: "Atypical antipsychotics: where does ziprasidone fit?", Expert Rev. Neurotherapeutics, 2002; 2: 13-24.

Sagi-Schwartz A, Ijzendoorn MH, Grossman KE, y cols: "Attachment and Traumatic Stress in Female Holocaust Child Survivors and Their Daughters", America J Psychiatry 2003; 160: 1086-1092.

Siris SG: "Depression in Schizophrenia: Perspective in the Era of 'Atypical' Antipsychotic Agents", American J Psychiatry 2000; 157: 1379-1389.

Stefan M, Travis M, Murray RM: "An Atlas of Schizophrenia".

Tamminga CA: "Treating Schizophrenia Now and Developing Strategies for the Next Decade", CNS Spectrum 2001; 6: 987-992.

Tamminga, CA: "Images in Neuroscience", American J Psychiatry 1999; 156: 1311.

Tandon BR, Jibson MD: "Pharmacologic Treatment of Schizophrenia: What the Future Holds", CNS Spectrum 2001; 6: 980-986.

Thompson PM, Vidal Ch, Giedd JN, y cols: "Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia", Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A. 2001; 98: 11650-11655.

Witelson SF, Kigar DL, Harvey T: "The exceptional brain of Albert Einstein", The Lancet 1999; 353: 2149-2153.

World Psychiatry Association: "Neuropsychology/Cognitive Psychology/Cognitive Neuroscience", 2002: 17-23.

c2.

Diferencias clínicas, de neuroimágenes y de tratamiento entre los trastornos cerebrales degenerativos y vasculares

Conrado Estol

Relación entre demencia vascular (DV) y enfermedad de Alzheimer (EA)

¿Existen diferencias entre los trastornos cerebrales degenerativos y vasculares?

Kandell (premio Nobel de Medicina 2000, afirmó que *"... somos quienes somos en gran medida por lo que hemos aprendido y somos capaces de recordar..."*

Existe evidencia clínica que demuestra que a partir de los 40 años empiezan a aparecer algunos olvidos, considerados intrascendentes:

La demencia vascular (DV) presenta diferentes categorías según se trate de:

□ Infartos lacunares (2 o 3 mm)
□ Infartos múltiples (vasos grandes)
□ Infartos de sustancia blanca
□ Hiperintensidades que aparece en la resonancia magnética nuclear cerebral
□ Enfermedad Binswanger
□ CADASIL (en gente joven)
□ Infartos de lesión única (con amnesia, agnosia, etc).
(Con dos o más déficits cognitivos se puede afirmar la demencia vascular)
□ Forma mixtas de demencia vascular y enfermedad de Alzheimer

Demencia vascular

Es un síndrome clínico causado por enfermedad cerebrovascular.

El *stroke* es la segunda causa de demencia. En el 20% de los pacientes el *stroke* se asocia con DV

La naturaleza pleomórfica depende del tipo de infarto y la ubicación del *stroke*.

Es inusual que los estudios anátamo-patológicos revelen en la actualidad, alteraciones vasculares de manera única. En la mayoría de la casuística se detecta una coexistencia de hallazgos vasculares y con las lesione típicas de la enfermedad de Alzheimer.

En los EE.UU. están afectadas más de 8 millones de personas. Las alteraciones cognitivas mínimas *(Minimal Cognitive Impairment, MCI)* o la alteración cognitiva sin demencia, representa una cantidad significativa de pacientes con alteraciones cognitivas estáticas que no progresan (o por lo menos no lo hacen significativamente).

De todas formas, no es un diagnóstico tan benigno, ya que el 15% de estos trastornos cognitivos "mínimos" se transforman en EA cada año. Lo cual significa que:

1) En 10 años habrá 77 millones de *baby boomers* (tendrán aproximadamente 50 años).
2) El 25% desarrollará alguna forma de demencia.
3) El 75% de los mayores de 50 años tendrán problemas de memoria.
4) A los 20 años el cerebro llega a su peso máximo. Desde esa edad comienza a perder su volumen (10%) con el correr de los años.
5) 20 millones de americanos, mayores de 60 años, tienen deterioro de memoria
6) 4,5 millones tienen EA.
7) El 50 % de las personas mayores de 85 años padecen EA.
8) La expectativa para el año 2050, será que el 20% de la población de EE.UU. padecerá de la EA y existirán 70 millones de americanos, mayores de 65 años, con EA.
9) La prevalencia de demencia aumenta con la edad en forma importante, en una proporción un poco mayor en mujeres que varones.
10) En el año 2050 más del 20% de la población tendrá EA.
11) Estos índices crecen y se calcula que de 100.000 casos al año que se registraban en el año 2000 aumentará a un millón de casos anuales de EA en el año 2050.

Trastornos cognitivos

Se efectuaron análisis de prevalencia de la demencia con resonancia magnética nuclear cerebral con seguimientos de 4000 pacientes entre 1997 y 1999 comprobándose que:

Existen diferentes criterios para diagnosticar la DV:

El criterio de California no es muy específico, engloba a las enfermedades vasculares y a la enfermedad de Alzheimer y determina como factores de riesgo como son los siguientes:

□ Raza no blanca
□ Diabetes

□ Hipertensión
□ Cigarrillo
□ Falta de educación temprana
□ Apo E 4

El criterio Ninds-Airen es mucho más específico y diferencia lo estrictamente vascular (pequeños vasos, microangiopatías del cerebro, causantes de DV) y determina otros factores de riesgo:

□ Aumenta el de cigarrillo
□ Apo E 4 decae dramáticamente
□ Raza no blanca
□ Es exclusivo de demencias vasculares.
□ Hay un predominio de stroke y enfermedades subclínicas (estenosis carotídea).
□ Tiene en cuenta el índice de presión pierna – brazo.
□ Los predictores de muerte de "Ninds Airen" tienen que ver con la estenosis de carótida. Aumentando ésta, aumenta también el índice de diferencia de presión tobillo – brazo, y la incidencia de DV.
□ El aumento en el número de infartos, enfermedades de sustancia blanca, y atrofia ventricular son factores importantes en la predicción de DV
□ Los pacientes de mayor riesgo para desarrollar DV son los que presentan Apo E 4, un mayor compromiso de sustancia blanca y un grado de tamaño ventricular mayor van a desarrollar DV.
□ Este grupo destaca el riesgo hipertensivo: una de cada dos mujeres a partir de los 50 años es hipertensa. El 90% de la población desarrolla hipertensión con la edad (tomando como ideal la presión menor a 120-80). Diversos estudios de seguimiento longitudinal muestran una relación clara entre hipertensión (aún leve) en la 4ta. década y el desarrollo posterior de enfermedades cognitivas en ese grupo.
□ Los infartos silenciosos: aumentan el riesgo de DV en forma significativa y tienen relación con la edad, el sexo femenino, la hipertensión y la diabetes.
□ Los infartos sintomáticos están relacionados con: el tabaquismo (factor de alto riesgo en esta categoría, edad, sexo femenino diabetes e hipertensión

Es de vital importancia la presión sistólica que aún en valores inferiores que 120 se asocia con un aumento del riesgo vascular. Por esto, se puede considerar como pregunta apropiada: ¿Hay alguna "presión sana" que no cause aumento del riesgo vascular?

Es preferible en este punto ser obsesivo en el control de la presión arterial de los pacientes.

Es posible que la hipertensión, el estrés oxidativo, la diabetes y el sobrepeso puedan tener algo en común cuyo resultado final es el síndrome demencial (como son las enfermedades de la sustancia blanca, la hipertensión, la enfermedad de Alzheimer y el *stroke*)

Conclusiones

□ La incidencia y prevalencia de DV dependen de los criterios usados para definir el síndrome.
□ Los factores de riesgo de DV pueden variar de acuerdo al criterio de diagnóstico.
□ Las imágenes son esenciales para el diagnóstico de DV, para predecir la ocurrencia de DV y para realizar estudios epidemiológicos:
- Enfermedad de la sustancia blanca
- Infartos corticales y sub-corticales.
- Pérdida de volumen cerebral
- Atrofia ventricular

Teoría Hemodinámica de la enfermedad de Alzheimer

¿Puede la EA tener un origen vascular secundario o déficit de perfusión cerebral?
Existe una clasificación de Roth (1955) de la EA versus la DV (causada por patologías vasculares)

□ El compromiso de estructuras cerebrales distintas explicaría patrones neurológicos distintos entre ambas enfermedades. Si bien las características clínico-patológicas pueden ser comunes a ambas existen diferentes factores de riesgo (cuadro 1)

Estudios Epidemiológicos

Estenosis carotídea

La oclusión de la arteria carótida en humanos se correlaciona con declinación cognitiva proporcional a disminución del flujo sanguíneo cerebral. Cuando se recupera el flujo sanguíneo, se logra una mejoría cognitiva. La endarterectomía ca-

CUADRO 1. Diferencias entre los factores de riesgo para la Enfermedad de Alzheimer y la Demencia Vascular

Enfermedad de Alzheimer	Demencia Vascular
Edad	Apo E4
Aterosclerosis	Homocisteína elevada
Stroke	Hipertensión
DM (diabetes)	Fibrinógeno elevado
Tabaquismo	Traumatismo craneal
Alcoholismo	Hipotensión
HDL elevado	Menopausia
Enfermedad cardíaca	Bajo nivel educativo
Migraña	TIA
Factores trombogénicos	Microangiopatía
Ingesta de grasas	
Depresión	

rotídea se asocia con una mejora cognitiva si no ocurre embolización cerebral del procedimiento. El 50% de las cirugías de *by-pass* coronario se asocian con deterioro cognitivo progresivo, hasta cinco años después de la cirugía.

Infarto Silencioso

Lo padecen un millón de argentinos por año. En esto infartos se observa una disminución de la perfusión en un área del cerebro y aumento de la extracción de oxígeno (perfusión de "miseria"). Estos son los mismos cambios que ocurren en el metabolismo cerebral de las personas afectadas por EA

Hipertensión y Demencia

Japoneses y Americanos de edad media con hipertensión tuvieron mayor riesgo de demencia en 25 años de seguimiento longitudinal que los controles sin hipertensión. Esto se debió a que la probabilidad de desarrollar EA aumentó. La hipertensión aumenta el riesgo de alteración cognitiva mínima con la misma magnitud que lo aumenta tener el marcador Apo E4 en la sangre.

La hipertensión de adultos jóvenes se asocia con el alto número de ovillos en el hipocampo en un seguimiento de 35 años comparado con la población normotensa.

El estudio epidemiológico FINMONICA mostró que la hipertensión en la edad media (a partir de 45 años) y colesterol elevado (mayor a 190) se relaciona con un aumento significativo en el riesgo de desarrollar EA y alteración cognitiva mínima. En otras palabras, el colesterol moderadamente elevado es marcador de enfermedad vascular:

- □ 30% de cerebros con EA tienen enfermedad cerebrovascular.
- □ 100 % de cerebros con EA tienen alteración en sustancia blanca periventricular, microangiopatía y amiloide.
- □ 40% de cerebros con DV desarrollan placas seniles y ovillos.
- □ Esta neuropatología y similitudes clínicas sostienen una patofisiología común.
- □ Estos hallazgos de EA y DV reflejan una coincidencia de entidades diferentes. Sin embargo, comparten factores de riesgo y la evidencia no sostiene que esa coincidencia se deba al azar.

Degeneración Capilar en la EA

- □ En todos los casos de autopsia y biopsia en EA, donde se detecta enfermedad capilar, hay un problema de perfusión.
- □ Patología capilar: engrosamiento de membrana basal, compresión endotelial, reducción luminal, degeneración de pericitos.
- □ La degeneración capilar en la EA produce prevalencia de cambios capilares de vasos sanguíneos en el hipocampo.
- □ La independencia entre la patología capilar y severidad de la demencia implica que los cambios capilares NO son secundarios a la patología de EA. Los pacientes desarrollan estos cambios mucho antes de tener EA.
- □ La hipoperfusión crónica causada con oclusión carotídea en roedores produ-

ce degeneraciones capilares idénticas a la EA con mayor severidad en el hipocampo. Estudios experimentales sobre la clínica de la alteración cognitiva mínima en animales muestran un trastorno de orientación y de la memoria visuo-espacial.

- En estos mismos estudios los cambios ocurrieron meses antes de la lesión neuronal o de los trastornos cognitivos lo que sostiene que la hipoperfusión causaría los cambios metabólicos que inducen al MCI.
- No se observaron enfermedades cerebrovasculares en estos animales pero el flujo sanguíneo cerebral estaba disminuido al 30%.
- El amiloide se deposita en células musculares lisas aunque constituye un proceso independiente de esta patología capilar que causa disminución del FSC.

Correlatos entre EA y DV

El estudio de monjas en curso en los EE.UU. mostró que es necesario un aumento de 8 veces en el número de ovillos cuando están ausentes infartos cerebrales estratégicamente ubicados. Esto implica que los pacientes con stroke necesitan menor patología de EA para desarrollar demencia. Parece razonable sostener que la industria farmacéutica tendría que apuntar a un objetivo terapéutico común a ambos procesos patológicos.

En resumen, distintos focos de evidencia sostienen que la EA y la DV son dos enfermedades que NO son mutuamente excluyentes.

Hipoperfusión e Hipometabolismo

¿Es la hipoperfusión al cerebro lo que causa la muerte de las neuronas? ó ¿ las neuronas empiezan a morir y por eso disminuye el flujo sanguíneo en forma secundaria?

Sería más razonable pensar que la hipoperfusión crónica es la causa del hipometabolismo. Algunas evidencias sostienen esta posibilidad:

- La degeneración microvascular es independiente del estadio de EA, eso sugiere que los cambios vasculares NO son secundarios al EA.
- El hipometabolismo regional está presente antes de que ocurran cambios degenerativos (placas y ovillos).
- La neuropatología típica de EA se ve en cerebros de ancianos cognitivamente normales.
- Entonces las alteraciones típicas no son suficientes para causar demencia cuando “falta” el componente vascular.

¿El Huevo o la Gallina?

- Los cambios microvasculares de EA se han visto en cerebros jóvenes con síndrome de Down sin hallazgos de placas u ovillos.
- Existen déficits de perfusión cerebral en pacientes con síndrome de Down, que ocurren antes de que se detecten placas, ovillos o demencia.
- El estrés oxidativo (precipitado por cambios vasculares) precede en años al depósito de beta-amiloide en los pacientes Down o con muerte juvenil.
- El estrés oxidativo es el que daña esas neuronas y es el que inicia la cascada de EA.

- Hipoperfusión cerebral crónica: puede causar estrés oxidativo, déficits metabólicos de energía y pérdida de la memoria antes de la aparición de cambios patológicos.
- No existe evidencia de lo opuesto (trastorno metabólico causando déficit de perfusión)
- Neuroglobina: es la mioglobina miocárdica de las neuronas (lo que transporta el oxígeno en las neuronas). La sensibilidad de las neuronas hipocámpicas en el sector CA1 (el más afectado en EA) al hipometabolismo e hipoperfusión, es porque la menor expresión de neuroglobina del cerebro está en CA1.

Tratamiento con relación a la teoría capilar

El mecanismo colinérgico central está alterado en pacientes con EA o DV.

Tratamiento que se usan en pacientes con demencia.

- Inhibidores de acetilcolinesterasa: creemos que aumenta el FSC y por eso mejora la memoria.
- La evidencia nos dice que a través de inervación vasodilatadora mediada por el núcleo basalis de Meynert podrían ejercer un efecto vascular y de flujo sanguíneo en el cerebro.
- Hay tres o cuatro drogas que se usan habitualmente. No todas tienen efecto neuroprotector, pero todas aumentan la perfusión cerebral.

La enfermedad de Alzheimer puede atribuirse a su origen vascular por:

- Datos epidemiológicos muestran que factores de riesgo de EA tienen origen vascular.
- La mayoría de los factores de riesgo para EA se asocian con DV.
- La mayor parte de las drogas que mejoran EA, también mejoran o aumentan la perfusión cerebral.
- La EA se puede detectar en estadio pre-clínico con estudios que miden déficits de perfusión cerebral.
- Hay evidencia clínica de que los síntomas de EA se relacionan con patología microvascular.
- La clínica es similar en ambas enfermedades (EA y DV)
- Las lesiones cerebrovasculares coexisten en ambas.
- La hipoperfusión precede a al patología hipometabólica neuronal, a la clínica con déficit cognitivo y a trastornos degenerativos.
- El amplio espectro de patología vascular que podrían causar EA explica la naturaleza multifactorial y heterogénea de esta enfermedad La clínica de DV y EA es similar y comparten muchos síntomas. Se puede decir que son dos enfermedades que terminan en un mismo punto común: Trastorno Cognitivo.

Conclusiones

Einstein afirmó que *"Es más fácil lograr la fusión de un átomo que romper un preconcepto"*

La idea de un origen vascular (hipoperfusión crónica) para la EA es una teoría provocativa, nueva, pero sostenida por investigaciones sólidas. Quizás ha lle-

gado el momento de tomar el camino de pensamiento lateral para lograr avances en la EA.

Tratamiento farmacológico en EA

Las drogas estimulantes de la memoria que se usan para tratar la EA, muestran que hace más lenta la evolución de la enfermedad y mejoraría aspectos neuropsiquiátricos, pero los efectos son muy modestos.

Con antinflamatorios (aspirina, ibuprofeno, etc) se trata de aliviar la inflamación de microglia activada alrededor de una placa senil. Lamentablemente, se sabe que no es posible solucionar demasiado desde el punto de vista del deterioro clínico disminuyendo esa inflamación. Así por ejemplo el memantine, no es efectivo en estadios tempranos de EA, actúa sobre receptor celular de glutamato.

Basado en ensayos clínicos que muestran que pacientes con enfermedad severa pueden ser independientes, de medio a un año más se justifica usarla.

El Ginkgo Biloba, tiene estudios negativos y sin embargo en EE.UU. se venden U$500 millones de dólares anuales a pesar de estos ensayos clínicos son negativos.

El curry aparece sin evidencia, porque la India tiene la menor incidencia de Alzheimer del mundo.

El donepecilo, la rivastigmina y la galantamina son las más usadas hasta ahora. Se venden caro pese al efecto moderado que se obtiene, pero igualmente se utiliza por la posibilidad de que estas drogas pudieran mejorar en "algo" la calidad de vida. De todas formas es frecuente que aparezcan efectos colaterales que obligan a suspender la medicación. Se ha reportado el caso de un paciente de 80 años tratado durante 8 semanas con donepecilo en el que se detectó aumento en la actividad cortical (no subcortical). De todas formas, este efecto terapéutico NO es suficiente para que el paciente mejore en forma detectable su función cognitiva.

Las ampakinas que aumentan la actividad del glutamato.

Drogas que bloquean la degradación de CAMP (sustancia que modula la actividad del CREB, que es una proteína que modula genes que activan la neurotransmisión sináptica).

Drogas que estimulan la actividad del CREB y bloquean el GABA, el CX516: mejora de memoria en ancianos sanos y estudiantes de medicina que mejoraron la memoria dos veces más que con placebos y las estatinas el colesterol debe mantenerse en los mínimos niveles posibles.

Seguramente, la primera década del siglo XXI traerá cambios dramáticos en el conocimiento de la demencia vascular y enfermedad de Alzheimer. En los métodos diagnósticos se han desarrollado técnicas volumétricas que permiten detectar la regresión de volumen cerebral con imágenes obtenidas con pocos meses de diferencia, usando imágenes de PET promediadas, se ha identificado que la circunvolución del cíngulo es el área más tempranamente afectada en la enfermedad de Alzheimer, una colaboración entre investigadores de Suecia y de la Universidad de Pittsburgh desarrolló un marcador cerebral que identifica pacientes con EA. En el campo terapéutico se está re-evaluando una vacuna que mostró efectividad

en animales en frenar la progresión y evitar el desarrollo de la EA. El futuro cercano nos revelará las respuestas a estos importantes interrogantes.

Referencias biblográficas

Chui H, Mack W, Jackson EJ y cols: "Clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia. A multicenter study of comparability and inter-rater reliability", Arch Neurol., 2000; 57: 191-195.

Klunk WE, Engler H, Nordberg A y cols: "Imaging Brain Amyloid in Alzheimer's Disease Using the Novel Position Emission Tomography Tracer, Pittsburgh Compound-B". Ann Neurol., 2004; 55: 1-15.

Thompson PM, Hayashi KM, Zubicaray G y cols: "Dynamics of Gray Matter Loss in Alzheimer's Disease". J. Neurosc., 2003; 23: 994-1005.

Rusinek H, De Santi S, Frid D y cols: "Regional Brain Atrophy Rate Predicts Future Cognitive Decline: 6-year Longitudinal MR Imaging Study of Normal Aging", Radiology 2003; 229: 691-696.

c3.

Profilaxis y repercusiones en la presión arterial y en el sistema cardiovascular por el uso de antidepresivos de última generación. ¿Riesgos o beneficios para los pacientes depresivos en el tratamiento de largo plazo?

Carol Kotliar

Asociación entre Depresión y Riesgo Cardiovascular

La enfermedad cardiovascular es una importante causa de incapacidad y de muerte. Su asociación con el síndrome depresivo ha sido descripta en numerosos estudios clínicos prospectivos y retrospectivos.

Los primeros reportes de esta asociación datan del estudio de Framingham, en 1950. El mismo incluyó el seguimiento longitudinal de una población en Estados Unidos, donde observó una íntima asociación entre la personalidad tipo A, el síndrome depresivo y la muerte de origen cardiovascular.

Recientemente, en la década del '90 se publicaron varios reportes acerca de esta asociación, fundamentados con resultados de estudios clínicos prospectivos y de meta-análisis. Por ejemplo, en un estudio se evaluaron pacientes con enfermedad coronaria que fueron sometidos a estrés mental utilizándose problemas aritméticos complejos y sin resolución lógica. A todos los pacientes se les colocó un *holter* de electrocardiograma y se detectó la aparición de signos electrocardiográficos de isquemia silente (sin angor) en el momento del estrés.

En otro estudio llevado a cabo en 1998 se pudo demostrar que el 66% de los pacientes que habían sufrido un infarto al miocardio presentaron posteriormente desórdenes del ánimo, depresión mayor o ansiedad. Actualmente se reconoce que la depresión es un factor de riesgo con valor predictivo independiente de enfermedad cardiovascular y de muerte.

El riesgo de muerte se halla duplicado en los pacientes que presentan estigmas depresivos durante el período peri-operatorio (6 meses pre o

post) de la cirugía de revascularización miocárdica.

Recientemente se han podido detectar factores neurohumorales inflamatorios y protrombóticos que son liberados desde la lesión de placa ateroesclerótica y que se asociarían a la presencia de depresión o a la mayor vulnerabilidad del paciente a padecerla.

En un estudio de 590 pacientes con enfermedad coronaria, los enfermos fueron asignados a un tratamiento activo con estatinas versus placebo, y **se observó una mayor aparición de depresión en el grupo que fue tratado sin estatinas.**

Son fuertes las sospechas de que el síndrome depresivo y la enfermedad cardiovascular compartirían factores neurohumorales predisponentes similares para ambas situaciones.

En el estudio *Pogress*, en el que pacientes con antecedentes previos de enfermedad cerebrovascular fueron randomizados para recibir un tratamiento activo, con un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina II o con placebo, se demostró luego de cuatro años de seguimiento que el descenso de presión arterial fue similar en todos los grupos de pacientes tratados en forma activa con el inhibidor de la angiotensina o con el placebo.

Sin embargo, en los pacientes con tratamiento activo se halló una significativa menor recurrencia de accidentes cerebrovasculares y de aparición de déficit cognitivos.

Estos resultados no serían atribuibles al efecto antihipertensivo de la inhibición del sistema renina- angiotensina sino a un efecto antiateroesclerótico. Parece existir, entonces, una estrecha relación entre esta acción y el deterioro cognitivo.

Se ha generalizado el concepto que atribuye al binomio estrés-hipertensión arterial una relación causa-efecto. Sin embargo, no existen fundamentos que lo avalen. Se puede decir que "no tiene hipertensión arterial el que quiere sino el que puede".

Deberá existir una base predisponente de alteración vascular para que el estrés desencadene respuestas crónicas hipertensivas.

El estrés, aceptado en su concepción como falta de adaptación al cambio, puede asociarse a efectos hemodinámicos característicos de la elevación del tono adrenérgico. Esto sería evidenciable en un fenómeno de alerta similar al efecto que provoca en la presión arterial el "síndrome del guardapolvo blanco". Sin embargo, dista de tratarse de enfermedad hipertensiva definida como la elevación sostenida de la presión arterial sistólica y/o diastólica.

Un estudio prospectivo realizado en Inglaterra comparó la relación entre el estrés percibido, la reactividad cardiovascular al estrés y la presión arterial en el trabajo. Además, en cada paciente se analizó, a través de un cuestionario de origen francés, la carga que percibió en el trabajo y por otro lado la demanda real de su actividad. Se utilizó un dispositivo tipo *Finapres* para monitorear la presión arterial, a través de la medición en el dedo durante las 24 horas, que permite medir la presión arterial y la frecuencia cardíaca latido por latido.

La percepción de la carga de trabajo no estuvo asociada con la real carga. La frecuencia cardíaca fue igual en todos. La reactividad al episodio agudo de estrés no influyó en la presión arterial, en la frecuencia cardiaca ambulatoria, durante las 24 horas ni aun durante el trabajo.

El mayor grado de estrés se asoció con trabajos con demanda alta y control reducido, situaciones en las que el individuo está muy exigido y no tiene poder de decisión.

La reactividad aguda al estrés fue estudiada en una interesante experiencia realizada midiendo la presión arterial antes y después de la entrada del médico en el consultorio.

En el cuadro 1 se puede observar como la presión arterial se modifica con relación a la entrada del médico. Se estabiliza amesetándose a los 10 minutos de la consulta y se reduce 10 minutos después de la salida del paciente del consultorio.

Los episodios de hipertensión arterial severa (≥180 y/o 110 mm Hg) han permitido también evaluar el rol del reposo (y del estrés).

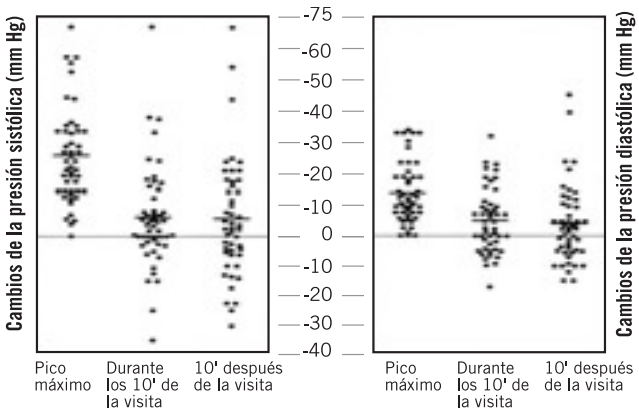
En una evaluación realizada en 121 pacientes con hipertensión arterial severa, a quienes se les indicó:

- Reposo durante 30 minutos.
- En caso de fracaso del descenso de la presión arterial media, definido como de un 30% menor que los valores basales, un tratamiento con placebo.
- Reposo adicional de 30 minutos.
- En caso de fracaso del descenso de la presión arterial media, definido como de un 30% menor que los valores basales, un tratamiento activo con placebo.

el 52% de los pacientes respondió favorablemente sólo a reposo y placebo sin requerir drogas.

Se detectaron factores con valor predictivo de respuesta al reposo o de requerimiento de fármacos. Así la taquicardia y los valores elevados de presión arterial diastólica identificaron a los que responderían a reposo, y probablemente presentaban un importante fenómeno de alerta.

CUADRO 1. Variaciones en la medición de la presión arterial sistólica y diastólica, durante la visita médica



Bases fisiopatológicas del incremento del riesgo cardiovascular en la depresión

Los mecanismos fisiopatológicos propuestos hasta la actualidad son:

a) Disfunción endotelial mediada por factores neurohumorales.
b) Incremento del tono vasoconstrictor coronario.
c) Reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.
d) Desregulación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal.

La variabilidad de la frecuencia cardíaca es la variación que tiene el intervalo R-R durante el ciclo cardíaco.

La disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca es la hipótesis más aceptada y factible.

La interacción del tono simpático y el parasimpático modulan este valor de forma tal que existe una dispersión de la variabilidad durante todo el día y la noche.

Se ha demostrado que a medida que la variabilidad disminuye, el tono simpático aumenta y, por consiguiente, la incidencia de eventos cardiovasculares fatales y no fatales también.

En la depresión grave también se ha demostrado que la variabilidad se encuentra disminuida.

Por otro lado Frase-Smith ha demostrado que los pacientes que han tenido un infarto de miocardio y tienen un puntaje alto en la escala de autoevaluación de la depresión de Beck presentan una elevada incidencia de eventos cardiovasculares fatales.

Es conocido el rol del sistema simpático en el pronóstico de la patología cardiovascular. Está demostrado, en pacientes con insuficiencia cardíaca, que los niveles de catecolaminas plasmáticas son determinantes en el pronóstico, morbilidad y mortalidad del trastorno.

En los últimos años se ha demostrado que el incremento del tono simpático se puede objetivar de manera incruenta mediante la determinación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Hipertensión arterial: conceptos actuales

Existen varias clasificaciones actuales de los valores de presión arterial que son elaboradas periódicamente por diferentes sociedades internacionales especializadas.

En el cuadro 2 se puede observar la manera correcta de la medición de la presión arterial.

Existe consenso en definir hipertensión arterial como los valores de presión arterial sistólica ≥140 mm Hg y/o presión arterial diastólica ≥90 mm Hg, medidos según las recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión Arterial y del Consenso Latinoamericano (cuadro 3).

El Consenso Latinoamericano de Hipertensión Arterial o el VII JNC identifican a un grupo de pre-hipertensos como aquellos en riesgo de presentar lesión vascular e hipertensión.

CUADRO 2. Forma de determinar la medición de la presión arterial

Silla con respaldo

Colocar el manguito a nivel del corazón

Brazo con reposo apoyado

Apoyo sobre un piso plano

CUADRO 3. Clasificación de la presión arterial en adultos mayores de 18 años (en mm Hg)

Categoría	Sistólica	Diastólica
Normal	**<120**	**<80**
Prehipertensión	120-139	80-89
Hipertensión		
Estadío 1	140-159	90-99
Estadío 2	¿160?	¿100?

Epidemiológicamente, el 60% de la población americana estaría en ese grupo y se le recomiendan pautas de estilo de vida como dieta hiposódica, actividad física y manejo adecuado del estrés.

La clasificación de la Sociedad Europea de Hipertensión Arterial se diferencia de la clasificación anterior en que mantiene pautas de la del VI JNC, identificando a un grupo de presión normal alta, hipertensión limítrofe y otros tres estadios de severidad de hipertensión.

En Argentina el 30% de la población tiene hipertensión arterial y de ellos sólo el 14% alcanza valores normales de presión arterial con el tratamiento. Estos resultados son similares a los que se reportan en el resto del mundo.

En EE.UU. el control de la presión arterial alcanza el 27,4%; en Francia el 27% y en Zaire el 2,5% de la población.

La hipertensión arterial es silente en cuanto a su sintomatología pero se manifiesta a través de sus complicaciones como el accidente cerebrovascular y el infarto de miocardio.

En la última década, la seguridad para presentar riesgo de accidente cerebrovascular mejoró de un 34 a 44% y la seguridad para el infarto de miocardio pasó de un 50 a un 56%.

Sin embargo, la reducción en la mortalidad del infarto de miocardio no se atribuiría a su prevención, ni al mejor control de los factores de riesgo como es la hipertensión, sino a que se han instrumentado tratamientos sistemáticos eficaces de manejo del infarto y de las arritmias ventriculares en las unidades pre-hospitalarias y en los servicios de emergencia.

La sobrevida y la longevidad aumentada se reflejan en la mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca y renal en los individuos longevos.

El control de la presión arterial es esencial para evitar la progresión de la enfermedad cardiovascular. Actualmente se estratifica el riesgo del paciente si presenta o no-lesión de órganos blancos (cerebro, corazón, riñones, arterias). El manejo del paciente requiere y así poder individualizar el tratamiento. Su objetivo será la protección de los órganos blanco más allá de la reducción de la presión arterial.

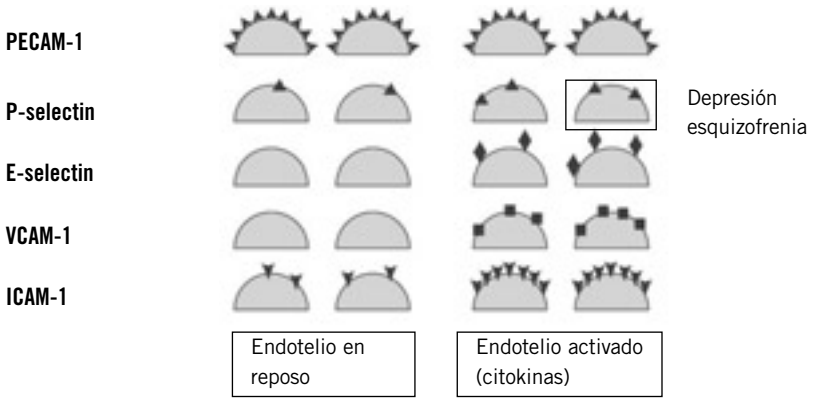
La hipertensión arterial comparte mecanismos en común con el síndrome depresivo: el primero a describir es el de la disfunción endotelial.

Hasta hace veinte años, se consideraba la capa endotelial de la pared vascular como una lámina de celofán. Actualmente se le atribuyen funciones de equilibrio y homeostasis, tanto en la función como en la estructura de la pared arterial y en la formación de placas. Su lesión se asocia a efectos pro-ateroescleróticos, y de regulación en el tono vasomotor.

El endotelio activado (lesionado) favorecería el incremento de los niveles de P-selectina. La P-selectina está activada en la depresión y la esquizofrenia. En el análisis de biopsias de arterias radiales se observó que en las células endoteliales de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia o de síndromes depresivos mayores los receptores de P-selectina estaban activados y ello favorecía la ateroesclerosis (cuadro 4).

La activación neurohumoral es otro mecanismo que a través de la estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y del sistema simpático, favorece la

CUADRO 4. Respuesta inflamatoria endotelial en la lesión ateroesclerótica



hipertrofia vascular y miocárdica. El concepto de continuidad cardiovascular es ampliamente aceptado y se basa en que los factores de riesgo lesionan la célula endotelial favoreciendo la ateroesclerosis y la activación de dichos mecanismos neurohumorales.

A partir de ello se origina un circuito continuo de enfermedad cardiovascular que puede terminar en la muerte. Los factores de riesgo cardiovascular reconocidos más generalizados son:

- **Hipertensión.**
- **Obesidad.**
- **Diabetes.**
- **Colesterol.**
- **Triglicéridos.**
- **Sedentarismo.**
- **Estrés.**
- Antecedentes familiares de enfermedad coronaria.
- Tabaquismo.
- Hiperuricemia.
- Hiper-homocisteinemia.
- Hipertrofia ventricular izquierda.
- Depresión.
- Antecedentes familiares de enfermedad coronaria.

Manejo del riesgo cardiovascular en el paciente con síndrome depresivo

Las drogas antidepresivas actuales podrían reducir el incremento de riesgo cardiovascular en los pacientes enfermos. La reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca podría ser revertida a través del manejo farmacológico de la depresión.

Sin embargo, no existen aun suficientes evidencias de estudios clínicos que evalúen la modificación del riesgo cardiovascular en los pacientes depresivos tratados. Por el contrario más allá del potencial beneficio sobre la morbi-mortalidad cardiovascular, la perspectiva actual no ha incluido en sus indicaciones este efecto.

Por otro lado, las drogas modernas como los inhibidores de la recaptación dual de serotonina y noradrenalina han sido asociadas a elevación de la presión arterial. En estudios realizados con venlafaxina comparada con placebo no se observó incremento de la frecuencia cardiaca ni de la presión arterial sistólica en los pacientes con tratamiento activo. Por el contrario se ha reportado reducción de la misma. La presión arterial diastólica puede incrementarse en 1 a 4% de los individuos.

La situación previa del paciente (normotenso o hipertenso) debe ser evaluada al iniciar el tratamiento con estas drogas. Meta-análisis y estudios en fase IV con venlafaxina han demostrado que la droga no produciría elevación significativa de la presión arterial en el paciente que no tiene antecedentes de hipertensión arterial. En los pacientes con historia de hipertensión arterial se ha observado en el 2,7 a 3% de los casos, elevación de la presión arterial diastólica. En un estudio clínico, randomizado, prospectivo y doble ciego, donde se utilizó imipramina 200 mg comparado con venlafaxina 375 mg/día, se analizó a través de un monitoreo ambulatorio de 24 horas de presión arterial. Se realizó una presurometría basal y otra al mes de tratamiento. No se detectaron diferencias entre ambas drogas en su efecto sobre la presión arterial diastólica, y ambas mostraron una reducción del 5% de la presión arterial sistólica.

Con respecto a la cardiopatía isquémica se llevó a cabo un estudio clínico retrospectivo correlacionando el uso de los antidepresivos más comunes con la presencia de enfermedad coronaria. Se incluyeron 933 pacientes y se observó que el riesgo co-

ronario estaba incrementado en aquellos que habían recibido antidepresivos tricíclicos o doxepina. No se incrementaba el riesgo si habían recibido amitriptilina o lofepramina. Y podía hallarse reducido si habían recibido IRSS.

Otros estudios han señalado que los IRSS se asociarían a largo plazo con un incremento de los niveles de colesterol LDL y reducción de la actividad de la oxido-nítrico-sintetasa. La disfunción endotelial se manifestaría a través del incremento del tono vasoconstrictor y pérdida del equilibrio regulado por el óxido nítrico.

Los efectos cardiovasculares de los antidepresivos de última generación se pueden resumir como sigue:

1. Reducen la presión arterial sistólica (IRSS e IRSSN).
2. Incrementan de la presión arterial diastólica en 5.5% de los pacientes hipertensos mal controlados. basalmente y en 3% de los normotensos e hipertensos bien controlados al inicio (IRSSN).
3. Producen hipotensión ortostática y post-prandial (más acentuado en mayores de 65 años).
4. Incrementan le índice de la variabilidad del intervalo RR.
5. ¿Previenen la acción sobre el estrés?.

Los efectos a largo plazo del tratamiento antidepresivo pueden producir:

1. **Estabilización del tono simpático y parasimpático.**
2. **Reducción dela presión de pulso.**
3. **Regresión de la injuria endotelial.**
4. **Incremento de la variabilidad del RR.**
5. **Estabilización de la placa ateroesclerótica.**

CUADRO 5. Prevalencia, conocimiento, tratamiento y control de la hipertensión arterial en Latinoamérica.
En porcentajes

País	Prevalencia	Conoc.	Trat.	Control
Argentina	28,1	54	42	14.3
Brasil	26.8	50	30	10
Chile	22.8	43	26.1	8.2
Ecuador	28.7	41	23	6.7
México	26.5	28	38	22
Paraguay	30,5	33.5	18.3	7.8
Perú	22	40	20	10
Uruguay	33	68	42	11
Venezuela	32.4	47	37	8.5

Consenso Latinoamericano de Hipertensión Arterial)

Referencias biblográficas

Donald H.: "Depression is a risk factor for coronary artery disease in men. The Precursors Study", Arch Intern Med 1998; 158: 1422-1426

Fauvel JP., Quelin P., Laville M.: "Relación entre estrés percibido, reactividad cardiovascular al estrés y presión arterial en el trabajo", Hypertension 2001; 38:71-75.

Friedman M., Rosenman RH.: "Association of a specific overt behavior pattern with blood and cardiovascular finding", JAMA 1959; 169: 1286-1295

Gründer G., Benkert O.: "Efectos de venlafaxina versus imipramina sobre la presión arterial", Department of Psychiatry, University of Mainz, Germany, Pharmacopsychiat. 1993: 26Rosenbaum R.: "Effects of mental stress on myocardial ischemia during daily life", JAMA 1997; 277: 1521-1526 .

Kario K., Pickering T.: "Depresión y ritmo circadiano de la presión arterial", Hypertension, 2001; 38: 997-1002.

Kotliar C., Ramos F., Baglivo H., Sánchez R.: "Hipertensión arterial severa en servicios de emergencia", Premio Braun Menéndez SAC, International Society of Hypertension, Goteburgo, Sweeden, 1999.

Klein E. y col.: "Altered heart rate variability in panic disorders patients", Biol Psychiatry 1995; 37: 18-24.

Stein PK ; Carney K y col.: "Severe depression is associated with reduced heart rate variability in patients with stable coronary heart disease", J Psychosom Res 2000; 48: 493-500.

Task Force of the Health and Diseases U.S. Department of Health and Human Services, Report, February 1998

Universidad de Nottingham: "Tratamiento con antidepresivos y riesgo de cardiopatía isquémica", British Medical Journal, 2001; 323: (7314) 666-669.

c4.

Diferencias del Trastorno por Déficit de Atención en el niño y el adulto.

Consideraciones diagnósticas y terapéuticas

Claudio Michanie

El déficit de atención con hiperactividad es un trastorno psiquiátrico que afecta a una gran cantidad de personas de ambos sexos, que posee bases neurobiológicas y un fuerte componente genético, que se acompaña de altas tasas de comorbilidad psiquiátrica, que persiste hasta la adultez en un gran porcentaje de casos y suele tiene un impacto muy negativo sobre múltiples áreas de funcionamiento.

La sensación subjetiva de estas personas va mucho más allá de un conjunto de síntomas. Es una sensación de malestar acompañada de suposiciones silenciosas de fracaso e incompetencia.

A pesar de que el TDAH tiene una muy alta respuesta al tratamiento, su diagnóstico suele pasar inadvertido, operando entonces a modo de disfunción invisible en la vida de los individuos que lo sufren.

El Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) es uno de los problemas psiquiátricos más comunes de la infancia. Estudios realizados en varios países pertenecientes a diferentes culturas muestran cifras de prevalencia en la población infantil que oscilan entre el 5-7% con una relación masculina –femenina de 3 a 1. Constituye el 20 a 40 % de las consultas, en los servicios de psiquiatría infanto-juvenil, con una preponderancia de varones de 7 a 1, respecto de las mujeres, ya sea como cuadro único o acompañado por otros trastornos.

Las niñas son derivadas cuando el trastorno es muy grave. Esto podría implicar que muchas de ellas no son evaluadas o diagnosticadas correctamente, por lo tanto, no reciben tratamiento para este trastorno.

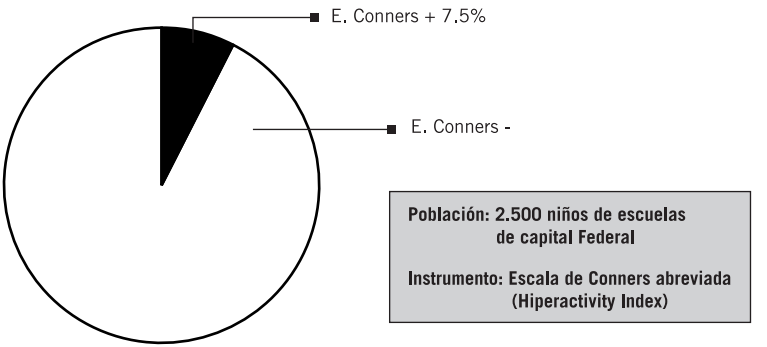
En un estudio llevado a cabo en 1993, sobre 2.500 niños de escuelas primarias en Capital Federal, con una escala (Conners abreviada o Índice de Hiperac-

tividad), se demostró que el 7,5% tenía puntajes patológicos en los ítems que miden hiperactividad, problemas de conducta y atención (cuadro 1).

Las diferentes denominaciones, a través de las distintas épocas, que tuvo este trastorno suscitó confusión cuando se lo catalogó al niño de cómo "hiperactivo, hiperquinético, o con trastornos de atención o concentración (cuadro 2).

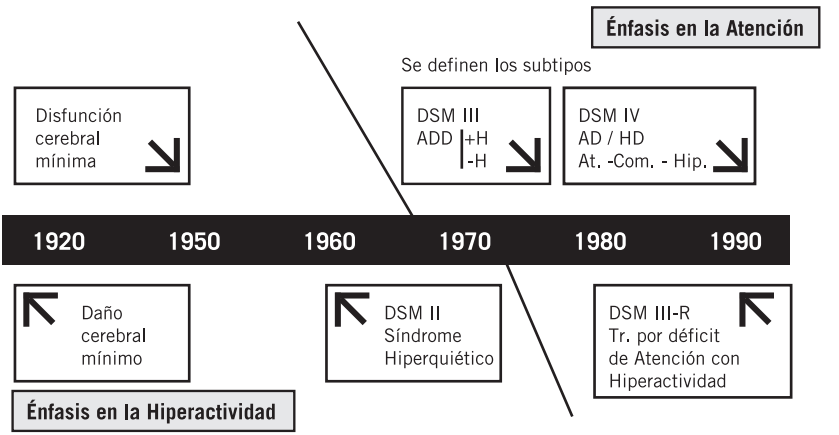
Hasta fines de los '50 se lo llamó Daño Cerebral Mínimo, debido a que muchos niños que habían sido víctimas de la pandemia de encefalitis de 1917 presentaron, entre otras secuelas, hiperactividad, impulsividad y alteraciones en la concentración. Se atribuyó a estas características la expresión de una injuria cerebral.

CUADRO 1. Hiperactividad, trastornos de atención y de conducta en una población escolar de la ciudad de Buenos Aires



(Michanie)

CUADRO 2. Diferentes denominaciones del T. por Déficit deAtención



(Michanie)

A partir de los '60, ante la falta de evidencia del daño cerebral en la gran mayoría de los casos, se lo comienza a llamar Disfunción Cerebral Mínima o Síndrome Hiperquinético. En esa época se le daba mayor importancia al electroencefalograma y a los trastornos del desarrollo motor y del aprendizaje, como parte principal en el diagnóstico de esta patología.

Esta denominación fue cayendo en desuso por su vaguedad ya que incluía diferentes patologías no relacionadas entre sí (hiperactividad, dislexia, disfasias, trastornos de la coordinación motora etc.)

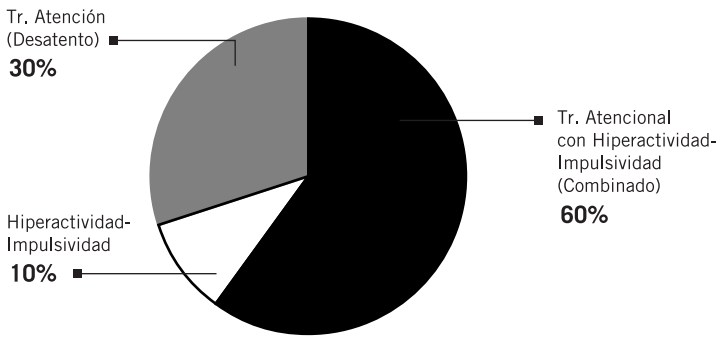
En la década del '70, los estudios realizados por Virginia Douglas, en la Universidad McGill en Canadá demostraron que los déficit para sostener la atención y para el control de los impulsos eran evidenciables aún en ausencia de hiperactividad.

Esto motivó que el énfasis se comenzara a colocar en la atención, de tal manera que en los '80 el DSM III da preeminencia a los trastornos atencionales con la denominación de "Trastorno por Déficit de Atención, con o sin hiperactividad. En el DSM III-R se equipararon las dos dimensiones, tanto la atencional como la hiperactividad e impulsividad, y a partir de mediados de los '90 en la clasificación DSM IV se definen los sub-tipos con diferentes predominancias: Atencional, de Tipo combinado y con predominancia de Hiperactividad e Impulsividad.

Los síntomas principales que se describen en el DSM IV, tienen básicamente 9 criterios de inatención y 9 de hiperactividad e impulsividad. El paciente debe reunir por lo menos 6, de estos 9 criterios, para afirmar el diagnóstico y los síntomas tienen que estar presentes en más de un contexto y haber comenzado antes de los 7 años de edad. No se puede diagnosticar déficit de atención con hiperactividad si los síntomas comenzaron en la adolescencia o la vida adulta ya que ésta es siempre una patología de inicio en la infancia.

El subtipo más común de la enfermedad es el que combina a los trastornos de la atención con los de hiperactividad e impulsividad (60%). Los subtipos puros son menos frecuentes (déficits atencionales, 30% y hiperactividad e impulsividad, 10%) (cuadro 3).

CUADRO 3. Subtipos del Trastorno por Déficit de Atención (DSM-IV)



Es importante tener en cuenta el impacto en la calidad de vida que producen los síntomas para poder considerarlos como tales, ya que son comunes en algún momento de la vida la distracción, la inquietud motora o las conductas impulsivas.

Para poder hacer el diagnóstico es necesario que los síntomas estén presentes, con una intensidad que produce una perturbación significativa, en áreas de la vida que son importantes para la persona, como son las relaciones familiares, las académicas, las laborales y las recreativas (cuadro 4).

Los niños, que tienen estos síntomas, tienen un alto nivel de conflicto con los padres y en las relaciones con sus hermanos. Además, padecen de mayor cantidad de castigos y de rechazo social en comparación con aquellos niños que no tienen estas alteraciones. Suelen tener muchas dificultades en el nivel escolar con un rendimiento muy por debajo de su capacidad intelectual asociados a problemas de conducta. En su vida social poseen problemas para mantener relaciones duraderas

Es poco probable que puedan conseguir lograr una amigo íntimo antes de los 12 años de edad. Viven experiencias de franco rechazo, sobre todo cuando presentan conductas oposicionistas o agresivas, las que se encuentran en patologías que acompañan muchas veces a este trastorno.

Algunas características que no forman parte de los criterios diagnósticos pero se encuentran habitualmente en esta población son, baja tolerancia a la frustración e es común que tengan rabietas y que dejen las cosas sin hacer ante la primer dificultad. Tienen el doble de accidentes caseros que otros niños de edad escolar. Su autoestima es baja a partir de los 8 años de edad y presenta una gran labilidad emocional. Esta última se manifiesta como reactividad emocional excesiva frente a los estímulos externos, a diferencia de los cambios severos del estado de ánimo, que presentan los pacientes del espectro bipolar.

Por ejemplo, un chico con TDHA, se sentía tan contento porque otro jugaba con él, que intentaba regarlarle todos su juguetes, sin poder pensar, que luego no tendría sus propios juguetes.

Existe una marcada diferencia de género en la manifestación de los síntomas clínicos: los varones son más impulsivos, hiperactivos y tienen también una asociación más frecuente con trastornos de conducta, que las niñas (cuadro 4).

Las mujeres con este trastorno son menos disruptivas y posiblemente esto explique por qué se las deriva menos a la consulta.

CUADRO 4. Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad: impacto en la calidad de vida

Vida familiar	Ámbito escolar	Vida social
❖ Alto nivel de conflicto con padres y hermanos	❖ Bajo rendimiento (por debajo de su capacidad)	❖ Dificultad para mantener relaciones duraderas
❖ Castigos físicos	❖ Problemas de conducta	❖ Rechazo (cuando es oposicionista o agresivo)
❖ Alta tasa de accidentes		

Entre los factores causales involucrados en este trastorno deben tenerse en cuenta:

1. factores genéticos,
2. factores neuroanatómicos,
3. factores neuroquímicos,
4. Factores ambientales.

Las injurias al sistema nervioso central, (traumatismos, hipoxia, intoxicaciones, infecciones) son responsables solamente del 5% de los TDAH.

Para determinar la presencia de factores genéticos se llevaron a cabo estudios heredo-familiares, como por ejemplo los estudios de concordancia del diagnóstico en gemelos. En estos estudios se ha encontrado que entre el 25% y el 40% de los gemelos heterocigotos de los niños afectados tienen el mismo trastorno. Cuando se considera en cambio al gemelo homocigoto este porcentaje aumenta hasta el 80%.

También se han llevado a cabo estudios de adopción, para intentar determinar la contribución relativa del ambiente y de los genes, ya que los niños adoptados comparten el mismo pool genético que sus padres biológicos pero no el mismo ambiente, el que es compartido con sus padres adoptivos.

En el cuadro se puede observar claramente que la presencia de TDAH en los parientes biológicos de niños afectados por el trastorno es mucho mayor que en los parientes adoptivos.

Los distintos estudios familiares le asignan al TDAH una heredabilidad de casi el 80%, esto lo ubica aproximadamente, en relación con este aspecto de la carga hereditaria, entre la esquizofrenia y la estatura.

En cuanto a los genes que están involucrados, hace 10 años atrás se pensaba que este trastorno tenía que ver con un gen único autonómico dominante con penetrancia variable, sin embargo, en años recientes se han ido identificando distintos genes que parecen estar relacionados, como el que codifica el receptor dopaminérgico D4 en C11, transportador de dopamina (DAT) en C5, el D2 y el que codifica la Dopa-beta-hidroxilasa, entre otros.

Pareciera que varios genes intervienen en este trastorno y que los efectos de los mismos son acumulativos.

Los factores ambientales también juegan un papel en este trastorno, algunos ya se han descartado como los dietéticos, referidos a la influencia sobre la conducta del azúcar refinado o de los conservantes de los alimentos, que estuvieron muy en boga en los ´60 y ´70. A las complicaciones perinatales no se les asigna tanta importancia como hace unas décadas, aunque existe una asociación estadística entre los recién nacidos de bajo peso y el déficit de atención con hiperactividad.

Tienen en cambio marcada importancia la severa adversidad psicosocial y también la exposición en útero a la nicotina. La madre que fuma durante el embarazo tiene una chance casi tres veces mayor que el resto de la población de tener un hijo con TDAH.

La exposición a estrés severo también influye. Hay hipótesis que plantean que el estrés severo destruye receptores noradrenérgicos, de hecho, se pueden ver pa-

cientes que han pasado por situaciones traumáticas muy importantes y desarrollan síntomas del TDAH que persisten por muchos años, a pesar de haber remitido el cuadro de estrés postraumático.

Entre los factores neuroquímicos hay que tener básicamente en cuenta dos neurotransmisores en esta patología, la dopamina y la noradrenalina. Por esta razón los fármacos que se utilizan para el tratamiento son noradrenérgicos o dopaminérgicos. Sin embargo, se postula también que los receptores nicotínicos pueden tener algún tipo de relación, de hecho existen algunas drogas que actualmente se están investigando en función de esta teoría.

La noradrenalina actúa sobre los sistemas atencionales posteriores que son los que permiten cambiar el foco de un estímulo a otro, y la noradrenalina y la dopamina sobre los sistemas atencionales anteriores, relacionados normalmente con funciones ejecutivas, análisis de datos y preparación o planificación de la respuesta.

En cuanto a los hallazgos neuroanatómicos, se han encontrado menor volumen cerebral en áreas prefrontales y premotoras, así como también en el vermis cerebeloso en pacientes que tienen déficit de atención con hiperactividad vs. controles.

Estos hallazgos son altamente significativos cuando se comparan poblaciones con y sin TDAH pero carecen de la sensibilidad y especificidad suficientes para ser usados en un paciente único como herramienta para hacer el diagnóstico.

Se están llevando a cabo actualmente estudios muy interesantes sobre funcionamiento cerebral utilizando resonancia magnética funcional durante la realización de pruebas que requieren un esfuerzo cognitivo para la persona que está realizando el test. En estos estudios se ha observado que en los sujetos normales se activa la corteza cingulada-dorsal-anterior, mientras que frente a la misma exigencia los que tienen déficit de atención con hiperactividad activan zonas secundarias fronto-estriadas.

Un aspecto muy importante de este trastorno es la comorbilidad que muchas veces presenta, tan importante es este fenómeno, que diagnosticar esta patología sin tener en cuenta la presencia o no de trastornos psiquiátricos asociados o "comórbidos" puede complicar seriamente el tratamiento (cuadro 5).

En un estudio realizado en Buenos Aires en el año ´93, sobre 51 pacientes con TDAH se evaluó que alrededor del 60% presentaban trastornos comórbidos, y no solamente trastornos de aprendizaje sino también cuadros de depresión mayor, trastornos severos de ansiedad, y trastornos de conducta.

Estudios realizados en el exterior sobre gran cantidad de pacientes que consultan a servicios de psiquiatría infanto-juvenil, así como también estudios epidemiológicos sobre población general, muestran que la comorbilidad en el TDAH constituye un fenómeno altamente frecuente.

El trastorno de conducta severo, que es la denominación que define a un tipo de comportamiento francamente cruel y antisocial, se ha encontrado en alrededor del 20% de los varones con TDAH, mientras que en las nenas esta asociación no llega al 10%.

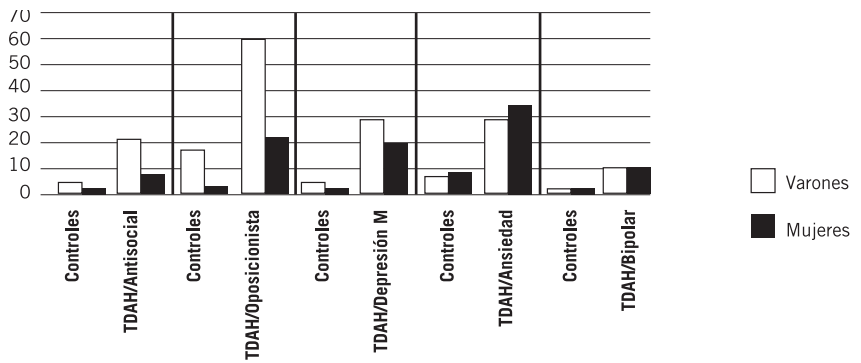
Como se mencionó anteriormente existe, recuerden que dijimos que existe una diferencia de género en la presentación del TDAH, siendo las niñas menos agresivas que los varones.

La mitad de estos chicos tienen problemas con la ley y muchos terminan pre-

sos cuando llegan a la adolescencia tardía, a su vez tienen una tasa 5 veces mayor de abuso de drogas y alcohol que la población que no tiene esta combinación de trastornos.

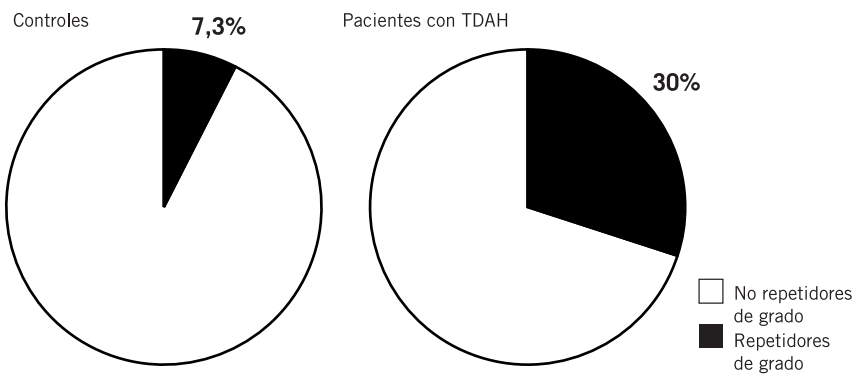
El trastorno de conducta oposicionista y desafiante constituye una versión más leve que el cuadro anterior. Estos niños son muy difíciles de manejar para los padres y maestros, suelen ponerse fácilmente de mal humor, se ofenden por cualquier motivo, discuten absolutamente todas las órdenes, y no porque tengan una depresión o distimia que los haya vuelto irritables, sino porque se oponen sistemáticamente a cada pauta que le pone el adulto. Son muy rechazados porque molestan intencionalmente a los demás y es muy difícil relacionarse con ellos, la magnitud con la que este cuadro se presenta es de aproximadamente el 60% en varones y 30% en niñas con TDAH, mientras que en los controles es de 10 a 12% contra menos de un 5% en nenas (cuadro 6).

CUADRO 5. T. por Déficit Atencional con Hiperactividad (TDAH). Diferencias de comomorbilidad



(Biederman)

CUADRO 6. Prevalencia de la repetición de grados escolares en pacientes con T. por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH)



(Michanie)

El trastorno depresivo mayor se encuentra en el 25% al 30% de varones y en alrededor del 20% de las niñas con TDAH, mientras que en el grupo control se observa en el 2,5% al 4%, cifras similares a la prevalencia poblacional de la depresión infantil.

Hay que tener en cuenta que el trastorno depresivo mayor es una patología en sí misma, que cuando está asociada al TDAH complica fuertemente su evolución y pronóstico. La misma no es meramente una expresión de desmoralización del sujeto porque le fue mal en la escuela o porque lo rechazaron los compañeros, o porque fue castigado en la casa, estas cosas las padecen la mayoría de los niños con TDAH sin desarrollar por eso una depresión.

Cuando de ésta se trata el niño tiene problemas para dormir, problemas con el apetito, se siente cansado, se queja de dolores, está permanentemente aburrido y con un grado de irritabilidad persistente que hace que a los padres les resulte muy difícil acercarse a él, además, suelen ser rechazados por sus pares debido a su hostilidad. Cuando se desencadena un trastorno depresivo el paciente suele experimentar por lo general una muy fuerte caída en su rendimiento académico, deportivo o social.

Es interesante destacar que ambos trastornos, el TDAH y la depresión, no muestran una correlación en su curso evolutivo, o sea, que la aparición del trastorno anímico no ocurre necesariamente cuando los síntomas del TDAH son más intensos o traen más dificultades, de hecho pacientes que remitieron de su TDAH siguen teniendo cuadros depresivos en su evolución.

Parece ser que los niños y los adultos con TDAH tienen una mayor vulnerabilidad biológica para tener trastornos del estado de ánimo, siendo los mismos verdaderos cuadros depresivos y no meramente epifenómenos del TDAH.

Los trastornos de ansiedad severos, que se observan en niños son el trastorno por ansiedad de separación, la ansiedad generalizada o excesiva, y la fobia social. En su conjunto se encuentran presentes en aproximadamente el 30% de los niños con TDAH versus el 10% de prevalencia en la población infantil.

El trastorno bipolar existe en la infancia pero se presenta con características especiales, es por lo general mixto y tiende a seguir un curso crónico, con ciclación ultra rápida. Muchas veces se lo confunde con el déficit de atención, sobre todo por la hiperactividad, la distractibilidad y los berrinches. Lo que hay que tener en cuenta es que los niños con trastorno bipolar tienen un nivel de irritabilidad que va mas allá de todo lo imaginable, el paciente más severo por el que me consultaron con este diagnóstico, era un chico adoptado y los padres me plantearon que me daban un plazo de un mes para tratarlo debido a que tenían audiencia con el juez en cuarenta días porque lo pensaban devolver. Era un chico de 11 años que cuando se enfurecía, cosa que ocurría varias veces por día, corría con un cuchillo a la hermana de 5 años por la casa, son pacientes muy complicados. Hay que tener en cuenta que el TDAH no es en sí mismo un problema en el estado de ánimo y si bien es común que los niños que lo padecen tengan berrinches debido a su baja tolerancia a la frustración, los mismos no son severos y se pasan rápidamente. En cambio en los niños bipolares la irritabilidad es persistente, y los berrinches constituyen verdaderos ataques de furia que pueden durar varias horas y tienen una intensidad que los vuelve peligrosos.

Hay estudios que muestran que aproximadamente el 10% de los TDAH tienen esta comorbilidad tan severa.

Es importante destacar que el diagnóstico del déficit de atención es básicamente clínico, y siempre se debe evaluar la posible comorbilidad (cuadros 7, 8, 9).

Existen distintas herramientas disponibles para el diagnóstico como las entrevistas estructuradas o semi-estructuradas en base a los criterios del DSM, y las escalas de síntomas para padres y maestros. Estas últimas son dimensionales y sus puntajes miden el grado de desviación de las conductas del niño en comparación con los valores esperables para su edad y sexo.

Hay infinidad de escalas para TDAH, L, La escala no debe ser de tipo categorial, con formato de respuesta SÍ – NO, porque es normal en ocasiones estar inquieto, actuar impulsivamente o distraerse frente a una tarea, el problema es que esto sea un patrón de conducta consistente y persistente.

CUADRO 7. T. por Déficit de Atención: diferencias sintomatológicas entre el niño y el adulto en el (I)

HIPERACTIVIDAD	→	SENCACIÓN DE INQUIETUD
En el niño □ Es inquieto □ Le cuesta estar sentado □ Corre, trepa sin parar □ No puede jugar tranquilo □ Siempre en movimiento □ Habla excesivamente	→	**En el adulto** □ Es adicto al trabajo □ Siempre sobrecargado □ Eligen trabajos muy activos □ La actividad constante genera tensión familiar □ Habla excesivamente

(Weis)

CUADRO 8. T. por Déficit de Atención: diferencias sintomatológicas entre el niño y el adulto en el (II)

LA IMPULSIVIDAD TRAE CONSECUENCIAS MÁS SERIAS		
En el niño □ Responde de forma atolondrada □ No puede esperar su turno □ Interrumpe a los demás	→	**En el adulto** Baja tolerancia a la frustración □ Pierden el control □ Dejan los trabajos □ Terminan relaciones □ Manejan muy rápido □ Personalidad adictiva

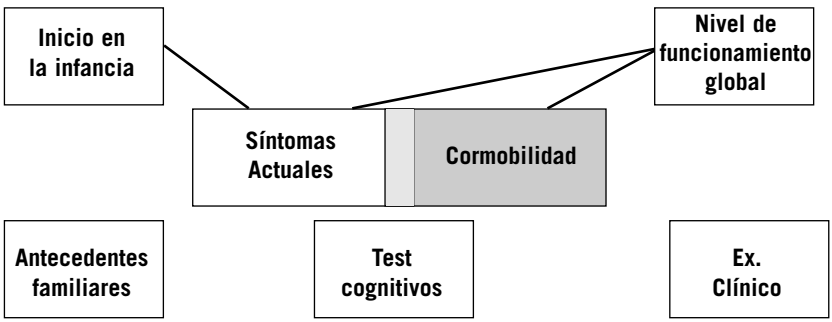
(Weis)

CUADRO 9. T. por Déficit de Atención: diferencias sintomatológicas entre el niño y el adulto en el (III)

En el niño		En el adulto
□ Le cuesta mantener su atención □ Parece no escuchar □ Deja las tareas incompletas □ Pierde sus útiles □ Se distrae fácilmente	→	□ Le cuesta mantener la atención: - en reuniones - en la lectura - ordenando papeles o al seguir instrucciones □ Posterga las tareas □ Es lento e ineficiente □ Es desorganizado □ Maneja mal el tiempo

(Weis)

CUADRO 10. Evaluación del T. por Déficit de Atención en el adulto



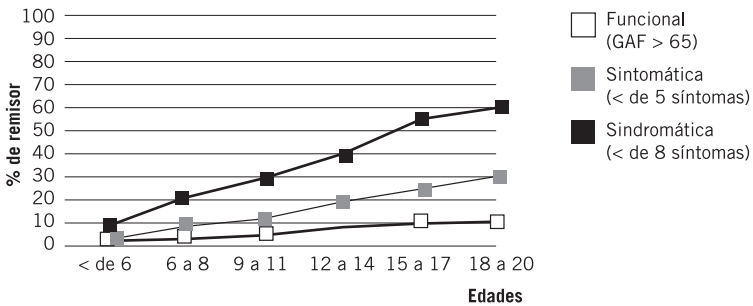
Los tests psicométricos y neuropsicológicos son de mucha utilidad para evaluar el cociente intelectual y los trastornos de aprendizaje, pero no hacen diagnóstico, con los estudios neuropsicológicos no se puede diagnosticar o descartar la presencia del TDAH.

No tienen ninguna utilidad para el diagnóstico, por el momento, las neuroimágenes, el electroencefalograma o el mapeo cerebral computarizado y los estudios de laboratorio. Por el momento, éstas son herramientas utilizadas solamente para investigación y sin valor clínico (cuadro 10).

Con respecto a la evolución del TDAH, hace unas décadas, cuando se consideraba a la hiperactividad como el síntoma principal, se creía que el mismo desaparecía en la adolescencia. Hoy en cambio los estudios de seguimiento a largo plazo de grandes grupos de pacientes muestran que entre el 60% y el 75% sigue presentando el trastorno hasta la vida adulta (cuadro 11).

La adolescencia siempre es una etapa complicada, pero ¿por qué es tan conflictiva en este trastorno?. Los adolescentes con TDAH suelen tener más proble-

CUADRO 11. Tasas de remisión del T. por Déficit de Atención según las edades



(Biederman, 13)

mas para organizarse, postergan indefinidamente sus obligaciones y son mucho más vulnerables a la presión de los pares, por eso fuman y beben alcohol, de manera precoz.

Por estas razones necesitan que los padres los sigan supervisando, actitud que los adolescentes por su edad rechazan. Ello explica por qué el nivel de conflicto es tan grande entre estos chicos y sus padres y por qué en estos casos se elige la terapia familiar como abordaje psicoterapéutico.

En la población adulta la prevalencia estimada es de aproximadamente el 4% (cuadros 12, 13, 14, 15).

Al observar la evolución de los síntomas a través del tiempo se ve que lo primero que decaen son los síntomas de la hiperactividad. El 80% de los pacientes no son hiperactivos al llegar a los 12 o 14 años. Ésa fue la causa que los pediatras, afirmaban en épocas pasada, "que había que esperar hasta la pubertad, ya que después se le iba a pasar".

La impulsividad habitualmente persiste más tiempo, aunque algo disminuye con el correr de los años. En cambio la inatención suele ser muy persistente.

Los síntomas se expresan de diferente manera en las distintas etapas evolutivas.

En el niño es muy evidenciable la hiperactividad ya que se mueve de un lado a otro y le cuesta quedarse quieto. En cambio en el adulto ésta se traduce muchas veces en una sensación subjetiva de inquietud "tengo como un motor adentro". Por otra parte, muchos pacientes se han adaptado a convivir con estos rasgos.

Por ejemplo, un equivalente de la hiperactividad en el adulto es la adicción al trabajo, estar siempre sobrecargado y sobresaturado de cosas, habitualmente eligen trabajos muy activos. Por ejemplo, un paciente que tenía criadero de cerdos se ocupaba de recorre comprando o vendiendo los animales, mientras tenía una

CUADRO 12. Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad: estudios de seguimiento a largo plazo (I)

TDAH no tratados vs. controles

Mayor tasa de abandono escolar **(32% vs. 0%)**
Mayor repetición de grados **(42% vs. 13%)**
Mayor grado de suspensiones **(60% vs. 19%)**
Mayor grado de expulsiones **(14% vs. 6%)**
Menor grado de estudios de nivel terciario **(5% vs. 35%)**

Menores logros educacionales

CUADRO 13. Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad: estudios de seguimiento a largo plazo (II)

TDAH no tratados vs. controles

Mayor índice de despidos **(55% vs. 23%)**
Menor nivel socioeconómico
Los empleadores reportan:

- menor rendimiento
- más tareas incompletas
- mayor necesidad de supervisión
- problemas para trabajar en equipo
- más conflictos con los supervisores

Menores logros laborales

CUADRO 14. Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad: estudios de seguimiento a largo plazo (III)

TDAH no tratados vs. controles

Comienzan antes la actividad sexual **(15% vs. 16%)**
Mayor cantidad de parejas sexuales **(18% vs. 6%)**
Menor uso de anticonceptivos
Más embarazos en adolescentes **(38% vs. 4%)**
Mayor riesgo de enf. de tr. sexual **(16% vs. 4%)**
Alta incidencia de separaciones y divorcios

Menores logros sociales

CUADRO 15. Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad: estudios de seguimiento a largo plazo (IV)

TDAH no tratados vs. controles

Manejan frecuentemente sin registro
Suspensión frecuente de la licencia para conducir
Recibieron el triple de multas por exceso de velocidad
Mayor frecuencia de accidentes (doble que los controles)
Mayor frecuencia de accidentes graves **(con heridas: 40% vs. 4%)**

Mayor peligrosidad

persona que se ocupaba de todo el trabajo administrativo, porque él no podía sentarse más de dos minutos en el escritorio a ver ningún papel, aunque fuera imprescindible.

La actividad constante genera en muchos casos tensión familiar, a veces lleva a que la persona no pueda relajarse o estar tranquila.

La impulsividad en la vida adulta, a diferencia de la niñez, constituye un problema más serio debido a las múltiples decisiones que el individuo debe tomar acerca de su propia vida. En los chicos se observa que son atolondrados, que les cuesta esperar el turno, que interrumpen a los demás. El padre de un paciente decía que tenía que estacionare el auto lejos de un poste de alumbrado, porque cuando llegaban a la plaza el chico abría la puerta y salía corriendo y se llevaba el poste por delante,

En los adultos es notable la baja tolerancia a la frustración, "se salen de las casillas y pierden el control con facilidad". Abandonan los trabajos y terminan relaciones afectivas sin meditar previamente en las consecuencias.

También es interesante la observación de que conducen a mucha velocidad, muchos pacientes adultos refieren que cuando van por la autopista manejan a 150 km/h diciendo que más despacio no se pueden concentrar, necesitan un plus de adrenalina para estar atentos.

La inatención en los niños se refleja en diferentes conductas, como dar la apariencia de no escuchar lo que se les dice, distraerse en clase y frente a las tareas, y evitar las que le demandan un esfuerzo mental.

En los adultos es un síntoma bastante doloroso, no pueden mantener la atención en las reuniones de trabajo, no pueden estar más de 15 minutos atentos a una cosa o a seguirle el hilo a una misma idea. Se esfuerzan por mantener su atención en la lectura u ordenando papeles o al leer las instrucciones de un aparato.

Por ejemplo, un paciente adulto había decidido realizar un curso de lectura veloz. Cuando lo entrevistan, afirmó que los que deseaba era poder asistir a una presentación en su empresa y leer las diapositivas sin dormirse. Así como el niño se aburre y comienza a moverse, el adulto que tiene problemas de atención se duerme. La persona que daba el curso se sorprendió, porque le dijo que llama-

tivamente dos meses antes otra persona le había planteado lo mismo, resultó que eran parientes.

Los adultos con TDAH también postergan las tareas en forma indefinida, son poco eficientes en el trabajo, se desorganizan con mucha facilidad y tienen muy mal manejo del tiempo.

Para comprender cómo impacta el TDAH en la evolución de quien lo padece, hay que tomar en cuenta los resultados de los estudios de seguimiento a largo plazo de grandes grupos de individuos con TDAH, tratados y no tratados, comparados con grupos control de sujetos sin TDAH. Entonces, es cuando se puede observar el impacto que este trastorno produce en las diferentes áreas de la vida.

Los distintos estudios de seguimiento muestran que los adultos jóvenes con déficit de atención no tratados tienen, en comparación con los controles, menores logros educacionales, mayor tasa de abandono escolar, de repetición de grados, de suspensiones de las escuelas y de expulsiones de las mismas. Muchos menos lograron completar el nivel terciario en comparación con los sujetos del grupo control del mismo nivel socio-económico (cuadro 6).

También obtuvieron menores logros laborales, mayor índice de despidos y alcanzaron un menor nivel socio-económico, comparado con sus hermanos que no tienen TDAH.

Los empleadores de estos sujetos con déficit de atención no tratados reportan que tienen menor rendimiento, dejan las tareas incompletas, hay que "estarles encima", tienen problemas para trabajar en equipo y muchos conflictos con sus supervisores.

En cuanto a la conducta sexual y reproductiva, los estudios a largo plazo también muestran que los adolescentes no tratados comienzan antes la actividad sexual, tienen una mayor cantidad de parejas sexuales, utilizan menos anticonceptivos, un mayor índice de embarazos no deseados y de enfermedades de transmisión sexual.

En la vida adulta tienen más incidencia de separaciones y divorcios (cuadro 7).

En cuanto a la conducción de automóviles, a los individuos con TDAH no tratados se los encontró con más frecuencia manejando sin registro (en adolescentes), les fue suspendido el registro mucho mas frecuentemente, recibieron el triple de multas por exceso de velocidad, tuvieron el doble de accidentes de tránsito y estos fueron mas graves, los sujetos con TDAH tuvieron el 40% de accidentes con heridas vs. el 4% de los que no tenían TDAH. Esto refleja posiblemente lo que se mencionaba antes, en relación a que para no distraerse necesitaban conducen a mayor velocidad.

A los adultos con TDAH no se los diagnostica porque generalmente el psiquiatra infantil, en Argentina, viene de la pediatría y no atiende adultos. A su vez el psiquiatra de adultos generalmente no está familiarizado con los trastornos de inicio en la infancia y los suele atribuir a trastornos de la personalidad, y en el caso que nos ocupa, el TDAH, siempre se inicia en la infancia.

Las quejas típicas de los adultos jóvenes que estudian son que rinden por debajo de su capacidad. Los pacientes que están en la facultad refieren que ellos les pueden explicar el tema a sus compañeros, pero a pesar de eso sus notas son las más bajas del curso. Suelen diferir el acto de comenzar a estudiar hasta último

momento porque sin una enorme presión no pueden concentrarse, y ahí ya no tienen el tiempo necesario para llegar bien preparados al examen.

Muchas veces atribuyen sus dificultades a problemas vocacionales.

Los adultos con TDAH se quejan de tener problemas para organizarse en sus actividades, de no poder evitar postergar las tareas hasta el límite, que una vez comenzadas no pueden concentrarse y tienden a dejarlas inconclusas. Muchas veces ni siquiera empiezan dejándolas siempre pendientes. Tienen problemas para mantener una rutina, porque se aburren con facilidad y se quejan de tener mala memoria.

Tratamiento

El tratamiento que se utiliza para el TDAH es multimodal, esto quiere decir que el mismo abarca los diferentes niveles en los que se expresa el trastorno (cuadros 16,17, 18):

- □ social interaccional,
- □ educacional,
- □ psicológico individual,
- □ biológico.

En los niños, el abordaje psicosocial, se realiza con psicoeducación, orientación y entrenamiento a padres con técnicas cognitivas - comportamentales, las que también se utilizan para ayudar a los maestros a manejarse con el niño y apoyo escolar o psicopedagogía de acuerdo al grado de problema que tenga con el aprendizaje.

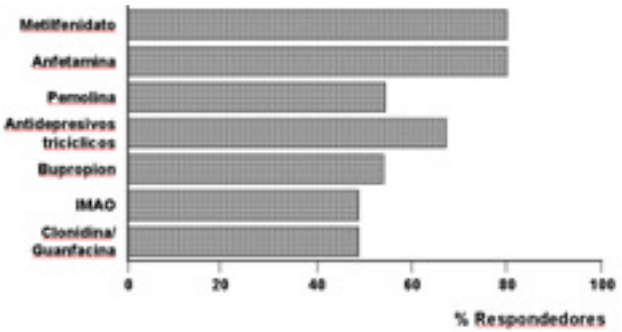
En los adolescentes la psicoeducación, juega un papel fundamental. Para poder establecer con ellos una fuerte alianza terapéutica es preciso que comprendan claramente cuál es su problema. De otra manera se corre el riesgo que tomen el tratamiento como un intento de sus padres por controlar su conducta, y por ende terminen oponiéndose al mismo.

A esta edad, puede ser necesario utilizar la terapia familiar debido al alto nivel de conflicto que se genera en la relación con los padres. También suele ser de utilidad el apoyo escolar en forma de tutoría, para ayudarlos a organizarse con las materias del secundario.

En los adultos, el abordaje psicoeducacional, está dirigido no solamente al paciente, sino también a su cónyuge para poder corregir concepciones y atribuciones de significado erróneas que incrementan los conflictos. A diferencia de lo que ocurre en el niño y el adolescente, es de mucha utilidad la psicoterapia individual. La misma debe estar orientada a trabajar en forma focalizada sobre las áreas de dificultad y las creencias limitantes respecto de sí mismo y de su entorno. En este sentido, se intenta ayudar al paciente a adquirir habilidades para regular la interacción con los demás y organizar sus actividades (cuadros 8 y 9).

Intentar disminuir la impulsividad, la hiperactividad o mejorar la atención a través de interpretaciones suelen no ser efectivas y favorecen la deserción.

CUADRO 16. T. por Déficit de Atención con Hiperactividad. Respuesta a la farmacoterapia



(Wilens T, Spencer T: Massachusetts General Hospital's, Child and Adolescent Psychopharmacology Meeting, Marzo 10-12, 2000, Boston)

CUADRO 17. Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad. Fármacos nuevos

Noradrenérgicos específicos

- ❖ Atomoxetina (Strattera®): sin riesgo de arritmias

Estimulantes de acción prolongada

Metilfenidato

- ❖ Concerta®: duración 12 hs
- ❖ Ritalin LA®: duración 8 hs

Inhibidores de la colinesterasa (¿Mejoría cognitiva?)

- ❖ Donepecilo
- ❖ Rivastigmina

Modafinilo (¿Estimulante p/ narcolepsia?)

Estos síntomas expresan un problema biológico y por lo tanto se abordan más eficazmente con tratamiento farmacológico, que constituye todavía el pilar más importante de la terapéutica.

Es importante destacar que el TDAH es el cuadro más estudiado de toda la psiquiatría infanto-juvenil porque, entre otras cosas, es el que mejor responde a la farmacoterapia. La primera publicación respecto del uso de medicación psicoestimulante en niños hiperactivos, describiendo su "efecto paradojal", data de 1937.

Desde ese entonces se han llevado a cabo muchos estudios de eficacia con diferentes drogas.

Por ejemplo el Metilfenidato tiene una tasa de respuesta del 80%, al igual que la Dextroanfetamina; la Pemolina alrededor del 60%; los Antidepresivos Tricíclicos tienen un nivel de eficacia del 75%, sobre todo los más noradrenérgicos; el Bupropión entre el 55% y el 60%; los IMAO reversibles como la Moclobemida, y los antihipertensivos agonistas alfa-adrenérgicos centrales como la Clonidina y Guanfacina, ambos con un 50% de eficacia.

Con relación a los Psicoestimulantes conviene aclarar que el uso de los mismos para esta patología está muy solidamente establecido en medios científicos. Hasta hace 5 años ya se podía contabilizar alrededor de 4.000 sujetos que participaron en no menos de 200 estudios controlados contra placebo en los que ha quedado demostrado su eficacia y seguridad (cuadro 10).

Actualmente su utilización no es objeto de controversia, salvo en alguno que otro medio periodístico.

La Pemolina está dejando de utilizarse porque se han reportado 14 casos de hepatitis tóxicas fatales en los últimos 25 años, debido a esto la FDA recomienda llevar a cabo un hepatograma antes de comenzar el tratamiento y luego cada dos semanas.

La Dextroanfetamina y las sales mixtas de anfetamina no están disponibles en nuestro país.

El probable mecanismo de acción de los psicoestimulantes consistiría en el bloqueo de la recaptación de dopamina. Estas moléculas ocupan el transportador de dopamina (DAT).

La anfetamina bloquea también el reingreso de dopamina dentro de las vesículas de almacenamiento pre-sinápticas. Ambas drogas promueven una mayor concentración de dopamina en el espacio intersináptico.

Los efectos clínicos de estos fármacos se ejercen sobre los síntomas nucleares del trastorno: mejoran la capacidad de mantener la atención y disminuyen la hiperactividad y la impulsividad.

Sus efectos se pueden observar no solamente en el área cognitiva y el rendimiento académico, sino también en la conducta y en la interacción social, familiar y extra familiar.

La eficacia puede variar según las edades. Entre los preescolares sólo un 40% responde adecuadamente, probablemente por mayor susceptibilidad a los efectos colaterales y por la presencia de trastornos comórbidos severos. Hay que tener en cuenta que a ésta edad el motivo más frecuente de consulta está relacionado con las conductas agresivas, las que pueden estar relacionadas con un desorden en el humor, o ser síntomas incipientes de un trastorno de conducta antisocial (cuadros 11-16).

En la latencia entre el 70 y 80% responden bien. En adolescentes entre el 50% y 70%, dependiendo de la dosis.

En adultos la eficacia es variable, hay estudios que muestran que mejoran el 25% y otros el 80% de los pacientes, los más serios demuestran que la tasa de respuesta en los adultos está relacionada con la dosis.

En este estudio cruzado doble ciego controlado con placebo, que se llevó a cabo en la unidad de psicofarmacología del Hospital General de Massachusetts, se evaluó la tasa de respondedores con distintas dosis de Metilfenidato. Cuando se

utilizaron 0,5 mg. por kilo por día la respuesta fue del 50%, con 0,75 mg. la respuesta subió al 75%, y con 1 mg. la respuesta fue de casi el 80%.

Existen varios mitos sobre los medicamentos psicoestimulantes, algunos de ellos son ciertos y otros no tienen ninguna base científica. La posibilidad de que los estimulantes produzcan una detención del crecimiento es un tema que está todavía en discusión.

Algunos estudios muestran que pueden lentificar el crecimiento en medio centímetro por año durante los primeros años de utilización. Otros estudios en cambio muestran que los niños que tienen déficit de atención sufren un enlentecimiento del ritmo de crecimiento durante la primer parte de la adolescencia, aún sin estar medicados.

Si ello depende del estimulante o del TDAH va a quedar claro recién en los próximos años, mientras tanto es aconsejable pesar y medir a los niños que están bajo tratamiento farmacológico por las dudas.

Respecto de la posibilidad que los estimulantes puedan provocar el síndrome de Gilles de la Tourette, (Tics crónicos y mixtos, vocales y motores que fluctúan en intensidad y cambian de localización a lo largo del tiempo), hay que tener en cuenta que entre el 60 y 70% de pacientes con Tourette tiene también déficit de atención con hiperactividad.

Ahora bien, los Tics aparecen alrededor de los 7 años de edad, y el TDAH en cambio ya se manifiesta a los 3 o 4 años, esto quiere decir que muchos de los pacientes que fueron medicados con estimulantes a los 5 o 6 años y comenzaron a desarrollar Tics a los 7 u 8 años probablemente sufrieron la historia natural de la enfermedad.

Ciertamente los estimulantes pueden exacerbar los Tics, y en ese caso hay que suspenderlos y considerar la utilización de otras alternativas farmacológicas.

La recomendación de suspender la medicación los fines de semana o en vacaciones era una práctica habitual hace años, cuando se pensaba que lo más importante era el rendimiento escolar. Esto cambió cuando comenzaron a publicarse los resultados de los estudios de seguimiento a largo plazo mencionados anteriormente.

Actualmente, salvo en casos muy leves o cuando hay serios problemas con el apetito, se considera que el tratamiento debe seguirse durante la vida extraescolar de la misma manera como se hace con los anteojos o los audífonos para quienes tienen limitaciones de la visión o audición.

La recomendación de suspender el tratamiento en adolescentes se basaba en dos fuertes presunciones, la primera consideraba que el TDAH desaparecía alrededor de la pubertad -hoy sabemos que no es así- , y la segunda se fundamentaba en la creencia que los estimulantes podían aumentar el riesgo de adicciones a esa edad.

Respecto de esta última lo que se ha establecido actualmente es exactamente lo contrario, todos los estudios muestran que el tratamiento con estimulantes ejerce un efecto protectivo contra las adicciones.

Por ejemplo en este estudio donde se comparan los índices de abuso de drogas en tres grupos: adolescentes con TDAH no medicados, pacientes con TDAH medicados y un grupo control, puede observarse que los que nunca recibieron

medicación tienen un 30% de incidencia de abuso de sustancias, mientras que la incidencia en los TDAH medicados es prácticamente igual que la del grupo control.

Los resultados de los estudios de investigación llevados a cabo por la Dra. Nora Volkow, del Instituto Nacional de Drogadicción (NIDA) de USA, en los que se comparan la farmacocinética de la cocaína y del Metilfenidato administrado por vía endovenosa y por vía oral, nos permiten comprender porqué el Metilfenidato no produce adicción.

En estos estudios se correlacionaron dos variables, la velocidad a la que estas drogas ocupan el Transportador de Dopamina (DAT), y la producción de dos sensaciones en los voluntarios intervinientes: la sensación de euforia y el ansia por consumir nuevamente (craving).

Cuando se administra la cocaína en forma endovenosa, su concentración en el cuerpo estriado (que refleja el porcentaje de ocupación del DAT), llega a casi el 100% en 5 minutos, esta rápida subida de la curva se correlaciona con una sensación de euforia. Luego, una vez que baja el nivel en sangre, como su afinidad por el DAT es escasa, rápidamente cae la concentración en cuerpo estriado provocando una sensación de urgencia por volver a recibir la misma sustancia (craving).

Cuando el Metilfenidato se administra en forma endovenosa, que no es la que se utiliza clínicamente, a los 5 minutos ocupa casi el 70% de los mismos receptores, esta rápida ocupación también provoca euforia, pero a diferencia de la cocaína, el Metilfenidato tiene una afinidad por el DAT que es 40 veces mayor, por lo tanto cuando disminuye su nivel en sangre abandona muy lentamente al receptor, y no se produce craving o desesperación por seguir consumiendo.

El Metilfenidato por vía oral, que es la forma en que clínicamente se lo utiliza, llega a más del 60% de ocupación de receptores en cuerpo estriado recién a los 100 minutos, esta subida lenta de la concentración en el cuerpo estriado no se correlaciona con la sensación de euforia.

En la práctica clínica no se observa como problema la adicción a la medicación sino todo lo contrario, los pacientes se olvidan de tomarla y esto es un problema sobre todo en los adolescentes y muchas veces en los adultos también.

Nadie que sea adicto a una sustancia se olvida de consumirla.

Respecto de la utilización de otras drogas, la mayor cantidad de ensayos clínicos con fármacos no estimulantes se llevó a cabo con antidepresivos tricíclicos, especialmente los más noradrenérgicos como por ejemplo la Desipramina que ha sido ampliamente estudiada en niños y adultos. En un estudio realizado en pacientes adultos puede observarse que en dosis relativamente altas la diferencia con el placebo es muy significativa.

Es interesante destacar que los síntomas del TDAH muestran habitualmente una respuesta al placebo muy baja, entre el 10% y el 18%, a diferencia de lo que ocurre en los ensayos clínicos de drogas para la depresión, donde la eficacia del placebo es de alrededor del 30%.

La Desipramina no se utiliza como primera línea de tratamiento sobre todo en niños porque han ocurrido casos de muerte súbita por arritmias cardíacas.

Aunque el riesgo de muerte súbita es muy bajo, alrededor de 8 por millón, es conveniente controlar esta medicación con ECG periódicos y no administrarla a menos de 10 hs de la realización de ejercicio intenso.

La Atomoxetina es un fármaco noradrenérgico sin efectos sobre la conducción cardiaca, que en todos los estudios ha demostrado un buen nivel de eficacia y de seguridad en niños y en adultos con TDAH. Su mecanismo de acción consiste en el bloqueo selectivo del transportador pre-sináptico de noradrenalina, 2 con mínima afinidad por otros receptores noradrenérgicos o de otros neurotransmisores. Es un medicamento que puede administrarse en una sola toma diaria.

Los agonistas alfa-adrenérgicos centrales como los antihipertensivos Guanfacina y Clonidina, lamentablemente discontinuados en nuestro país, son útiles en el síndrome de Tourette de grado leve a moderado, cuando hay comorbilidad con Tics y en niños pequeños con hiperactividad e impulsividad severas.

El Bupropion es un antidepresivo con acción sobre la dopamina y noradrenalina que sin ser muy potente para el tratamiento del TDAH conviene considerar su uso en pacientes con abuso de sustancias y en fumadores. No es arritmogénico, pero en dosis altas (más de 450 mg) aumenta significativamente el riesgo de convulsiones.

La Venlafaxina por su componente Noradrenérgico, ha mostrado cierta eficacia aunque baja, y la Buspirona fue reportada como efectiva solamente en un estudio abierto.

Algunos fármacos que están en estudio y que poseen un mecanismo de acción distinto a los anteriores son los colinérgicos, Galantamina, Donepecilo y Rivastigmina, utilizados para la demencia, y un compuesto que aún no está en el mercado, el ABT18, están mostrando resultados principalmente sobre la atención y las funciones ejecutivas, no sobre la hiperactividad,

El Modafinilo es un estimulante utilizado para la narcolepsia que también está en estudio, con algunos reportes que muestran cierta efectividad.

Son necesarios más estudios controlados para comprobar su eficacia y seguridad en la población que nos ocupa.

Recientemente algunos laboratorios han logrado desarrollar el metilfenidato con acción prolongada con una eficacia clínica idéntica a las tradicionales formas de acción corta, que requieren 2 o 3 tomas diarias.

Existe una forma en cápsula, con pequeñas esferas en su interior de las cuales el 50% están compuestas por Metilfenidato y por lo tanto actúan como el de acción corta, el otro 50% libera la droga luego de unas 3 horas a medida que se va disolviendo en el medio acuoso, esto hace que tenga 8 horas de efecto y evita que el paciente tenga que tomar en la escuela al mediodía, que para la mayoría resulta bastante fastidioso.

Otra forma farmacéutica tiene 12 horas de duración, es una cápsula de libera-

ción osmótica que tiene una cobertura de Metilfenidato, que se absorbe igual que un comprimido de acción corta, pero una vez que se deshace esta cobertura queda expuesta una membrana semipermeable que tiene un micro orificio por el que se va liberando la droga a medida que absorbe líquido en el intestino y en forma creciente con lo que se logra un efecto de 12 horas.

En la evaluación del adulto hay que tener muy en cuenta, además de los síntomas actuales y la comorbilidad, cuál es el nivel de funcionamiento global y en qué medida el mismo se ve afectado por el TDAH, no se puede hacer diagnóstico en base solamente a un conteo de síntomas. También para el diagnóstico se requiere que haya tenido antecedentes de hiperactividad o de problemas de atención en la infancia.

Es de utilidad averiguar si existen antecedentes familiares del trastorno, sobre todo en los parientes en primer y segundo grado. Los tests cognitivos son de utilidad pero no hacen diagnóstico.

En cuanto a la farmacoterapia hay que tener en cuenta que la comorbilidad, presente habitualmente en la infancia y adolescencia, también tiende a continuar en la vida adulta, por lo que se la debe considerar en el tratamiento.

Por ejemplo, si el paciente tiene tics severos es preferible evitar los estimulantes y utilizar en cambio los noradrenérgicos.

Cuando tiene asociado un cuadro depresivo o un trastorno bipolar, primero se trata el trastorno del ánimo y recién después se puede tratar el TDAH. Cuando hay trastornos severos de ansiedad, como por ejemplo ataques de pánico, conviene tratarlos primero; si son cuadros de ansiedad leves se puede tratar el TDAH primero sin riesgo de una mala respuesta.

Referencias biblográficas

American Psychiatric Association. 1994. Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (4th ed., 3th ed. and 3th ed. revised) Washington, DC. American Psychiatric Association.

Anderson J et al: "DSM III disorders in preadolescent children: prevalence in a large sample from the general population. Archives of General Psychiatry", 1987; 44: 69-76.

August G et al: "A four year follow-up of hyperactive boys with and without conduct disorder". British Journal of Psychiatry, 1983; 143: 192-198.

Barkley R et al.: "A comparison of three family therapy programs for treating family conflicts in adolescents with ADHD". Journal of Consulting and Clinical Psychology, 1992; 60: 450-462.

Barkley R et al: "The effects of methylphenidate on the mother-child interactions of hyperactive children". Arch Gen Psychiatry, 1979; 36: 201-208.

Barrickman LL et al: "Bupropion versus methylphenidate in the treatment of attention- deficit hyperactivity disorder". J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1995; 34: 649-657.

Biederman J et al: "Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders". American Journal of Psychiatry, 1991; 148: 564-577.

Biederman J et al: "Further evidence of family genetic risk factors in ADHA Patterns of comorbidity in probands and relatives in psychiatrically and pediatrically referred samples". Arch of Gen Psychiatry, 1992; 49: 728-738.

Biederman J et al: "A prospective 4-year follow-up study of attention deficit hyperactivity and related disorders". Archives of General Psychiatry, 1996; 53: 437-446.

Biederman J et al: "Pharmacotherapy of ADHD reduces risk for substance use disorder". Pediatrics, 1999, vol. 104 No. 2.

Biederman J et al: "Age-dependent decline of symptoms of ADHD: Impact of remission definition and symptom type". Am J Psychiatry, 2000; 157, 816-818.

Biederman J et al: "Depression in ADHD children: True depression or demoralization?". Journal of Affective Disorders, 1998; 47: 113-122.

Biederman J et al: "Resolved: Mania is mistaken for ADHD in prepuberal children". J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1998; 37: 1091-1099.

Biederman J et al: "Patterns of psychiatric comorbidity, cognition and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder". Am J Psychiatry, 1993; 150:1792-1798.

Biederman J et al: "Estimation of the association between desipramine and the risk for sudden death in 5 to 14-year-old children". J Clin Psychiatry, 1995; 56: 87-93.

Bird H et al: "Estimates of the prevalence of childhood maladjustment in a community survey in Puerto Rico". Archives of General Psychiatry, 1988; 45: 1120-1126.

Bush et al: "Anterior cingulate cortex dysfunction in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder revealed by fMRI and the counting Stroop". Biol. Psychiatry, 1999; 45: 1542-1552.

Bradley C: "Behavior of children receiving Benzedrine". Am J Psychiatry, 1937; 94: 577-585.

Cantwell DP: "Attention deficit disorder: a review of the past 10 years". J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1996; 35: 978-987.

Castellanos FX et al: "Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with ADHD". JAMA 2002; 288, 1740-1748.

Coffey B et al: "The course of Tourette's Disorder". Harvard Review of Psychiatry, 2000; 8: 192-198.

Cook EH et al: "Association of Attention Deficit Disorder and the dopamine transporter gene". American Journal of Human Genetics, 1995; 56: 993-998.

Costello EJ et al: "The Great Smokey Mountains study of youth: goals, design, methods, and the prevalence of DSM III-R disorders". Arch Gen Psychiatry 1996; 53: 1129-1136.

Elia J et al: "Treatment of attention-deficit-hyperactivity-disorder". New England Journal of Medicine, 1999; 340: 780-788.

Faraone S et al: "Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in adults: An overview". Biological Psychiatry, 2000; 48: 9-20.

Faraone S et al: "Genetic influences on ADHD". Current Psychiatry Reports, 2000; 2: 143-146.

Fehlings D et al: "ADHD: Does cognitive behavioral therapy improve home behavior?". Developmental and Behavioral Pediatrics, 1991; 12: 223-228.

Findling RL et al: "Psychopharmacology of ADHD: children and adolescents". J Clinical Psychiatry, 1998; 59 (suppl 7): 42-49.

Goldman L et al: "Diagnosis and treatment of ADHD in children and adolescents". Journal of the American Medical Association, 1998; 279: 1100-1107.

Goodman R et al: "A twin study of Hyperactivity: II. The aetiological role of genes, family relationships, and perinatal adversity". Journal of Child Psychology and Psychiatry, 1989; 30: 691-709.

Greenhill L et al: "Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults". J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2002; 41: 26S-49S.

Hunt R et al: "Clonidine in Child and Adolescent Psychiatry". Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology, 1990; 1: 87-102.

Hunt R et al: "An open trial of guanfacine in the treatment of attention- deficit hyperactivity disorder". J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1995; 34: 50-54.

Kaplan HI, Sadock BJ: "Attention deficit disorders". Synopsis of Psychiatry. Baltimore, Williams &

Wilkins Co, 8th Ed, 1998, pp 1193-1200.

Kazdin AE et al: "Parent management training: Evidence, outcomes and issues". J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1997; 36: 1346-1356.

Michanie C: Estudio de Prevalencia de Síntomas de Inatención, Hiperactividad y Problemas de Conducta en Población Escolar. Trabajo presentado en el Congreso de APSA 2002, Mar del Plata.

Michanie C et al: "Trastorno por déficit de atención con hiperactividad: Estudio de comorbilidad". Archivos Argentinos de Pediatría, 1993; 91 (No. 4): 231-238.

Michanie C: "Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad", Criterios Actuales, 2002; www.pediatriaenlared.com.ar

Michanie C: "Comorbilidad en el TDAH, en: Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad en Niños Adolescentes y Adultos", Comp. E. Joselevich, Buenos Aires, Editorial Paidós, 2000.

Murphy K et al: "Prevalence of DSM IV symptoms of ADHD in adult licensed drivers: Implications of clinical diagnosis". Journal of Attention Disorders, 1996; 1: 147-161.

Olvera RL, Pliszka SR, Luh J et al: "An open trial of venlafaxine in the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents". J Child Adolesc Psychopharmacol, 1996; 6: 241-250.

Pliszka S: "Effect of anxiety on cognition, behavior, and stimulant responding", J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1989; 28: 882-887.

Pliszka SR: "Comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder with psychiatric disorder: an overview". J Clin Psychiatry 1998; 59 (suppl 7): 50-58.

Raskin L, Shaywitz S et al: "Neurochemical correlates of ADD". Pediatrics Clinics of North America, 1984; 31: 387-396.

Schwab-Stone M et al: "The Diagnostic Interview Schedule for Children-Revised Version (DISC-R): II. Test-retest reliability". J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1993; 32: 651-657.

Shevell M, Schreiber R: "Pemoline-associated hepatic failure: a critical analysis of the literature". Pediatr Neurol, 1997; 16: 14-16.

Smith BH et al: "Equivalent effects of stimulant treatment for attention-deficit hyperactivity disorder during childhood and adolescence". J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1998; 37: 314-321.

Spencer T et al: "Pharmacotherapy of Attention Deficit Hyperactivity Disorder", Child & Adolescent Psychiatric Clinics of North America of Psychopharmacology, 2000; 9: 77-91.

Spencer T et al: "Non-stimulant treatment for Attention Deficit Hyperactivity Disorder". Journal of Attention Disorder, 2002; 6: 109-119.

Spencer T et al: "Nortriptyline treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder and tic disorder or Tourette's syndrome". J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1993; 32: 205-210.

Spencer T et al: "Desipramine treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder and tic disorder or Tourette's syndrome". J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1993; 32: 354-360.

Spencer T et al: "A double-blind, crossover comparison of methylphenidate and placebo in adults with childhood-onset attention-deficit hyperactivity disorder". Arch Gen Psychiatry, 1995; 52: 434-443.

Spencer T, Biederman J, Wilens TE et al: "Adults with attention deficit/ hyperactivity disorder: a controversial diagnosis?". J Clin Psychiatry, 1998; 59: 59-68.

Stein MA et al: "Methylphenidate dosing: twice daily versus three times daily". Pediatrics, 1996; 98: 748-756.

Szatmari P et al: "Ontario Child Health Study: Prevalence of Attention Deficit Disorders with Hyperactivity". J Child Psychol Psychiat, 1989; 30: 219-230.

Szatmari P et al: "Correlates, associated impairments and patterns of service utilization of children with ADD: Findings from the Ontario Child Health Study". J Child Psychol Psychiat, 1989; 30:

205-217.

Taylor FB, Russo J: "Efficacy of modafinil compared to dextroamphetamine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults". J Child Adolesc Psychopharmacol, 2000; 10: 311-320.

Volkow N et al: "Is methylphenidate like cocaine?". Studies on their pharmacokinetics and distribution in human brain. Arch Gen Psychiatry, 1995; 52: 456-463.

Volkow N et al: "Role of dopamine in the therapeutic and reinforcing effects of methylphenidate in humans: results from imaging studies". European Neuropsychopharmacology, 2002; 12: 557-566.

Weiss G, Hechtman L, Milroy T: "Psychiatric status of hyperactives as adults: A contolled prospective 15-year follow-up of 63 hyperactive children". J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1985; 24: 211-220.

Wender PH: "Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults". J Clin Psychiatry, 1998; 59 (suppl 7): 76-79.

Wilens T et al: "Cognitive therapy for adults with ADHD: A systematic chart review of 26 cases". Journal of Cognitive Psychotherapy, 1999; 13: 215-226.

Wilens T et al: "The Stimulants". Psychiatric Clinics of North America, 1992; 15: 191-222.

c5.

Aspectos neurobiológicos y clínicos en el tratamiento del paciente fronterizo o *borderline*

Sergio Guala

Factor epidemiológico

En los últimos cinco años el conocimiento de los datos epidemiológicos generó un profundo cambio con relación a la magnitud de investigaciones acerca del tratamiento del trastorno límite o *borderline* de la personalidad

El trastorno límite o fronterizo de la personalidad *(Borderline Personality Disorder, BPD)*, implica el conocimiento de aspectos médicos, económicos y sociales.

Son pacientes de abordaje complejo, tanto en su aspecto psicológico como psicofarmacológico. En el aspecto económico, los administradores de la salud pública, detectaron que debido a la altísima comorbilidad, como por ejemplo, el abuso de sustancias y la frecuencia significativa de accidentes, estos pacientes producen un importante gasto en salud, por la elevada frecuencia en la utilización del servicio médico.

Desde el punto de vista social se observó que este tipo de población está presente con alta significación estadística en accidentes automovilísticos, consumo de drogas, delitos comunes y problemas en la vía pública, generando la intervención del aparato o sistema jurídico con altos gastos para el estado (33, 34):

1. 1 de cada 100 pacientes califica para este diagnóstico,
2. Representan el 10% de los pacientes ambulatorios y el 20% de los internados,
3. Tienen un riesgo suicida 50 veces mayor que la población general.
4. Tienen abuso de sustancias 9 veces mayor que la población psiquiátrica general.
5. Tienen mayor proporción de trastornos alimentarios (la bulimia es 5.2 veces mayor que en la población psiquiátrica general)

Comorbilidad

Los índices de comorbilidad son muy altos:
- Trastornos del ánimo 39,2%;
- Depresión Mayor 31,3%;
- Distimia 16%
- Trastorno bipolar;
- Trastorno panicoso 29%;
- Bulimia 30%.

Esta alta tasa de comorbilidad con desórdenes psiquiátricos, refleja parte del complejo abordaje psicofarmacológico. Suelen presentar regularmente quejas sobre los efectos producidos por las medicaciones administradas como reacciones secundarios, adversas, paradojales, de interacciones tóxicas por abuso de sustancias, etc. (28, 38).

La población BPD genera un riesgo significativo de litigio, afectando 50% a psiquiatras y 20% a psicólogos. Las causas más frecuentes de estos litigios son: intentos de suicidio, conductas autodestructivas y daños a terceros.

Debe siempre tenerse en cuenta que el paciente *borderline*, en un momento de desesperación no puede procesar la información en forma adecuada. Se convierte en un riesgo para sí mismo y para terceros. Durante el episodio de impulsividad o en un episodio psicótico breve, que puede durar desde minutos a una hora, su comportamiento puede afectarse y realizar actos riesgosos pudiendo llegar a ocasionar complejas y dañosas situaciones sociales.

Especificación diagnóstica de las conductas violentas e impulsivas

Estos pacientes en apariencia normal se comportan como neuróticos pero se descompensan ante exigencias normales de la vida cotidiana, ante situaciones de tensión emocional, bajo el consumo de alcohol y/o de sustancias adictivas.

Aparecen con un gran nivel de actuación recordando a episodios macro o micro psicóticos.

Desde el punto de vista diagnóstico, tienen frecuentemente una falla en el control de los impulsos. Kenberg en los '80 consideraba a estos pacientes, desde el punto de vista estructural con una labilidad yoica, con un déficit en la tolerancia en el control de los impulsos, en la internalización de las relaciones objetales con un trastorno genético dinámico por no haber podido discriminar a los padres a una edad temprana.

Las conductas impulsivas se pueden redefinir en la actualidad de la siguiente manera:

1- Conductas en el abuso de sustancias
2- Conductas violentas, autodestructivas con rasgo antisociales
3- Conductas fronterizas (borderline) y suicidabilidad

1. Conductas en el abuso de sustancias

El uso de sustancias es altamente frecuente en el paciente BPD. La presencia de esta comorbilidad produce un aumento del riesgo directo e indirecto. Por ejemplo en relación a la respuesta global de los tratamientos psicofarmacológicos, la población BPD sin abuso de sustancias tiene mejor respuesta que la que sí abusa.

Por su parte, personas con abuso de sustancias tienen mayor tendencia a la auto-mutilación, promiscuidad sexual y, a comportamientos provocativos y violentos. Asimismo esta población tiende a ser la que presenta mayor inconstancia para llevar adelante tratamientos psicoterapéuticos. Además aún cuando resulte exitoso el tratamiento psicofarmacológico, pacientes BPD con abuso encuentran mucha dificultad en la reinserción social y en el acceso a la estabilidad laboral.

Estos pacientes tienden a un uso politóxico generando frecuentemente una escalada simétrica llegando al uso de drogas duras. El uso de marihuana, directamente ya ni siquiera es considerado como droga. Todo esto genera una situación neurofarmacológica de alto nivel de desespecificación de los bioreceptores. El paciente presenta un fenómeno considerado como doble prescripción farmacológica, esto es: la auto-prescripción de drogas ilegales consumida y combinada según criterio o gusto personal y, la prescripción legal de drogas éticas realizada por el médico.

Este fenómeno, no solo representa una complicación psicofarmacológica, sino además un riesgo por sensibilidad cruzada que debería ser tenido muy en cuenta recomendándose una profunda y constante vigilancia. Por otro lado, las drogas y el uso sin control de las mismas generan microestados permanentes, pudiendo el paciente BPD, en un solo día pasar por diferentes estadios, a saber: apatía, exaltación, tristeza, euforia, ansiedad, depresión, impulsividad. El riesgo de adictización a Benzodiazepinas frecuentemente es alto y el uso de Buspirona podría resultar eficaz dado su baja adherencia.

En relación al uso de alcohol y dependiendo de la severidad de este, se ha visto que los tratamientos externos *(out patient treatment)* son inefectivos.

Las guías de calidad proponen tratamiento bajo internación para lograr un adecuado proceso de detoxificación. Experiencias clínicas descriptas en las guías de calidad refieren al uso de Disulfiram como ocasionalmente útil.

La recomendación de internación para un control estricto de un tratamiento psicoterapéutico y farmacológico es recomendada y considerada como primera elección en las guías de calidad, en especial para el abuso de cocaína, alcohol, opiáceos y estimulantes.

Una patología de abuso que en general es compleja y de riesgo pero, que lamentablemente muchas veces pasa inadvertida, es el abuso a Benzodiazepina, la cual pocas veces está exenta de un enorme riesgo para la vida del paciente. El plan de deshabituación debe ser lento, gradual y progresivo. Cerca del 60% de los pacientes tratados con Benzodiazepinas durante un tiempo mayor que 6 meses pero menor que 12, presentaron síndrome de abstinencia según la vida media de las Benzodiazepinas

Los síntomas que describieron fueron: inquietud, rebote y nerviosismo interdosis para las Benzodiazepinas de acción corta y ultracorta; mientras que para las

Benzodiazepinas de acción intermedia o prolongada, los síntomas positivos de abstinencia pueden presentarse días o semanas después de la discontinuación.

Si bien en la población general no son frecuentes las alucinaciones y los síntomas paranoides relacionados al síndrome de abstinencia, estos sí podrían ser observados cuando el abuso de Benzodiazepina está ligado a BPD. La técnica de retiro y supresión debe ser estratégica y dependiendo de la complejidad del paciente BPD y del estado de la *"compliance"*. El primer 50% de quita en pacientes BPD resulta menos dificultoso que el último 25% de reducción total, esto debe tener un control médico permanente no superior a 7 días, tanto clínico como psiquiátrico.

Otros esquemas de reducción en este caso para las de acción prolongada, proponen dividir las dosis de las Benzodiazepinas en dos tomas diarias para el primer 1, en el día nro. 2 se recomienda un descenso del 30% respecto de la dosis total, seguido por un 5% cada día posterior. Otros esquemas sugieren reducir un 25% la primer semana, el otro 25% la segunda semana, y si se presentan dificultades, cambiar a una Benzodiazepina de acción prolongada.

En lo que concierne al uso de marihuana, mientras que este sea leve, el mismo no requiere internación, lo que no quiere decir que este no deba ser tomado en cuenta, ya que justamente son los pacientes BPD los más expuestos a presentar reacciones complejas por el tipo de personalidad y por el uso politóxico. En forma directa y en forma encubierta preguntar y repreguntar acerca de este uso (en relación a este punto y en general en relación al paciente borderline, dada su inestabilidad psicoemocional, se hace necesario el control médico, psiquiátrico en forma permanente y el chequeo psicofarmacológico con mucha más frecuencia que el de otros trastornos psiquiátricos de la población psiquiátrica general.

2. Conductas violentas, autodestructivas con rasgos antisociales

En este tipo de población de BPD la problemática de la violencia sigue las pautas de leve -moderada-severa. La estrategia tanto en el aspecto psicocognitivo como psicofarmacológico, debe tomar en cuenta la magnitud de la violencia para ajustar la estrategia de tratamiento.

La relación del eje serotoninérgico y la impulsividad ha sido objeto de muchos estudios en los sujetos BPD con impulsividad. Se observó una relación inversa entre agresividad y Bmax de serotonina, y se encontró un aumento de los receptores de tipo 5-HT2a.

Por su parte, la relación entre valores bajos de metabolitos de serotonina en LCR, frecuentemente asociados a sujetos violentos, o sujetos con aumento de la suicidabilidad, es también encontrado en pacientes BPD con rasgo impulsivo. De estos datos se desprende que la señal neuroquímica de la vía serotoninérgica presentaría un disbalance en este tipo de sujeto. El tiempo de reacción frente a un evento estresante podría verse disminuido en sujetos BPD con impulsividad. Por su parte estos sujetos presentarían un aumento de la vulnerabilidad ya que emocionalmente presentarían un rasgo de hipe reacción emocional con pocas chances de evitar reacciones violentas agresivas frente a estímulos que a un sujeto normal le parecerían mínimamente irritantes.

La terapéutica cognitivo-conductual se propone producir un sistema de rea-

prendizaje o reeducación de las reacciones frente a los eventos que normalmente encienden las conductas violento-impulsivas en estos sujetos.

Estudios bien documentados han demostrado que cuando estas terapéuticas tienen éxito modifican los tiempos de reacción de la señal neuroquímica, aún en pacientes que solo han sido tratados con psicoterapia y sin medicación. Esto último estaría demostrando hasta que punto existe una correlación entre reacción impulsiva y medio interno neuroquímico, dependiente entre otros, del eje serotoninérgico. Esta desregulación podría estar determinada por un estado de descompensación en relación a otros neurotransmisores y produciendo un disbalance en lo que se conoce como comunicación cruzada o cross-talk.

Por su parte, otra opción es que la señal serotoninérgica sea débil y no posea eficacia suficiente para inhibir el comportamiento impulsivo de los centros específicos involucrados en las conductas violentas.

Finalmente, respecto de la vía serotoninérgica y lo mencionado anteriormente, no es casual que la recomendación realizada por las guías de calidad para el tratamiento de las conductas impulsivas coloquen como primera elección a fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina, y estos sean señalados en dichas guías con evidencia tipo A.

3. Conductas fronterizas *(borderline)* y suicidabilidad:

El riesgo de suicidio en pacientes borderline es alto. Se encuentra entre el 8 y el 10%. Sin embargo la frecuencia de la comorbilidad es muy alta en estos pacientes y ésta siempre conduce a un aumento de la tasa de suicidio. Por su parte habría que hacer una diferencia entre suicidio consumado e intento de suicidio. La población BPD se encuentra entre las que más intentos de suicidio realizan dentro de la población psiquiátrica en general.

Por su parte, desde el punto de vista farmacológico hay que observar vigilar a los pacientes BPD por las características que a continuación se señalan:

- Se encuentran habitualmente con accidentes o eventos estresantes, conocido en la bibliografía internacional como *"life stress events"*. Muchos de estos dan fin a la vida del sujeto y no son más que formas enmascaradas del suicidio. En estos casos el abuso de alcohol, la mezcla con psicofármacos y los accidentes automovilísticos, son una combinación peligrosa con un eventual desenlace fatal.

- El consumo de drogas resulta estadísticamente significativo, en forma directa o indirecta. La droga al generar un estado de impulsividad, descontrol y confusión pueden:

1- Potenciar una ideación suicida previa, que pasa de la potencia al acto

2- Generar un estado de confusión e impulsividad que sin un deseo manifiesto de suicidio, el sujeto por error en su comportamiento temerario, termine con su vida al realizar una maniobra peligrosa en el intento de producir una gracia o un acto histriónico, finalizando este comportamiento en otra de las formas de suicidio encubierto.

3- Los trastornos afectivos, bipolares y los ataques de pánico, cuando se asocian en el eje II con un trastorno BPD, hacen crecer el riesgo suicida en forma significativa. Por lo tanto, si bien en estado puro la tasa de suicidio para BPD es

del 10%, esto sería un artificio estadístico porque el BPD, sin comorbilidad es muy poco frecuente.

4- Visto así queda en claro que el paciente BPD tiene una tasa de suicidio seguramente mucho mayor que el 10%, y que la presencia de eje II positivo para BPD en comorbilidad con depresión, abuso de sustancias, trastorno bipolar o trastorno de ansiedad, eleva el riesgo suicida para estos trastornos y para el trastorno BPD en si mismo.

Desde el punto de vista clínico, el sujeto BPD es un gran desafío respecto de su suicidabilidad. El riesgo de suicidabilidad en estos pacientes puede pasar por períodos agudos pero existe un estado de riesgo crónico basal alto. Este riesgo crónico aún cuando el paciente esté en un período de estabilidad y con una buena compliance terapéutica y bien medicado, puede activarse (volverse agudo) frente a estados de frustración afectiva, colapso laboral, o situaciones de abandono, y evolucionar en horas o días aumentando velozmente su riesgo suicida, muchas veces sin dar tiempo ni al equipó tratante ni a los familiares mas cercanos a una evaluación correcta.

Otro problema habitual, presenta una característica como su nombre lo indica, limítrofe o *borderline*, viviendo durante períodos eventualmente prolongados "como si" fuese un sujeto normal

En períodos de crisis o períodos agudos, el entorno familiar, los amigos y el propio paciente, presentan fuerte resistencia frente a la indicación de internación, ya que el entorno parte del supuesto de cómo se va a tomar una medida mayor como una internación, con una persona que funciona casi normalmente, desconociendo la realidad de las características del trastorno.

Pronóstico y evolución de este trastorno en los últimos 15 años.

En los últimos quince años los estudios longitudinales demuestran una importante evolución favorable con los resultados obtenidos con tratamientos interdisciplinarios, como son el psicofarmacológico y psicoterapéutico-cognitivo.

En un estudio del año 1998 el 50% abandonaba el tratamiento a los 6 meses y el 75% a los 12 meses

Sólo un 33% completaba el tratamiento y sólo el 10% (del 33%) obtenía resultados positivos.

Sin embargo, estudios posteriores demostraron remisiones del (cuadro 1):

- del 34% a los 2 años
- del 49,4% a los 4años,
- del 68,6% a los 6 años y
- Del 73,5% a más de 6 años.

Como se observa, la tasa de respuesta ha mejorado notablemente. Ello se debe en parte a que se pudieron comprender mejor los diferentes procesos neurobiológicos y neuroquímicos lo que permitió establecer un uso adecuado de la psicofarmacoterapia. Además, los tratamientos basados en la terapia cognitiva y en el desarrollo de técnicas en habilidad social, resultaron más eficaces que otros tratamientos del tipo interpretativo clásico.

Con relación a la declinación sintomática, el estudio de seguimiento realizado por Zanarini observó un notable decrecimiento en las áreas de auto-mutilación, suicidio, adicción, promiscuidad sexual y bulimia (cuadro 1)

La mayor resistencia sintomática en el paciente borderline es el estado disfórico crónico y la sintomatología anímica depresiva.

En lo que respecta a los datos neurofuncionales y neurobiológicos, los pacientes *borderline* presentan una disminución del n-acetil-aspartato en el área prefrontal dorsolateral. Existe un 15% de hipermetabolismo prefrontal. Estas alteraciones de hiper - hipometabolismo señalan un disbalance en la red neural conocida como *network*. Estos saltos en la activación con hipo e hipermetabolismo, inestabilizan permanentemente la secuencia armónica del concepto idea-emoción, generando o pudiendo generar situaciones de distrés comportamental con modificaciones en el temperamento frente a hechos de la vida cotidiana más o menos traumáticos (abandono, frustraciones, dificultades económicas, situaciones laborales complejas, etc.) (cuadro 2).

La hiperexcitabilidad del paciente fronterizo frente a un acontecimiento dado que no lo justifica, estaría determinada por una neurobiología del temperamento que presenta disbalances específicos, que finalizan en un distrés comportamental casi de manera permanente, conocido clásicamente como neurovulnerabilidad.

La disminución en un 12% de la síntesis de serotonina en el área cortico-estriatal, contribuyen a este factor de vulnerabilidad. Se presume, entonces, que esta alteración está directamente asociada a la falta de control de los impulsos que se observa frecuentemente en estos pacientes.

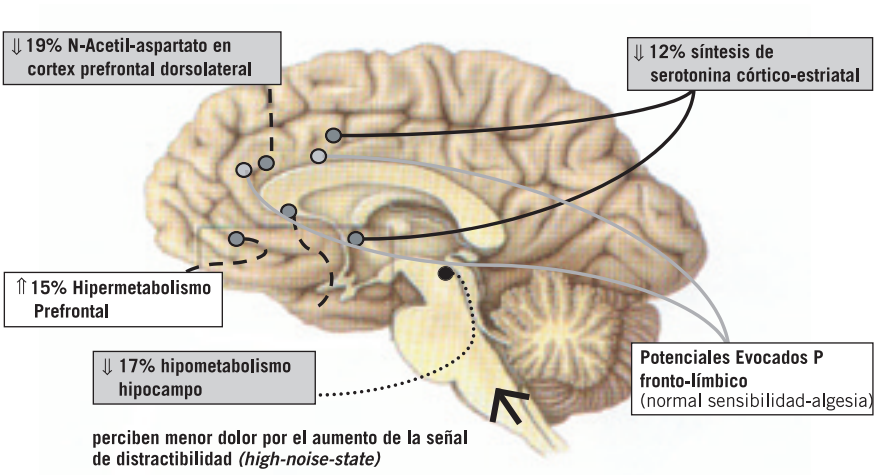
CUADRO 1. Trastorno fronterizo de la personalidad: porcentajes de remisión, recurrencia y mejoría sintomática en estudios con seguimientos controlados

Evolución	Seguimientos a 2 años n=275	Seguimientos a 4 años n=269	Seguimientos a 6 años n=264	Seguimientos a + de 6 años n=275
Remisión	34,5%	49,4%	68,6%	73,5%
Recurrencia		6,4%a	4,6%	5,9%

Síntomas	Antes del tratamiento	Después del tratamiento
Automutilación-suicidabilidad	81%	25%
Adicción	49%	25%
Promiscuidad sexual	26%	11%
Bulimia	93%	65%

(Zanarini)

CUADRO 2. Disfunción neurobiológica del trastorno fronterizo o borderline



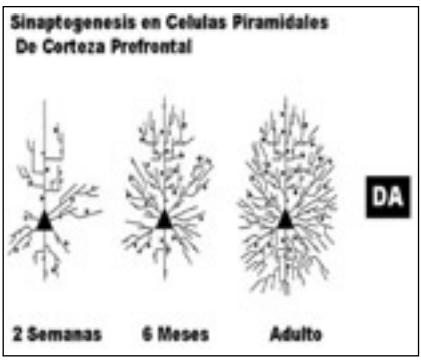
CUADRO 3. Sinaptogénesis células piramidales

Proceso:
- 18 años: proceso sinaptogénico responsables de provocar esquizofrenia, trastornos de Personalidad.

Área implicada:
- Células piramidales de la capa II región dorsolateral prefrontal.

Plasticidad:
- En normales en post-pubertad: se produce refinamiento de las interconexiones de las células de la región dorsolateral prefrontal.
- En BPD post-pubertad se produce menor refinamiento de interconexiones provocando menor volumen celular y menor interconexión.

Clínica:
- › vulnerabilidad
- fl procesos ejecutivos cognitivos y de acomodación y asimilación.



Evolución:
- BPD tiende a mejorar luego de los 45 años por la preponderancia que a esa edad presenta el hemisferio derecho.

Clínica:
- Disminución significativa de la polaridad afectiva = juicio menos rígido.

Si en cambio se observan las modificaciones neurofuncionales de los pacientes que presentan un trastorno bipolar, se encuentran modificaciones de la citoarquitectura que implican un pérdida de materia gris del 30% en el estriado ventral y del 20-40% en el área prefrontal (cuadro 3).

En los pacientes bipolares también la amígdala se encuentra modificada en su actividad y en su volumen. Se describe una reducción en el área hipocampal con destrucción neurodegenerativa.

Por su parte en un estudio de Strawolsky 2002, se observó que el paciente bipolar con aumento ventricular lateral posee peor pronóstico general, mayor número de episodios y peor respuesta farmacológica global.

El volumen ventricular de estos pacientes aumenta 122% en 8 años, el índice de aumento volumétrico, para pacientes con episodios múltiples, es del 15%.

Indudablemente, existe una correlación entre la patología bipolar y *borderline*. Primero se basaron en observaciones clínicas, para luego compartir coincidencias neurobiológicas muy semejantes. A largo plazo, tanto el paciente borderline como el bipolar presentan efectos neurodegenerativos con modificaciones concomitantes, tanto volumétricas como funcionales.

Existen datos controversiales acerca si el paciente fronterizo posee una mayor resistencia al dolor físico. Ello tiene especial interés en aquellos pacientes con conductas autodestructivas, dónde existe un predominio de destrucción o daño corporal autoinflingido, en donde clínicamente aparece un umbral mayor de resistencia al dolor.

Los estudios que se utilizaron para demostrar esta alteración fueron los potenciales evocados P3 en el área fronto límbica, donde aparecieron resultados absolutamente normales. Esto no permite demostrar que exista una alteración en la captación del dolor.

Sin embargo, este tipo de pacientes poseen lo que se conoce como un *high-noise-state*. Este estado o **señal de alto ruido** se produciría por un disbalance serotoninérgico

Normalmente, existen diferencias entre las velocidades intra-axónicas del sistema límbico (emocional) y las del sistema frontal (pensamientos y ejecución), que en estos pacientes se tornan más manifiestas.

El paciente autodestructivo posee un aumento del factor de distractibilidad que le permite eventualmente padecer lesiones autoprovocadas que dentro de un estado de **alta señal ó *high-noise-state***, no les permite concentrarse en el dolor. Esta alteración de la percepción no se debe a una diferencia en los mecanismos neurofisiológicos, sino en un **aumento de la distractibilidad o *high-noise-state* (estado permanente de perturbación emocional)** (2).

Dada la dificultad y la resistencia farmacológica que presentan los pacientes con comportamiento autodestructivo, se utilizaron derivados opioides para evaluar si éstos, al intervenir en la percepción del dolor, pudiesen modificar el comportamiento autoagresivo. Se trataron a pacientes fronterizos con conductas auto-destructivas con 60 mg de morfina ó 40 mg de tramadol. El resultado fue un aumento de la analgesia y un empeoramiento de las conductas autodestructivas.

Otros investigadores utilizaron 50 mg de naltrexona (antagonista opiáceo) en combinación con ácido valproico con muy buenos resultados.

Estos dos estudios demuestran que el comportamiento autodestructivo o automutilatorio no está directamente relacionados con el placer de sentir dolor ni con el aumento o disminución de la provocación química de analgesia, sino básicamente con la impulsividad (12)

En un estudio realizado con resonancia magnética nuclear cerebral con volumetría a 42 mujeres traumatizadas reveló (5):

- una disminución bilateral del volumen del hipocampo en casi un 16%, respecto de los sujetos controles
- una disminución bilateral del volumen de la amígdala de casi un 8%, respecto de los sujetos controles

La conclusión de estos estudios indica que el hipocampo tiene un índice de disminución de volumen paralelo al de la amígdala. Esta reducción volumétrica puede atribuirse a una sobre-excitación o sobre carga por aumento de aminoácidos excitatorios, como el glutamato, y a los glucocorticoides.

El exceso de glucocorticoides y glutamato podrían afectar la sobrevida celular neuronal. Dicho aumento produce alteraciones en la función celular y / o muerte celular. La reducción del volumen de la amígdala estaría determinada por un aumento de muerte celular. Paradojalmente esta disminución de tamaño de la amigdala podría implicar una hiperactividad de la misma ya que ciertas células específicamente encargadas de controlar el encendido y el apagado amigdalino se verían afectadas.

De tal manera que la reducción podría estar asociada a hiperactivación amigdalina y ésta última ser la responsable del síndrome de hipervigilancia y de neurovulnerabilidad del pánico.

Esta modificación de volumen hipocampal-amigdalina sería la causa de la inestabilización de la red cortico-límbica, que provoca una alteración en la significación cognitiva de los diferentes estímulos percibidos por el mundo externo.

En un estudio realizado por la Universidad de Yale en pacientes BPD, se investigó la neuropatología de la emoción-disregulación, la caracterización de la vulnerabilidad emocional y la inhabilidad para modular respuestas cognitivas adecuadas con resonancia magnética nuclear tratados con estimulación magnética transcraneal.

En el estudio se observó una hiperactividad de la amígdala izquierda. Ello implica que desde el punto de vista clínico los pacientes con BPD exhiben incapacidad para el procesamiento de datos neutros. Cuanto más neutro es el dato (ej. interpretación de las expresiones faciales neutras en el test de expresión facial), los pacientes se mostraban con mayor ira. Lo neutro produce un estado de desinterpretación de la imagen e ira.

También se observó en el presente estudio, que esta alteración emocional o desregulación amigdalina genera que los pacientes BPD responden frente a situaciones emocionales neutras o abstractas con sentimientos negativos de irritación, hipervigilancia y descontrol (ej: cuando se sienten abandonados).

Dentro del mismo estudio utilizando el tratamiento con estimulación magnética transcraneal, sólo los pacientes con BPD muestran hiperactividad del gyrus

prefrontal y de la amígdala frente a escenas de abandono, comparados con grupos controles.

Cuando se utilizó el tratamiento de estimulación magnética transcraneal, las aplicaciones se realizaron de 2 a 3 cm con una profundidad de 1 cm y un tiempo 10 minutos por día durante 10 días en total (ver figura 8). Los resultados obtenidos fueron: reducción de la hiperactivación del gyrus y de la amígdala con una modificación clínica sustancial de la hipervigilancia, la exaltación y la irritabilidad.

Los investigadores proponen continuar estudiando el uso de estimulación magnética transcraneal, fundamentalmente en pacientes borderline autodestructivos y farmacoresistentes.

Con relación al uso de la estimulación eléctrica transcraneal, hay en la actualidad 8 estudios, observándose en los estudios preliminares que los resultados representan una buena chance para estos pacientes.

Es interesante de destacar que en los sujetos normales hay actividad normal de glucosa y un aumento o normalidad del NAA, (N-Acetil-Aspartato) en la región prefrontal, mientras que en el paciente con BPD, en el mismo área aparece una disminución de glucosa y de NAA.

Ello significa que toda célula que va a morir presenta en su mitocondria disminución del NAA, esto quiere decir que la cronicidad en pacientes BPD induce a una disminución del NAA provocando vulnerabilidad, daño celular, y/o muerte neuronal-cortical.

La lamotrigina que es un estabilizador del ánimo o anticonvulsivante puede inhibir este proceso (por vía de la inhibición del glutamato, y secundariamente glucocorticoidea).

En pacientes con esquizofrenia actúa la proteína GP-120 que produce un *prunning* (poda) en el primer trimestre de embarazo sobre las células matrices. Ello genera una modificación en la arquitectura cerebral, básicamente del hipocampo y del área prefrontal. En los pacientes con BPD se observa una disminución de casi el 6.2% del área frontal con una reducción del volumen frontal y un deterioro cognitivo ejecutivo muy alto.

Se observa que a los 18 años (en ambos tipo de pacientes) se produce un segundo *prunning*. En este momento de refinamiento hay proteínas específicas, que van a refinar buscando afinidad entre la conducta y las chances de interconexión. Esto ocurre con la población BPD y en los trastornos de la personalidad. El área implicada son las células piramidales de la capa II de la región dorso-lateral. En pacientes normales se produce un refinamiento de las interconexiones de las células de origen dorso-prefrontal.

En el BPD ocurre que en la post-pubertad hay una disminución de las interconexiones provocando un menor volumen celular y una menor interconexión. Los pacientes a partir de ésta etapa evolutiva tienen una alta chance de tener un deterioro funcional cognitivo muy alto, que producirán alteraciones laborales, educativas y sociales.

A los 45 años, se presume que en los sujetos normales hay un aumento de la preponderancia del hemisferio derecho, básicamente porque se producen modificaciones cuánticas adaptativas, por acciones de contexto y por acciones genéti-

cas. Esta mezcla, que produce en la vida cotidiana, juicios menos rígidos, más plásticos y con una mejor adaptación general (cuadro 3).

Datos epidemiológicos demuestran que a partir de los 45 el BPD puede presentar una mejoría sintomática motivada por los cambios adaptativos similares a la población normal.

Desde el punto de vista nosográfico, existe una vieja discusión: si los pacientes borderline pertenecen al territorio de las neurosis o de las psicosis.

Kandel, demostró en 1997, que la patología mental está ligada a cambios plásticos que generan alteración de las espinas dendríticas de la capa II en neuronas piramidales, por ello le otorgaron, junto Greengard y Carlsson, el premio Nobel de Medicina del año 2000.

Como conclusión señaló que la neurosis es el cambio sináptico moderado provocado, por factores ambientales; la psicosis son cambios sinápticos severos, provocados por factores genéticos y otras alteraciones, (ej. sobre todo si la madre durante los últimos meses del embarazo contrajo el virus de influenza).

En cambio los pacientes borderline tienen cambios sinápticos moderados y severos, de origen mixto: ambientales y genéticos, ubicándose neurobiológicamente, entre la neurosis y la psicosis (cuadro 4).

El paciente fronterizo desarrolla mayor cantidad de eventos estresantes *(life stress event)*, cuando se lo compara con las poblaciones general y psiquiátrica. Esto llevó a una discusión similar a la ocurrida respecto del dolor y las automutilaciones. La controversia es demostrar si los BPD desarrollan tolerancia y presentan alta **resiliencia**.

CUADRO 4. Disfunción sináptica

Teoria de Eric Kandel:
La patología mental está ligada a cambios plásticos que generan alteración de las espinas dendríticas de la capa II en las neuronas piramidales.

Premio Nobel de Medicina, 2000

Neurosis	Tr. límite, fronterizo o *borderline* de la personalidad (BPD)	Psicosis
Cambio sináptico moderado provocado por factores ambientales.	Cambio sináptico moderado-severo provocado por factores genéticos y ambientales.	Cambios sinápticos severos provocados por factores genéticos y otras alteraciones.

(Kandel ,17)

La **resiliencia** es un término que viene de "resilio" del latin: volver. En física se dice de la capacidad de los materiales de recuperar su forma original después de estar sometido a altas presiones.

En biología se habla de la capacidad de los sistemas biológicos de adaptarse a un alto grado de perturbación y recuperar el estado anterior.

El término fue tomado por la psiquiatría llamando resiliencia o capacidad de resiliencia, a aquellos sujetos que aún viviendo situaciones catastróficas, trágicas o altamente estresantes, no solo logran superarlas sino que las aprovechan y resultan renovados y fortalecidos de ellas.

El paciente borderline esta muy lejos de tener una alta resiliencia. Por el contrario, presenta una altísima fragilidad y una pobre resistencia a la frustración. Si bien es cierto que existe una recuperación maníaca luego de cada evento estresante, esto no necesariamente va a significar un aumento de la resiliencia y un fortalecimiento en ningún sentido. Por el contrario estos pacientes quedan afectados por estos eventos estresantes de manera altamente significativa.

Tratamiento psicofarmacológico

En la actualidad la **fluoxetina, la venlafaxina y la sertralina** se las reconoce con mayores posibilidades de ser reconocidas por la FDA como indicadas para el BPD

La fluoxetina ha demostrado ser eficaz en la conducta impulsiva-agresiva en estudios controlados, para la disminución de la escala de impulsividad y agresión en pacientes con trastorno límite de la personalidad.

La venlafaxina ha demostrado una reducción del 45% de los inconvenientes, con relación a la *compliance* que se presenta frecuentemente el paciente borderline. Se obtuvo una muy buena respuesta (de casi el 80%) en pacientes con síntomas de auto-mutilación o conductas autodestructivas *(self destructive behaviour, SDB)* con una muy baja incidencia en la función sexual. También ha mostrado eficacia en la reducción de cefaleas, fibromialgias, síndrome de tensión premenstrual, irritabilidad, migrañas, disfunción témporo-mandibular y mioclonías. Finalmente se recomienda a la venlafaxina cunado hay fracaso o mala respuesta a la fluoxetina o sertralina (cuadro 5).

Con relación a los **antipsicóticos atípicos, la clozapina** mostró una alta eficacia en la reducción de alguna sintomatología tal como hostilidad, suspicacia, alucinosis, excitación, desorientación, ansiedad, tensión, bloqueo afectivo. Sin embargo, no fue de utilidad para mejorar el humor depresivo de los pacientes con BPD. Su indicación sería en pacientes *borderline* con síntomas psicóticos o conducta bizarra, y no así en los que presenten trastornos del ánimo (cuadro 6).

Con relación a la **risperidona**, en contraposición a la clozapina, se observó un mejoramiento del humor depresivo asociados a la distimia. También presentó un significativo efecto anti-impulsivo y anta-mutila torio).

La **olanzapina**, ha demostrado eficacia para reducir los síntomas de hipersensibilidad, depresión, ansiedad, fobia social, psicoticismo, quejas somáticas y conductas compulsivas. La eficacia es comparable a la clozapina, pero sería una droga de mayor espectro terapéutico, en esta población, ya que incluiría eficacia

CUADRO 5. Efectividad de la venlafaxina en el tratamiento del BPD

Estudio:
- 15 pacientes con BPD.
- 12 semanas.
- GDI.
- SCL-90.
- **Dosis:** hasta 400 mg/día.

Recomendación:
- BPD baja compliance.
- BPD asociado a conductas autodestructivas.
- Mala respuesta a fluoxetina-sertralina.

Reducción de los síntomas somáticos

	Basal	Post
Cefaleas	24	14
Fibromialgia	18	7
Síndrome premenstrual	15	10
Irritabilidad	13	10
Migrañas	9	4
Disfunción tempo-mandibular	8	3
Mioclonías	3	1
Total	**102**	**56**

Resultados:
- Reducción del 45% de problemas en la compliance somática.
- Reducción 80% de las conductas autodestructivas.
- Significativo puntaje SCL-90.
- Baja incidencia de alteraciones sexuales.

(Markovitz)

CUADRO 6. Efectividad de la clozapina en el tratamiento del BPD

Estudio:
- N = 15 BPD asociado a psicosis no específicas (psicosis atípica).
- Duración: 9 meses.
- DIB-R.
- GAS.
- BPRS.
- **Dosis:** 75 - 550 mg/d.

Efectos adversos:
- 100% sedación.
- 66,7% aumento de peso.
- 60% náuseas.
- 53% hipotensión.

Conclusión:
- Utilidad en BPD + sint. psicóticos o conductas bizarras.
- No muestra eficacia en tr. del ánimo.

Puntajes de BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale)

	Basal	Post
Síntomas positivos		
Desorganización conceptual	2,9	1,3
Hostilidad	3,5	2,1
Suspicacia	4,1	2,7
Alucinaciones	4,1	3,0
Excitación	2,5	1,1
Síntomas negativos	2,5	2,3
No cooperación	1,3	1,1
Afecto disminuido		
Desorientación	2,9	2,5
Síntomas generales	4,7	3,7
Preocupaciones somáticas	3,7	2,9
Ansiedad	4,0	1,5
Tensión. Humor depresivo	3,6	3,4

(Frankenburg, 7)

sobre la hostilidad, los síntomas psicóticos, el trastorno de ansiedad generalizada, la distimia y los trastornos depresivos. También mejoraron, cuando se la asoció a terapia cognitivo grupal, un mejoramiento global como también así un decrecimiento de la intención suicida, del suicidio consumado, y de los comportamientos autodestructivos (cuadro 7)).

La **quetiapina** mostró buena eficacia en el mejoramiento de los síntomas depresivos en el BPD. También se observó un 40% de aumento de la eficacia en pacientes que no responden IRSS. Un aspecto a destacar es que también mostró disminución del *craving* (deseo o apetencia impulsiva al consumo de drogas) y esto es altamente significativo dada la sobre-representación del uso de sustancias adictivas en pacientes borderline.

El **divalproato** ha mostrado como signos específicos: reducción de la hostilidad, de la agresividad, de las relaciones sociales tempestuosas y de la impulsividad. Al igual que la clozapina, no mostró eficacia en la depresión.

La **lamotrigina** demostró que en un 75% de la muestra mejoró los puntajes de la escala de impresión clínica global (CGI). Los pacientes tuvieron una menor intención suicida, una mayor estabilización del ánimo y una reducción de la impulsividad. El mecanismo de acción se presume que sería a través de la regulación que produciría sobre el glutamato y los glucocorticoides.

Esto vuelve a poner la discusión de sustentada por Akiskal, quien sostiene la hipótesis de que el BPD es una variante del paciente bipolar.

Se evaluó la acción del ácido omega-3 observándose una alta seguridad con bajos efectos secundarios: disminución de la agresión, de la impulsividad y de la depresión. Faltan aún investigaciones para corroborar su utilidad terapéutica en pacientes BPD con baja compliance y/o alta resistencia farmacológica.

CUADRO 7. Efectividad de la olanzapina en el tratamiento del BPD

Estudio:
- N = 15 BPD + distimia.
- **Duracion:** 8 semanas.
- SCL-90.
- BPRS.
- GAF.
- BDHI.
- **Dosis:** 10 mg/día.

Conclusión:
- Utilidad en BPD + sint. psicóticos, hostilidad.
- Distimia, ansiedad, mayor espectro sintomatológico.

Puntajes de BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale)

Escalas	Basales	Última	% de observación
cambio			
GAF	53,0	67,0	26%
SCL-90			
Global CSI	2,12	1,09	49%
Síntomas somáticos	1,51	0,88	42%
Obsesivo-compulsivo	2,55	1,25	51%
Sensibilidad interpersonal	2,32	1,22	47%
Depresión	2,73	1,60	41%
Ansiedad	2,02	1,10	46%
Hostilidad-ira	2,35	0,79	66%
Ansiedad-fobia	1,80	0,76	58%
Paranoia	2,05	0,98	52%
Psicoticismo	1,59	0,85	47%

(Schulz, 31)

Las guías de calidad reproducen algunas recomendaciones:

- 50% de los pacientes BPD que no responden a fluoxetina, responden a Sertralina,
- 50% de los pacientes que no responden a sertralina responden v Venlafaxina,
- Pacientes con disforia histeroide asociada alcanzan una significativa eficacia con tranilcipromina (se recomienda una estricta vigilancia respecto de la dieta y las restricciones dietarias para Imao, ya que éstos pacientes tienen tendencias al incumplimiento de las indicaciones médicas.

Si bien no existe un patrón psico-patognomónico para elegir los medicamentos que corrijan los síntomas-blanco específicos, las guías de calidad brindan una correlación entre droga y tipo de síntoma (que más frecuentemente mostró eficacia para producir disminución sintomática.

Las guías de calidad señalan en la actualidad (cuadros 8, 9, 10 y 11)**:**

- □ **La fluoxetina, sertralina y venlafaxina se han mostrado útiles para el tratamiento de los siguientes síntomas o criterios diagnósticos en pacientes BPD: depresión, labilidad emocional, ansiedad, enojo.**
- □ **Los Imao modifican favorablemente el humor reactivo la depresión atípica y de la disforia histeroide**
- □ **Los estabilizantes del ánimo se han mostrado eficaces globalmente**
- □ **El carbonato de litio estaría frecuentemente recomendado en intención suicida manifiesta, impulsividad general y cambios de humor.**
- □ **La carbamazepina (en dosis entre 800 y 1200mg día) es útil en ansiedad, enojo, impulsividad e ideación suicida.**
- □ **El divalproato (en dosis de 800-1500 mg día) mostró eficacia en agresión, agitación, reacciones de violencia e irascibilidad.**
- □ **La benzodiazepina más recomendada es el clonazepam**
- □ **La es de utilidad en el síntoma-blanco de ansiedad refractaria y agitación.**
- □ **En las guías de calidad no se recomienda el uso de alprazolam, ya que este podría, dado su vida media corta producir reacciones inter-dosis.**
- □ **El haloperidol es recomendado como primera elección en estados de enojo agudo, autoagresión, ataques contra sí mismo o contra los demás.**

El BPD asociado a alta desinhibición pertenece a una comorbilidad con los pacientes que presentan conductas de buscadores de sensaciones *(sensation seakers behavior)*.

Representa a un grupo formado por hombres y mujeres de edad mediana con tendencia a la búsqueda de nuevas emociones como podrían ser los deportes de riesgo, los juegos patológicos, las indiscreciones sexuales, la alta densidad de impactos psicológicos en la vida cotidiana (abuso de sustancias, riesgos económicos por inversiones suicidas, vida "al límite", permanente conducta exploratoria y experiencia de emociones de intensidad, conductas desinhibidas, placer con riesgos innecesarios.

Muy frecuentemente los *sensation seakers* se asocian en comorbilidad con el

CUADRO 8. Recomendaciones de tratamiento psicofarmacológico para BPD con síntomas de desregulación afectiva

Grupo Farmacológico	Medicamentos	Dosis mg/día	Evidencia	Indicaciones (síntomas blancos o *target*)
IRSS	Fluoxetina	20-60	A	Depresión, labilidad emocional, ansiedad, impulsividad, enojo, hostilidad, psicoticismo.
IMAO	Tranilcipromina	Dosis-respuesta	B	Humor reactivo, impulsividad, irritabilidad, enojo, hostilidad, depresión atípica, histeroide, disforia, humor reactivo, impulsividad.
Estabilizadores del ánimo	Carbonato de litio	Dosis-respuesta	C	Cambios de humor, suicidio, impulsividad general.
	Carbamazepina	800-1200	C	Suicidio (riesgos), ansiedad, enojo, impulsividad.
	Valproato	500-1500	C	Síntomas generales graves, depresión, enojo, impulsividad, irritabilidad, agitación, agresión, ansiedad.
Benzodiazepinas	Ansiedad	Dosis bajas	C	Ansiedad refractaria, impulsividad, agitación.
Azapironas	Ansiedad			Ansiedad refractaria, resistencia a BZD.
Neurolépticos	Haloperidol	1-10	A	Comportamiento descontrolado, enojo, hostilidad, asaltos, daños a sí mismo.

Categorías de evidencia

Categoría A: Estudios doble ciego controlados vs. placebo, mínimo 80% de diferencia estadística.
Categoría B: Estudios abiertos con gran cantidad de pacientes sin comparación con placebo.
Categoría C: Estudios no controlados con numerosos reportes de casos clínicos.
Categoría D: Escaso número de pacientes con reportes de casos clínicos.

trastorno límite de la personalidad y el trastorno del control de los impulsos. Existe en ellos una neurobiología del comportamiento con un disbalance de la serotonina en el eje hipotálamo-hipofiso-adrenal y alteraciones génicas de la velocidad del transportador, tanto del de serotonina como el de dopamina. Existen, además, diferencias morfogénicas del receptor D4, con modificación de la conductibilidad nerviosa medida por potenciales evocados, fenómeno éste de posible origen genético. Estos pacientes presentan una modificación neurobiológica y cognitiva. Este específico grupo de pacientes se vio fuertemente beneficiado con psicoterapia cognitiva y con la combinación de antipsicóticos atípicos con litio o divalproato e IRSS.

CUADRO 9. Recomendaciones de tratamiento psicofarmacológico para BPD con síntomas de descontrol impulsivo

Grupo Farmacológico	Medicamentos	Evidencia	Indicaciones (síntomas blancos o *target*)
IRSS	Fluoxetina, Sertralina.	A	Agresión impulsiva, enojo, irritabilidad, conductas de autoagresión, actividad pobre en general.
IMAO	Tranilcipromina	A	Enojo, irritabilidad, impulsividad en pacientes con histeroide-disforia.
Estabilizadores del Ánimo	Carbonato de litio Carbamazepina Valproato	C	Agresión impulsividad en BPD (puro) o + conductas autodestructivas. Impulsividad en pacientes con disforia histeroide. Agresión impulsividad, agitación, en adolescentes con trastornos de conducta: tensión, ansiedad, explosiones de temperamento (crónicas).
Neurolépticos atípicos	Clozapina	C	Grave automutilación, psicoticismo.
Neurolépticos convencionales	Haloperidol	A	Enojo agudo, hostilidad, autoagresión, ataques (asaltos).

CUADRO 10. Recomendaciones de tratamiento psicofarmacológico para BPD con síntomas de cognitivos-perceptivos

Grupo Farmacológico	Medicamentos	Evidencia	Indicaciones (síntomas blancos o *target*)
Neurolépticos Convencionales (baja dosis)	Haloperidol, tioridazina, flupentixol, clorpromazina	A	Ideas de referencia, ilusiones e idealización paranoide (y asociada a enojo, hostilidad), síntoma general grave, depresión, ansiedad, impulsividad, conducta suicida recurrente.
Neurolépticos Atípicos	Clozapina, olanzapina, risperidona	C	Los mismos que para los neurolépticos típicos tanto como para: automutilación y resistencia neuroléptica en psicoticismo grave.
IRSS		A	Irritabilidad, enojo, hostilidad, depresión, agresión impulsiva.
IMAO		A	Idem IRSS

CUADRO 11. Evidencia clínica del tratamiento psicofarmacológico para BPD

Fluoxetina	Para conductas auto-destructivas (Self Destructive Behavior, SDB) las dosis mínimas recomendadas son de 60 mg/d (60-80 mg/d) (Coccaro, 2).
Sertralina	50% de pacientes con BPD, no-respondedores a fluoxetina, responden a sertralina (Oldham,).
Venlafaxina	50% BPD que no respondieron a sertralina responden a venlafaxina hasta 600mg/d (Markovitz, 22).
TEC	La asociación de BPD con Depresión Mayor (DM) presenta un índice de respuesta 50% menor que con DM (Black, 1991).
Alprazolam	El alprazolam produce descontrol (¿efecto paradojal?) en BPD (Gardner, 9).
Imao	Pacientes con BPD asociado a disforia histerodie mejoran con tranilcipromina (40 mg/d) (APA Guideline, 13).
Carbamazepina	De utilidad con síntomas de depresión, irritabilidad, ideación suicida. Puede inducir melancolía en pacientes con BPD (Gardner, 10).

La población BPD es de abordaje complejo dada su inestabilidad emocional, dificultad de *compliance*, reacciones impulsivas, baja tolerancia a la frustración y una tendencia permanente de no respetar normas ni reglas.

La precisión diagnóstica y fundamentalmente, la disección diagnóstica fina es la clave para el éxito psicofarmacológico, sería un error considerar que existe un solo paciente borderline o englobar al BPD sin hacer una adecuada discriminación selectiva sindrómica y signológica apuntando específicamente al tratamiento del síntoma-blanco. Es posible que el *target* o síntoma-blanco varíe con el transcurso del tiempo, ya que el mismo puede ser la impulsividad al principio, y luego variar a disforia histerodie y finalmente a hiper-susceptibilidad.

Referencias bibliográficas

Adityanjee, Schulz S: "Clinical use of quetiapine in disease states other than schizophrenia". Journal Cl Psychiatry, 2002; 63 (supl 13): 32-38.

Coccaro E, Kavoussi R: "Fluoxetine and impulsive agressive behavior in personality-disordered subjects". Archives G Psychiatry., 1997; 54: 1081-1088.

Cornelius JR, Soloff P, Perel J: "Continuation pharmacotherapy of Borderline Personality Disorder with haloperidol and phenelzine". American J Psychiatry, 1993; 150: 1843-1848.

Davis L, Ryan W, Adinoff B: "Comprehensive review of the psychiatric uses of valproate". Journal Cl Psychopharmacology 2000; 20 (sup 11): 1s-17s.

Driessen M, Herrmann J, Stahl K: "Magnetic resonance imaging volumes of the hippocampus and the amygdala in women with Borderline Personality Disorder and early traumatization". Archives G Psychiatry, 2000; 57: 1115-1122.

Faltus F: "The positive effect of alprazolam in the treatment of three patients with borderline personality disorder". American J Psychiatry, 1984; 141: 802-803.

Frankenburg F, Zanarini M: "Clozapine treatment of Borderline patients: A preliminar study". Comprehensive Psychiatry 1993; 34: 402-405.

Frankenburg F, Zanarini M: "Divalproex sodium treatment of women with borderline personality disorder and bipolar II disorder: a double-blind placebo-controlled pilot study". Journal Cl Psychiatry, 2002; 63: 442-446.

Gardner D, Cowdry R: "Alprazolam-induced dyscontrol in borderline personality disorder". American J Psychiatry, 1985; 142: 98-100.

Gardner D, Cowdry R: "Positive effects of carbamazepine on behavioral dyscontrol in Borderline Personality Disorder". American J Psichyatry 1986; 143: 519-522

Green B: "Lamotrigine in mood disorders". Current medical research and opinion 2003; 19: 272-277.

Griengl H, Sendera A, Dantendorfer K: "Naltrexone as a treatment of self-injurious behavior-a case report. Acta Ps Scandinavia, 2001; 103: 234-236.

American Psychiatric Association. Guideline BPD. American J Psychiatry, 2001; 158 (10).

Hawton K, Arensman E, Townsend E: "Deliberate self harm: systematic review of efficacy of psychosocial and pharmacological treatments in preventing repetition". British Medical Journal 1998; 317: 441-442.

Herpertz S, Dietrich T, Wenning B: "Evidence of abnormal amygdala functioning in Borderline Personality Disorder: A functional MRI study". Biological Psychiatry 2001; 50: 292-298.

Hollander E, Allen A, Prieto López R: "A preliminary double-blind, placebo-controlled trial of divalproex sodium in borderline personality disorder". Journal Cl Psychiatry, 2001; 62: 199-203.

Kandel E: "Neurociencia y conducta"; Madrid, 1997, Ed Prentice Hall.

Kavoussi R, Coccaro E: "Divalproex sodium for impulsive aggressive behavior in patients with personality disorder". Journal Cl Psychiatry, 1998; 59: 676-680.

Kavoussi R, Liu J, Coccaro E: "An open trial of sertraline in personality disordered patients with impulsive aggression". Journal Cl Psychiatry, 1994; 55: 137-141.

Leyton M, Okazawa H, Diksic M, Paris J: "Brain regional alfa-[11C] methyl-L-tryptophan trapping in impulsive subjects with Borderline Personality Disorder". American J Psichyatry, 2001; 158: 775-782.

Lyoo IK, Han MH, Cho DY: "A brain MRI study in subjects with borderline personality disorder". Journal of Affective Disorders, 1998; 50: 235-243.

Markovitz P, Wagner S: "Venlafaxine in the treatment of borderline personality disorder". Psychopharmacology Bulletin, 1995; 31: 773-777.

Mena I, Prado Matte C, Correa MP: "Comparative functional study of two psychiatric pathologies by means of brain SPECT Tc 99 HMPAO: Major depression and Borderline Personality Disorder". Alasbimn Journal, 2001; 3: 11.

Paris J: "Chornic suicidality among patients with Borderline Personality". Psychiatric Services, 2002; 53: 738-742.

Pinto O, Akiskal H: "Lamotrigine as a promising approach to borderline personality: an open case series without concurrent DSM-IV major mood disorder". Journal of Affective Disorders, 1998; 51: 333-343.

Poyurovsky M, Epshtein S, Fuchs C: "Efficacy of low-dose mirtazapine in neuroleptic-induced akathisia: A double-blind Randomized placebo-controlled pilot study". Journal Cl Psychopharmacology, 2003; 23: 305-308.

Salzman C, Wolfson A, Schatzberg A: "Effect of fluoxetine on anger in simptomatic volunteers with borderline personality disorder". Journal Cl Psychopharmacology, 1995; 15: 23-29.

Salzman J, Salzman C, Wolfson A: "Association between borderline personality structure and history of chilhood abuse in adult volunteers". Comprehensive Psychiatry, 1993; 34: 254-257.

Schatzberg A: "New indications for antidepressants". Journal Cl Psychiatry, 2000; 61: 9-17.

Schmahl C, Vermetten E, Elzinga B: "Magnetic resonance imaging of hippocampal and amygdala volume in women with childhood abuse and borderline personality disorder". Psychiatry Research: Neuroimaging 2003; 122: 193-198.

Schulz S, Camlin L, Berry S: "Olanzapine Safety and efficacy in patients with borderline personality disorder and comorbid dysthymia". Biological Psychiatry 1999; 46: 1429-1435.

Siever L, Torgersen S, Gunderson J: "The Borderline diagnosis III: Identifying endophenotypes for genetic studies". Biological Psychiatry (in press).

Skodol AE, Gunderson JG, Pfohl B: "The Borderline diagnosis I: psychopathology, comorbidity, and personality structure". Biological Psychiatry (in press).

Skodol AE, Siever LJ, Livesley WJ: "The Borderline diagnosis II: Biology, genetics and clinical course. Biological Psychiatry (in press).

Soler J, Campins M, Pérez V: "Olanzapina y terapia grupal cognitivo-conductual en trastorno límite de la personalidad". Actas Españolas de Psiquiatría, 2001; 29: 85-90.

Soloff P, George A, Nathan S: "Amitriptyline versus haloperidol in borderlines: Final outcome and predictors of response". Journal Cl Psychopharmacology, 1989; 9: 238-246.

Soloff P: "Algorithms for pharmacological treatment of personality dimensions: Symptom-specific treatments for cognitive-perceptual, affective, and impulsive-behavioral dysregulation. Bulletin of the Menninger Clinic, 1999; 62 (2): 195-214.

Steiger H, Leonard S, Ng Ying Kin N: "Childhood abuse and platelet tritiated-paroxetine binding in bulimia nervosa: Implications of borderline personality disorder". Journal Cl Psychiatry, 2000; 61: 428-435.

Szigethy E, Schulz S: "Risperidone in comorbid borderline personality disorder and dysthymia". Journal Cl Psychopharmacology, 1994; 17: 326.

Tebartz van Elst L, Thiel T, Hesslinger B: "Subtle prefrontal neuropathology in a pilot magnetic resonance spectroscopy study in patients with borderlne personality disorder". Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 2001; 13: 511-514.

Thurauf NJ, Washeim HA: "The effects of exogenous analgesia in a patient with Borderline Personality Disorder (BPD) and severe self-injurious behaviour". European Journal of Pain, 2000; 4: 107-109.

Verkes R, Van der Mast R, Kerkhof A: "Platelet serotonin, monoamine oxidase activity, and [3H] paroxetine binding related to impulsive suicide attemps and borderline personality disorder". Biological Psychiatry, 1998; 43: 740-746.

Wilcox JA: "Divalproex sodium as a treatment for borderline personality disorder". Ann Cl Psychiatry, 1995; 7: 33-37.

Zanarini MC, Frankenburg FR, Hennen J, Silk KR: "The longitudinal course of Borderline Psychopathology: 6-year prospective follow-up of the phenomenology of Borderline Personality Disorder". American J Psychiatry, 2003; 160: 274-283.

c6.

Diferencias diagnósticas y de tratamiento entre el Trastorno por Estrés Extremo (TEE) (Disorders of Extreme Stress Not Otherwise Specified, DESNOS) y el Trastorno por Estrés Post-traumático (PTSD) (Post-Traumatic Stress Disorder)

Silvia Bentolila

"Claramente, al mismo tiempo que el estudio de las neurosis de guerra, accidentes automovilísticos, huracanes y otros traumas no interpersonales fue respetable, la investigación del costado más oscuro de la naturaleza humana: Nuestra capacidad para abusar de manera espantosa a nuestra progenie e íntimos, sigue repleto de controversias

R. Yehuda (1)

La sociedad internacional para el estudio del estés traumático *(International Society for Traumatic Stress Studies, ISTSS)*, reconoce que es necesario avanzar en los estudios clínicos y las investigaciones, para comprender la etiología, el diagnóstico y efectuar el tratamiento del trauma complejo.

En 1992, Judith Herman, en una revisión de la literatura de 50 años previos a la publicación de su artículo, aporta fuerte evidencia científica, al señalar que, el diagnóstico formulado para trastorno por estrés postraumático (PTSD), es incapaz de abarcar las secuelas de traumas prolongados y repetidos.

La composición de síntomas en sobrevivientes de traumas prolongados frecuentemente se presenta de manera compleja.

La depresión mayor es diagnosticada en sobrevivientes de abuso prolongado, pero la conexión con el trauma es frecuentemente perdida. Los pacientes son tra-

tados de forma incompleta cuando el origen traumático de la depresión no es reconocido.

En 1933, Ferenczi, discípulo predilecto de Freud, describe la "atomización" de la personalidad de los niños abusados.

Las víctimas de accidentes, de accidentes automovilísticos, de desastres naturales, tienen una presentación clínica diferente de aquéllos, que han experimentado, abuso, deprivación o negligencia de manos de sus cuidadores, siendo un elemento crítico determinante del devenir psicopatológico, la etapa del desarrollo en que el trauma ocurre.

Las formas puras o la presentación típica del PTSD no se consideran actualmente representativas, por lo que se lo describe de manera asociada a un gran número de desórdenes secundarios con los siguiente síntomas:

1. **Evitativos:** respecto de situaciones, lugares, personas, pensamientos relacionados con el evento traumático.
2. **Intrusivos o de re-experimentación:** pesadillas, recuerdos, *flashbacks*
3. **Hiperactivación:** irritabilidad, hiperalerta, respuesta exagerada, insomnio, paraprosexia.
4. **Emocionales:** hipobulia, aislamiento, desafectivización, desesperanza.

La Organización Mundial para la Salud y la Clasificación Internacional de las Enfermedades describen un cuadro de "trasformación perdurable de la personalidad" después de la experiencia catastrófica de la siguiente manera:

1. Actitud permanente de desconfianza y hostilidad hacia el mundo
2. Aislamiento Social
3. Sentimiento de Vacío y desesperanza
4. Vivencia de extrañeza de sí mismo

Otros autores delimitan un síndrome de "desorden o trastorno por estrés extremo" o PTSD complejo. El impacto del trauma es más profundo cuando ocurre en la temprana infancia o la adolescencia, teniendo una elevada incidencia de síntomas relacionados con el diagnóstico de Trastorno por Estrés Extremo (TEE), los que raramente ocurren en personas no expuestas a estresores de gran magnitud o crónicos (3).

En el Estudio Nacional de Comorbilidades realizado por Kessler en EE.UU. encontró, que sólo el 21% de los individuos cumplían con criterios para el trastorno por estrés post-traumático (PTSD), o reunían criterios para otro diagnóstico psiquiátrico.

El 79% restante presentaba criterios para un segundo diagnóstico y el 44% lo hacía para 3 trastornos. Las asociaciones más frecuentes eran: la depresión mayor, los trastornos por ansiedad, el abuso de sustancias o alcohol, los trastornos somatomorfos y los trastornos del eje II del DSM-IV.

Se concluye entonces, que en el TEPT, la disociación, la somatización y la desregulación de las emociones se encuentran altamente relacionadas, sugiriendo que un *continuum* clínico.

En consecuencia existe suficiente evidencia clínica que demuestra de la existencia de un cuadro clínico particular que excede ampliamente el descrito como PTSD en el DSM IV (cuadro 1).

Consideraciones Clínicas sobre el Trastorno por Estrés Extremo (TEE)

"…Graciela estaba frente a la puerta cerrada, hacía apenas uno o dos minutos que había tocado el timbre, y su terapeuta no abría…un estado de ansiedad extrema se apoderó de ella, sensaciones , pensamiento imágenes se confundían, sintió deseos de salir corriendo, con un profundo sentimiento de inescapabilidad …, se olvidó de mí, pensó, seguramente tiene cosas más importantes que yo…me voy y no vuelvo…" en un primer momento fue necesario contenerla y estabilizarla, luego en el procesamiento del flashback, apareció claramente una escena traumática infantil, su madre corriéndola con un palo para golpearla y ella quedar atrapada frente a una puerta cerrada pidiendo auxilio a su hermana que se encontraba del otro lado de la puerta…"

Entre un 40 y 70 % de las personas con trastornos psíquicos tienen antecedentes de trauma infantil, sin embargo, la relación entre ambos no ha sido lo suficientemente estudiada.

La alteración en la modulación de los afectos y los impulsos, primer grupo de criterios para el diagnóstico de TEE, se encuentra presente en todos los pacientes, algunos autores sugieren que la disregulación emocional puede ser la disfunción central del trauma psíquico (16, 17) "con frecuencia interpretarán

CUADRO 1. Características del Trastorno por Estrés Pos-traumático (PTSD)

Duración de los síntomas	Diagnóstico	Comentario
Menos de 1 mes	**Estrés agudo (no post-traumático) (TEE)**	Estos síntomas pueden ocurrir inmediatamente como consecuencia del estresor y puede ser pasajero y por sí mismo limitarse. Aunque todavía no se diagnostica como PTSD, la presencia de síntomas severos durante este período es un factor de riesgo para desarrollar PTSD.
De 1 a 3 meses	**Trastorno por Estrés Pos-Traumático (PTSD)**	El tratamiento activo durante la fase aguda del PTSD puede ayudar a reducir el riesgo de desarrollar PTSD crónico.
Más de 3 meses	**Trastorno por Estrés Pos-Traumático (PTSD crónico)**	Síntomas presentes por largo tiempo, puede ser de comienzo tardío. Habitualmente se requiere tratamiento agresivo prolongado. Se asocia con una alta incidencia de co-morbilidades.

frustraciones menores como un retorno de insultos pasados (11), y tendrán una fuerte tendencia de pasaje al acto." Determinando un perfil de alto riesgo suicida y/o de conductas auto y heteroagresivas.

En relación a las diversas formas de manifestación de la alteración de **la atención y la conciencia** se puede señalar, que tanto los fenómenos disociativos y de despersonalización, como las alteraciones mnésicas, se pueden confundir con síntomas psicóticos ya que el trastorno presenta mecanismos típicos de defensa frente a vivencias amenazantes crónicas. Varios autores postulan que los fenómenos disociativos peri-traumáticos pronostican una evolución desfavorable.

Recuerda Ana… "Fue como si me separara de mi cuerpo y viera desde arriba como violaban a esa pobre mujer… sólo recuerdo el horrible olor de su cuerpo…"

Como el cuerpo queda frecuentemente ligado al peligro y la angustia del trauma, las personas crónicamente traumatizadas aprenden a disociar sus sensaciones corporales, y el retorno de estas sensaciones constituye muchas veces los *flashbacks*, que en su mayoría son sensaciones físicas inexplicables, que difícilmente puedan ser puestas en palabras (son visuales, carecen de un componente narrativo, son **experiencias sensoriales fragmentadas** que abarcan emociones, los sentidos, y los sistemas motores).

Resulta muy común que los pacientes olviden lo trabajado en las sesiones, o que no se reconozcan a sí mismos como partícipes de situaciones, cuando se tiene la certeza de que estuvieron presentes. De hecho la amnesia puede llegar a abarcar períodos de hasta años de la vida pasada, en los que las personas "desconocen que hicieron o que vivieron durante esa etapa de su vida". La disociación extrema puede conducir al Trastorno de Identidad Disociada. Se demostró que un 3,3% de la población general padecía lo que denominaron disociación patológica, afirmando que son tan comunes como los trastornos de ansiedad.

La **alteración en la percepción** de si mismo se expresa en sentimientos de incapacidad, minusvalía, culpa, vergüenza *("Nadie puede entenderme")*.

Otro aspecto a tener en cuenta es la **alteración de las relaciones interpersonales.** Construir relaciones seguras y saludables para personas que han padecido de niños abuso y negligencia resulta un enorme esfuerzo, muchas veces frustro. La ausencia de un proceso auto-regulatorio, la disociación crónica, los trastornos físicos sin una causa orgánica clara, la exposición a cuidadores crueles, explotadores, insensibles y/o violentos tienen un fuerte impacto en el sentido del yo y puede impulsar conflictos con la imagen del cuerpo, la visión de si mismo como indefenso e incapaz, con dificultades en la capacidad de intimar y de confiar. Es muy frecuente que estas personas actúen sus historias traumáticas en las relaciones presentes, incluida la relación terapéutica. Es de conocimiento popular como mujeres que han padecido padres alcohólicos y violentos, "eligen" como pareja, hombres con similares características.

Las **somatizaciones** se encuentran siempre presentes. Haber perdido la capacidad de describir con palabras las experiencias traumáticas los síntomas físicos, podrían proporcionar a estas personas, un modo simbólico de comunicar su dolor emocional.

Existe una amplia evidencia que las experiencias traumáticas repetidas tienen un impacto a nivel biológico. La gran mayoría de las personas crónicamente traumatizadas manifiestan múltiples dificultades somáticas. A medida que el número de traumas aumenta, el estado de salud desmejora estrepitosamente. Es frecuente la ausencia de angustia psicógena y presencia de síntomas somáticos. Los más frecuentes son cefaleas, dolor pélvico crónico, acidez, colón irritable. Tienen una respuesta terapéutica parcial a los tratamientos médicos convencionales.

Alteraciones en el sistema de creencias hace referencia por un lado a la desesperación y la falta de esperanza y por otro a la pérdida de las creencias éticas fundantes. Con frecuencia las personas crónicamente traumatizadas sienten que sus vidas no tienen sentido y que nadie podrá hacer nada para cambiarlas.

"…La violencia deja huellas físicas, psicológicas y sociales. Sólo una consideración global de estos tres parámetros permite el proceso de integración de una vivencia traumática. Efectivamente para el individuo ya nada será como antes. Además de eventuales secuelas en el plano físico, quedarán siempre huellas psicológicas (cicatrices) más o menos dolorosas: es el desplome de las convicciones y de las creencias…" (Horowitz, shattered assumptions)

Tratamiento

Expertos en PTSD y TEE afirman que antes de implementarse el tratamiento debe hacerse una exhaustiva evaluación, no sólo de los síntomas sino también de los recursos o capacidades con los que cuenta la persona a ser tratada (cuadro 2 a 6).

A partir de esta evaluación se podrá planificar la estrategia de tratamiento en tanto:

a) los pacientes con TEE muy frecuentemente, no sólo no responden al abordaje terapéutico tradicional para PTSD, sino que puede empeorar su cuadro clínico
b) los sentimientos de seguridad y capacidad, pronostican una mejor evolución.

Para la elección de la estrategia de tratamiento de PTSD se debe tener en cuenta, la edad, el tipo y la presencia de co-morbilidades.

En relación al tratamiento psicofarmacológico sólo o en co-morbilidad el Consenso de Expertos de la Asociación Psiquiátrica Americana hace las diferentes recomendaciones y algoritmos.

1. **Estabilización,**
2. **Procesamiento y resolución de las memorias traumáticas**
3. **Re-integración (de la personalidad y con el entorno) y re-habilitación**

CUADRO 2. Tratamiento del Trastorno por Estrés Post-traumático (PTSD) (I)

Edad	Severidad	PTSD agudo	PTSD crónico
En chicos y jóvenes	Moderada	Psicoterapia primero	Psicoterapia primero
Adolescentes	Más severa	Psicoterapia primero combinación con psicofármacos y psicoterapia	Psicoterapia primero combinación con psicofármacos y psicoterapia
En adolescentes mayores y	Moderada	Psicoterapia primero	Psicoterapia primero combinación con psicofármacos y psicoterapia
En adultos	Más severa	Psicoterapia primero combinación con psicofármacos y psicoterapia	Psicoterapia primero combinación con psicofármacos y psicoterapia
En pacientes	Moderada	Psicoterapia primero	Psicoterapia primero
En gerontes	Más severa	Psicoterapia primero combinación con psicofármacos y psicoterapia	Psicoterapia primero combinación con psicofármacos y psicoterapia

CUADRO 3. Tratamiento de los Trastornos por Estrés (PTSD y TTE) (II)

Condiciones de comorbilidad	Estrategia recomendada
Trastorno depresivo	Combinar psicoterapia y psicofarmacología desde el comienzo.
Trastorno bipolar	Combinar psicoterapia y psicofarmacología desde el comienzo.
Otros trastornos de ansiedad (trastorno por pánico, fobia social, TOC, trastorno de ansiedad generalizada)	Combinar psicoterapia y psicofarmacología desde el comienzo.
Abuso de sustancia o dependencia.	Proporcionar tratamiento para el abuso de sustancia y el PTSD que se presentan simultáneamente.
Problemas moderados por abuso de sustancias	Tratar primero el abuso de sustancias.
Otros severos problemas moderados por abuso de sustancias.	Proporcionar tratamiento para el abuso de sustancia y el PTSD que se presentan simultáneamente.

CUADRO 4. Tratamiento de los Trastornos por Estrés (PTSD y TTE) (III)

Comorbilidad	Medicación recomendada	Considerar también
Trastorno depresivo unipolar	IRSS, Nefazodone Venlafaxina Antidepresivos tricíclicos	
Trastorno bipolar, fase depresiva	IRSS, Nefazodone Venlafaxina Estabilizadores del humor (Divalproato)	Antidepresivos tricíclicos
Trastorno bipolar, fase maníaca o hipomaníaca	Estabilizadores del humor	Antipsicóticos atípicos Antipsicóticos típicos
Trastorno obsesivo compulsivo	IRSS, Nefazodone Venlafaxina	Antidepresivos tricíclicos
Trastorno de pánico	IRSS, Nefazodone Venlafaxina	Antidepresivos tricíclicos Benzodiazepinas (clonazepam)
Fobia social	IRSS, Nefazodone Venlafaxina	Antidepresivos tricíclicos Benzodiazepinas
Trastorno de ansiedad generalizada.	IRSS Nefazodone Venlafaxina	Antidepresivos tricíclicos Benzodiazepinas Buspirona

CUADRO 5. Tratamiento de los Trastornos por Estrés (PTSD y TTE) (III)

	Tiempo que hay que esperar para	Cambiar o adicionar otra medicación
	Sin respuesta	Respuesta parcial
Antidepresivos	6 semanas	8 semanas
Antipsicóticos	3 semanas	4 semanas
Benzodiazepinas	2 semanas	3 semanas
Buspirona	4 semanas	5 semanas
Estabilizadores del humor	4 semanas	6 semanas
Antiadrenérgicos	2 semanas	3 semanas

CUADRO 6. Tratamiento de los Trastornos por Estrés (PTSD y TTE) (IV)

Si al comienzo del tratamiento se indicó	Cambiar por
IRSS	Venlafaxina; Nefazodona; Antidepresivos tricíclicos; IMAO; Diferente IRSS; Estabilizadores del humor
Nefazodona	IRSS; Venlafaxina; Antidepresivos tricíclicos; IMAO; Estabilizadores del humor
Venlafaxina	IRSS; Antidepresivos tricíclicos; Nefazodona o IMAO' Estabilizadores del humor
Un estabilizante del humor ante el desarrollo de conducta explosiva, irritabilidad, agresividad o violencia.	Otro estabilizador del humor; IRSS; Antidepresivos atípicos o Venlafaxina; Nefazodona; Antidepresivos tricíclicos
Un estabilizante del humor dado a un paciente con PTSD en comorbilidad con trastorno bipolar.	Continuar con el estabilizador del humor y agregar un IRSS
Un antipsicótico atípico ante el desarrollo de conducta explosiva, irritabilidad, agresividad o violencia.	Estabilizadores del humor o Antidepresivos; Otro antipsicótico atípico
Un antipsicótico atípico ante la aparición de "flashbacks", trastornos disociativos y síntomas psicóticos asociados a PTSD.	Estabilizadores del humor, Antidepresivos Otro antipsicótico atípico Antipsicóticos típicos

1. Fase de Estabilización

El objetivo principal en esta primera fase, es lograr la estabilización, focalizando el trabajo terapéutico en tres áreas: la desregulación afectiva, la alteración de la conciencia (disociación) y la alteración en la percepción de si mismo. En esta etapa el abordaje psico-educacional, es sugerido como de primera elección, y el tratamiento psicofarmacológico indicado para facilitar el manejo de los síntomas severos (depresión, agresividad, impulsividad, insomnio, etc.).

El trabajo psico-educacional estará enfocado a:

- **Comprensión e identificación** por parte de la persona y su entorno de las causas y mecanismos de los síntomas del Trastorno. Cómo y cuándo estos en la actualidad se disparan
- **Lograr el bienestar físico**, a través de la regulación de la emoción se actúa sobre las severas somatizaciones y la desorganización de la experiencia física, especialmente al comienzo del tratamiento con cuestiones básicas, (acata-

miento de la medicación, comer, dormir, realizar actividades físicas). Se debe intentar que el paciente pueda "cuidar de su cuerpo", sentirse en control, y lentamente modificar la percepción de "inutilidad" que tiene de sí mismos.

- **Lograr la confianza**, la creación de límites, fronteras, y responsabilidades: para ser trabajado muy especialmente en la primera etapa del tratamiento, dadas las características del trauma interpersonal que ocurre en contextos ocultados, donde las reglas son desdibujadas, acusando a la víctima de ser culpable o responsable de lo que le sucede , estas personas serán particularmente sensibles respecto de las reglas y responsabilidades del contrato terapéutico, interpretando pequeñas frustraciones como grandes maltratos.

- **Lograr la seguridad**. La combinación sintomática que presentan las personas que padecen TEE, les proporciona un perfil terapéutico de altísimo riesgo: impulsividad, desregulación afectiva, auto y hetero-agresividad, toma excesiva de riesgo, ideación suicida, percepción de sí mismos absolutamente desvalorizada, desesperanza, relaciones de revictimización, etc. Por esta misma razón, movilizar memorias traumáticas sin haber logrado la estabilización en esta primera etapa de tratamiento , puede conducir directamente al pasaje al acto, y como medida extrema , no infrecuente, al suicidio, se debe ser absolutamente prudente en esta etapa , porque el cuadro puede empeorar, poniéndose en riesgo la integridad de la persona.

"…El punto más importante que evaluamos es la capacidad de nuestros pacientes para modular su reacción emocional: si son capaces de sentirse emocionalmente molestos sin lastimarse a sí mismos, tornarse agresivos o disociar. Mientras no puedan hacerlo es probable que tratar el trauma conduzca a resultados terapéuticos negativos. Del mismo modo que ellos disocien cuando se sientan molestos no podrán hacerse cargo de sus vidas y no podrán procesar las experiencias traumáticas…"(Van der Kolk)

- **Desarrollar capacidades para calmarse a sí mismo.** Necesitan fortalecer su tolerancia emocional, aprender a auto-contenerse frente a situaciones o sensaciones generadoras de displacer o angustia. Deben aprender habilidades para manejar los estados de malestar sin disociarse para escapar de él, y así sentirse menos dependientes de las personas de su entorno, con las que finalmente se vinculan a través del sometimiento.

- **Desarrollar sistemas de apoyo.** Promover a los pacientes para que puedan identificar las personas a las que pedir ayuda, especialmente en los momentos de crisis, con quienes divertirse, o bien con quien compartir el malestar. El PTSD y el TEE con el aislamiento, los sentimientos de culpa y la vergüenza refuerzan el sentimiento de soledad y, la idea de "no poder contar con nadie".

Fase 2: Procesamiento y resolución de las memorias traumáticas

El eje de esta segunda fase transcurre sobre el procesamiento y la elaboración de la memoria traumática. El propósito es la integración de las memorias trau-

máticas dentro de una narrativa coherente, desensibilizando la emoción intensa y negativa asociada a estas memorias, explorándolas en profundidad, reconociendo que tienen características particulares.

Si bien las tres fases no tienen un desarrollo estrictamente lineal, no puede pasarse a esta segunda fase sin haber logrado la estabilización de la primera. El proceso puede ser visto como una espiral en la que frecuentemente alternan las fases, en la medida que luego de movilizar es preciso volver a estabilizar. La primera etapa debería ser reparadora y la segunda exploradora. Debiendo siempre evaluar la relación costo-beneficio en el contexto en el que es realizada la intervención terapéutica. (El ejemplo es un paciente de edad avanzada que consultó por un cuadro de angustia. Dado que padece una enfermedad crónica en estadio avanzado (enfisema pulmonar con insuficiencia cardiaca y una neoplasia, no debería ser sometido a un proceso de movilización de su memoria traumática).

Las técnicas psicoterapéuticas a utilizaren en el TEE son similares a las que se utilizan en el PTSD:

CUADRO 7. Tratamiento de los Trastornos por Estrés (PTSD y TTE) (V)

Presentación	Respuesta parcial con psicoterapia sola	Respuesta parcial con psicofarmacología	Respuesta parcial con psicoterapia y psicofarmacología en forma combinada
PTSD agudo	Adicionar medicación y/o adicionar o cambiar por otra técnica psicoterapéutica.	Adicionar psicoterapia.	Adicionar o cambiar por otra medicación y/o agregar o cambiar por otra técnica psicoterapéutica.
PTSD crónico	Adicionar medicación y/o adicionar o cambiar por otra técnica psicoterapéutica.	Adicionar psicoterapia y/o cambiar por otra medicación.	Adicionar o cambiar por otra medicación o aumentar hasta niveles máximos las dosis terapéuticas y/o agregar o cambiar por otra técnica psicoterapéutica.
PTSD con fuerte tendencia suicida o agresiva	Adicionar medicación y/o adicionar o cambiar por otra técnica psicoterapéutica.	Adicionar psicoterapia y/o cambiar por otra medicación.	Adicionar o cambiar por otra medicación o aumentar hasta niveles máximos las dosis terapéuticas y/o agregar o cambiar por otra técnica psicoterapéutica.

1) **De Exposición Prolongada,**
2) **Cognitivo-Comportamental,**
3) **EMDR (Desensibilización y reprocesamiento a través del movimiento ocular)**
4) **Otras**

Fase 3: Re-integración (de la personalidad y con el entorno) y re-habilitación

En esta fase se puede instalar el trabajo terapéutico desde múltiples abordajes, quedando el mismo a elección del terapeuta. Básicamente hay que acompañar en el pasaje de víctima a sobreviviente, en tanto, si bien el material traumático puede estar presente no es el centro de atención primario de la persona, ni le otorga ni le quita, el sentido a la vida.

Se trabaja sobre la integración de la personalidad y del entorno. Pueden utilizarse técnicas combinadas de tratamiento. Es muy frecuente durante el proceso terapéutico global, de las tres fases, ir seleccionando las técnicas acorde a la respuesta del paciente y al momento vital.

Varios investigadores clínicos notaron que las "mejores recuperaciones" se vieron en los pacientes que desarrollan una "misión de supervivencia"

"…estos individuos son capaces de entender la dimensión social y personal de su experiencia(s) traumática(s) y transformar el significado del trauma en la base para la acción social en la conexión con los otros (Herman)

Tratamiento psicofarmacológico

Si bien no existe hasta la actualidad una literatura específica, publicada sobre el tratamiento farmacológico de los pacientes con TEE, se implementa sobre la base del tratamiento propuesto para PTSD crónico, en co-morbilidad, dado el abanico de síntomas presentes.

Debe tenerse en cuenta que los pacientes deben aprender "el sentido de la medicación" y a "usarla" recordemos que el cuadro está signado por "excesos" en muchos casos con presencia de abuso de sustancias y alcohol

O bien con una negación del problema, así tenemos en un extremo pacientes que se automedican indiscriminadamente y en el otro quienes se niegan rotundamente a recibir medicación. En síntesis la farmacoterapia es un componente de un tratamiento más amplio y debe ser planificada en ese contexto.

La implementación del tratamiento psicofarmacológico se hará teniendo en cuenta los síntomas centrales ("síntomas blanco").

Cabe señalar que en nuestra larga experiencia de tratamiento en veteranos de la guerra de Malvinas y en mujeres (víctimas de abuso y maltrato infantil), con diagnósticos de TEE con gran irritabilidad e impulsividad, ha tenido éxito terapéutico el uso asociado de un estabilizante del ánimo (carbamazepina 600-800 mg/d); con un antidepresivo de tipo IRSS (sertralina 50 mg/d ó paroxetina 20 mg/d) y una benzodiazepina de alta potencia (clonazepam 2-6 mg/d).

La irritabilidad y el exceso de alcohol siguen siendo las comorbilidades más frecuentes en varones que en mujeres.

En aquellos pacientes, en los cuales los síntomas depresivos fueron muy severos hemos asociado a los IRSS un antidepresivo de tipo dual (venlafaxina XR, (75-150 mg/d).

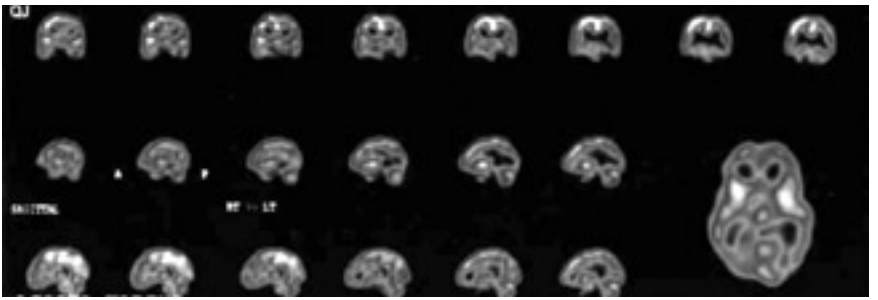
Se debe tratar de evitar la administración de los antidepresivos tricíclicos por su mayor toxicidad, dado que estos pacientes pueden presentar intencionalidad suicida

Con respecto a las neuroimágenes se señaló la disfunción de la corteza medial y orbital prefrontal, disminución del volumen del hipocampo (a predominio izquierdo), fallas en la activación de la corteza orbito-frontal, disminución de la actividad en temporal medial y frontal inferior izquierda, disminución en la actividad en la corteza temporal medial y en la corteza frontal inferior izquierda, aumento de la actividad de la amígdala, disminución de la activación del cíngulo, lateralización hemisférica derecha, y disminución en la actividad temporal medial, etc.

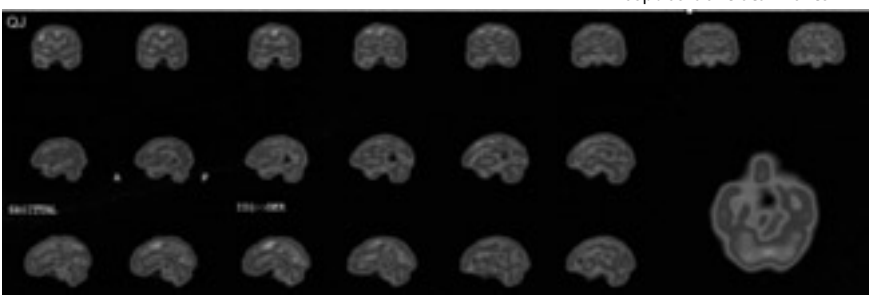
Se sigue señalando que los síntomas disociativos están ligados a la disfunción del lóbulo temporal y los de despersonalización a la frontal.

CUADRO 8. Mejoría del PTSD. Evidencia en la Tomografía por Emisión de Fotones (SPECT), antes y después del tratamiento con antidepresivos IRSS.

Antes del tratamiento



Después del tratamiento



En el cuadro 8 se puede observar las significativas modificaciones que se han obtenido, luego de un año de tratamiento combinado (psicoterapéutico y psicofarmacológico) en la tomografía por emisión de fotones (SPECT). Si bien los hallazgos no son patognomónicos del trastorno, promueven a la comprensión y al conocimiento más profundo, que seguramente redundará en nuevas estrategias que tienen como fin último, disminuir el sufrimiento humano.

Referencias biblográficas

Alarcon R., Glover S., Boyer W., Balon R.: "Proposing an Algorithm for the pharmacological Managemente of Posttraumatic Stress Disorder", Annals Clinical Psychiatry 2000; Vol 12, No.4

American Psychiatric Association: " Diagnostic and statiscal manual of mental disorders (4th ed.)" Washington, 1994.

Ballenger J., Davidson J., Lecrubier L.y col.: "Consensus statement on posttraumatic stress disorder from the international consensus group on depression and anxiety", J. Clin Psychoology 2000; 61: 60-66.

Bremer JD.: "Alterations in brain structure and function associated with post-traumatic Stress disorder", Semin Clin Neuropsychiatry 1999; 4 (4): 249-255.

Bremer JD., Randall, PR, Vermetten, E. y col.: "MRI-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse: A preliminary report", Biological Psychiatry 1997; 41: 23-32.

Cole P., Putman FW.: "Effect of incest on self and social functioning: A developmental psychopathology perspective" J Consult Clin Psychol. 1992; 60: 174-184.

Courtois CA.: "Recollections of Sexual Abuse: Treatment Principles and Guidelines", New York, W.W. Norton, 1999.

Chu JA., Dill D.: "Dissociative symptoms in relation to child-hood physical and sexual abuse", American J Psychiatry 1989; 148: 50-54.

Felitti V,, Anda R,, Nordembeg D.: "Relationship of childhood abuse to many of the leading causes of death in adults: The adverse childhood experiences (ACE) study", American J Prev Med 1998; 14: 245-258.

Ferenczi S.: "Confusión of tongues between adults and the child: the language on tenderness and of passion", en The final contributions to the problems and methods of psychoanalysis, New York Basic Books (1932/1955).

Fleming J., Mullen PE., Sibthrope B., Bammer G.: "The longterm impact of childhood sexual abuse in Australian women". Child Abuse Negl. 1999; 23: 145-159.

Foa E., Keane T., Friedman M.: "Effective Treatment for PTSD: Practice guidelines from the International Society for Traumatic Stress Studies", New York, Guilford Press, 2000.

Ford J.: "Disorders of extreme stress following war-zone military trauma: associated features of posttraumatic stress disorder or comorbid but distinct syndromes", J Consult Clin Psychol. 1999; 67: 3-12.

Friedman J.: "A guide to the literature on pharmacotherapy for PTSD", PTSD Research Quarterly 2000; 11 (1) 1-7.

Green B.: "Post-TraumatIc Stress Disorder: Symptom Profiles in Men and Women", Curr Med Res Opin 2003; 19(3): 200-204.

Gurvits TG., Shenton MR., Hokama M.y col.: "Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder", Biological Psvchiatry 1996; 40:

1091-1099.

Herman JL, Van der Kolk BA.: "Traumatic antecedents of borderline personality disorder" en Van der Kolk BA, ed. Psychological Trauma . Washintong, American Psychiatric Press, 1987.

Herman JL.: "Complex PTSD: A syndrome in survivors of prolonged and repeated trauma, J. Trauma Stress 1992; 5: 377-391.V

Herman JL.: "Complex PTSD. A Sindrome in Survivors of Prolonged and Repeted Trauma", Journal of traumatic Stress, 1992; Vol.5 No.3.

Herman JL.: "Trauma and recovery", New York, Basic Books, 1992.

Hull A.: "Neuroimaging findings in post-traumatic stress disorder: systematic review", British J Psychiatry 2002; 4: 254-263 2002.

Kessler R., Sonnega A. y col.: "Posttraumatic stress disorder in the national comorbidity survey", Archives G Psychiatry 1995; 52: 1048-1060.

Kinzie JD., Boehnlein JK.; Leung PK.: "The prevalence of posttraumatic stress disorder and its clinical significance among Southeast Asian refugees", American J Psychiatry 1990; 147: 913-917.

Lisak D., Hopper J., Song P.: "Factors in the cycle of violence: Gender rigidity and emotional constriction", J Trauma Stress 1996; 9: 721-743.

Luxenberg., T P.; Spinazzola J.; Van der Kolk BA.: "Diagnóstico de Trauma Complejo y Trastornos del Stress Extremo (DESNOS)", Psychiatry 2001, Volume 21.

Murray J.; Ehlers A.; Mayou R.: "Dissociation and posttraumatic stress disorder: two prospective studies of road traffic accident survivors", British J Psychiatry 2002; 180: 363-368.

Nijenhuis E.; Van der Hart O.; Steele K.: "Trauma-related Structural Dissociation of the Personality", Trauma Information, www.trauma-pages.com/nijenhuis-2004.htm .

Pelcovitz D., Van der Kolk BA., Roth S. y col.: "Development of a criteria set and a structured interview for disorder of extreme stress (SIDES)", J Trauma Stress 197; 10: 3-16.

Perren-Klingler G.: "Debriefing, modelos y aplicaciones", Instituto Psychotrauma, Suisse, Edición Española 2003.

Power K., Goldrick T., Brown K. y col.: "A controlled comparison of eye movements desensitization and reprocessing versus exposure plus cognitive restructuring versus waiting list in the treatment of Post-traumatic stress disorder", Clinical Psychology and Psychotherapy 2002; 9: 299-318.

Rauch, S.L., Van der Kolk, BA. Y col.: "A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script driven imagery", Archives G Psychiatry 1996; 53: 380-387.

Ross CA.: "Epidemiology of multiple personality disorder and dissociation", Psychiatry Clinics of North America 1991; 3: 503-517.

Roth S., Newman E., Pelcovitz D., Van der Kolk BA., Mandel F.: "Complex PTSD in victims exposed to sexual and physical abuse: Results from the DSM-IV field trial for posttraumatic stress disorder", J Trauma Stress 1997; 10: 539-555.

Saxe GN., Chnman G., Berkowitz R. y col.: "Somatization in patients with dissociative disorders", American J Psychiatry 1994; 151: 1329-1335.

Shin LM., Kosslyn SL., McNally RJ. y col.: "Visual imagery and perception in post-traumatic stress disorder: A positron emission tomographic investigation", Archives G Psychiatry 1997; 54: 237-233.

Spinazzola J., Blaustein M., Kisiel C., Van der Kolk BA.: " Beyond PTSD: Further evidence for a complex adaptational response to traumatic life events", American Psychiatric Association, Annual Meeting, New Orleans, 2001.

Stein MB., Koverola C., Banna C. y col.: "Hippocampal volume in women victimized by childhood se-

xual abuse", Psychological Medicine 1997; 27: 951-959.

Tasman A., Riba M., Silk K.: "The doctor-patient relationship in pharmacotherapy: Improving treatment effectiveness", New York, Guilford Press, 2000.

Yehuda R.: "Traumatic Stress", The Assessment and Treatment of Complex PTSD, Washington, American Psychiatric Press, 2001

Van der Hart O, Steele K., Ford J.: "Introducing Issues in the Treatment of Complex PTSD" ISTSS.org / publications/ ts/ fall01/ ptsdissues. htm 2003.

Van der Kolk BA., Hopper J., Osterman J.: "Exploring the Nature of Traumatic Memory: Combinin Clinical Knowledge with Laboratory Methods", Journal Aggression maltreatment and Trauma, 2001; Vol 4: 2.

Van der Kolk BA, Pelcovitz D, Roth SH y col .: "Dissociation, somatization, and affect dysregulation: The complexity of adaptation to trauma", Ameirican J Psychiatry 1996;153: 83-87.

Van der Kolk BA.: "The complexity of of adaptation to trauma: Self-regulation, stimulus discrimination and characterological development", en Van der Kolk BA, McFarlane A, Weisaeth L, eds. Traumatic Stress: The Effects of Overwhelming Experience on Mind, Body, and Society, New York, Guilford Press, 1996.

Wilson S., Van der Kolk BA., Burbridge J. y col.: "Phenotype of blood lymphocytes in PTSD suggests chronic immune activation", Psychopharmacol Bull 1999; 25: 108-112.

World Health Organization: "The ICD 10 Clasificación of Mental and Behavioral Disorders: Clinical Descriptions and Guidelines", Geneve 1992.

c7.

Anticonvulsivantes: nuevas indicaciones y futuros desarrollos en psiquiatría

Guillermo Dorado

Introducción

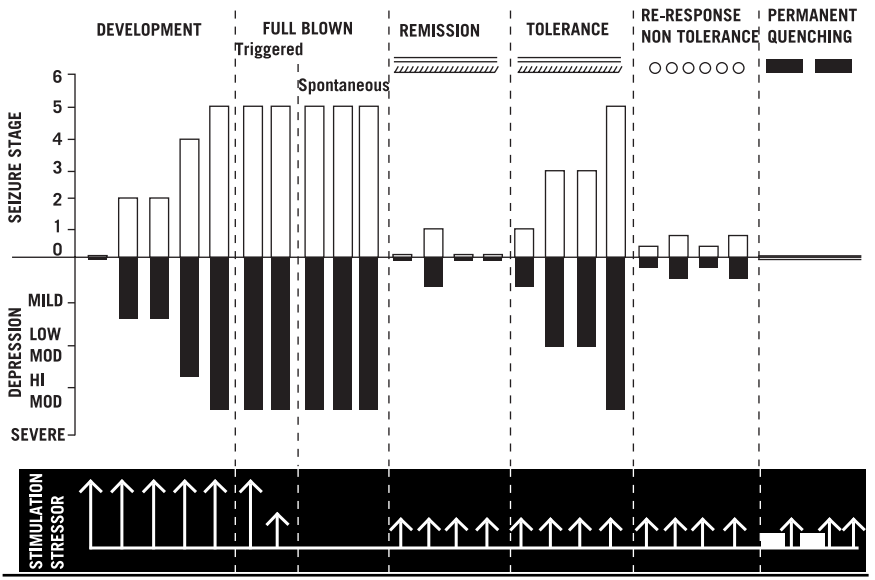
Los fármacos anticonvulsivantes son, sin lugar a dudas en Psiquiatría, las moléculas que receintemente se han desarrollo con mayor intensidad. A partir de su utilización en el trastorno bipolar y su bautismo como "estabilizadores del humor" por la acción favorable sobre el estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar.

Una de las maneras de estudiar las enfermedades afectivas en experimentación con animales es el estudio de neurosensibilización conocido como **"fenómeno *kindling*"** (Cuadro 1).

En este modelo es necesaria en principio toda una fase de desarrollo donde se somete al animal de experimentación a descargas eléctricas subumbrales para el desarrollo de convulsiones, con determinada periodicidad, hasta que es alcanzado un período de estado donde ante la persistencia de los estímulos eléctricos, se desarrollan en algún momento respuestas convulsivas. Si el experimento continúa, como se observa en la mitad superior de la figura, las respuestas convulsivas se tornan espontáneas, sin necesidad que haya estímulos disparadores. Cuando se instaura un tratamiento farmacológico efectivo, se observa que ante la persistencia de estímulos eléctricos se desarrolla un mecanismo de tolerancia farmacológica que obliga a un cambio de terapéutica para mantener al animal de experimentación libre de respuestas convulsivas.

Lo mismo puede ocurrir con la enfermedad afectiva: estímulos estresantes acumulados pueden en algún momento desencadenar un episodio afectivo, el cual en algún momento se independiza de la presencia o no de estímulos estresantes (mitad inferior de la figura). Cuando se administran fármacos como el litio o el ácido valproico, se frena tanto la evolución del *kindling* como la enfermedad afec-

CUADRO 1. El desarrollo del *kindling* comparado con la enfermedad afectiva



tiva, aunque como se observa en muchos pacientes puede desarrollarse tolerancia, al efecto beneficioso de la medicación con re-agravamiento de la sintomatología, lo que hace necesario instaurar otro tipo de terapéutica farmacológica.

La posibilidad de comenzar a usar anticonvulsivantes en el trastorno bipolar también se fue abriendo hacia otras indicaciones desde la primera conceptualización que hizo H. Akiskal del denominado "espectro bipolar", donde además del trastorno bipolar Tipo I o Tipo II de la clasificación del DSM, existen otros cuadros relacionados como trastornos de personalidad agrupados en otra categorías diagnósticas, o como episodios desencadenados por alguna intoxicación o noxa y, en este caso, está marcado por lo que ocurre cuando aparecen reacciones hipomaníacas o maníacas por drogas, o por terapéutica antidepresiva en personas con episodios depresivos únicos, que en algún momento de su evolución pueden, por efecto farmacológico, desarrollar algún tipo de enfermedad hipomaníaca o maníaca y pasar a ser entonces pacientes catalogados dentro de este espectro bipolar. Lo mismo con la enfermedad depresiva mayor, que para Akiskal si hay historia familiar de bipolaridad son personas que debieran ser tratadas como bipolares (cuadro 2).

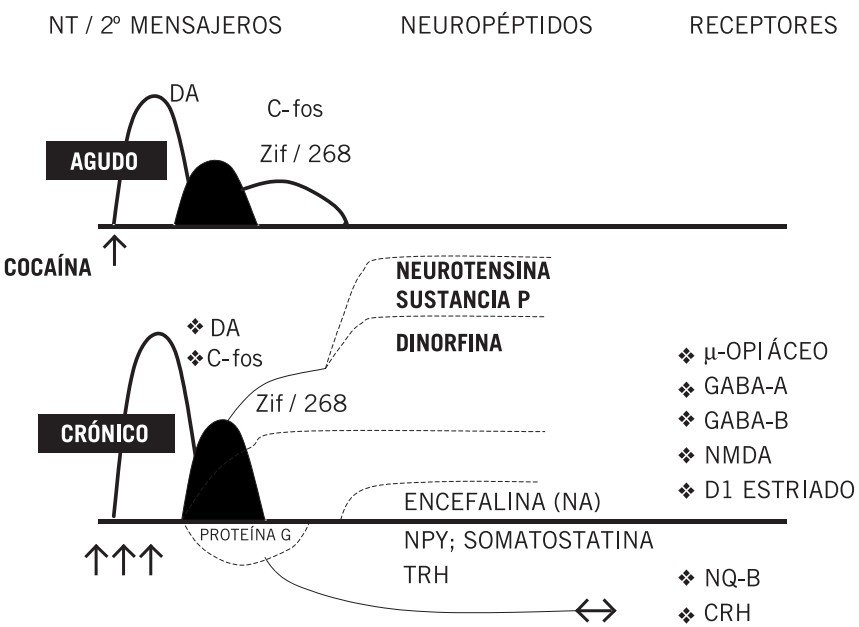
Un modelo de experimentación con animales en trastornos afectivos similar al fenómeno *kindling* también lo observamos con la sensibilización a sustancias como por ejemplo la cocaína (Cuadro 3). En este esquema se observa lo que ocurre frente a la administración de una única dosis de cocaína donde por su acción bloqueante de la recaptura de la dopamina existe un incremento de actividad do-

CUADRO 2. El espectro Bipolar

Tipo I	EDM, con manía (T. Bipolar I)
Tipo II	EDM, con hipomanía (T. Bipolar II)
Tipo III	Personalidad ciclotímica, con síntomas depresivos e hipomaníacos frecuentes (T. Ciclotímico)
Tipo IV	EM o EH inducido por drogas o antidepresivos (T. del estado de ánimo inducido por sust.)
Tipo V	EDM, con HF de TB (T. Depresivo Mayor)
Tipo V	EM sin depresión (T. Bipolar I, episodio maníaco)

(según Akiskal)

CUADRO 3. Efectos de la administración crónica de cocaína



paminérgica, seguido por un incremento de actividad de factores tempranos de la transducción genética, que son autolimitados y agotables (mitad superior del cuadro 3).

La administración de coccaína en forma crónica tiene un patrón de independiente del incremento de dopamina.

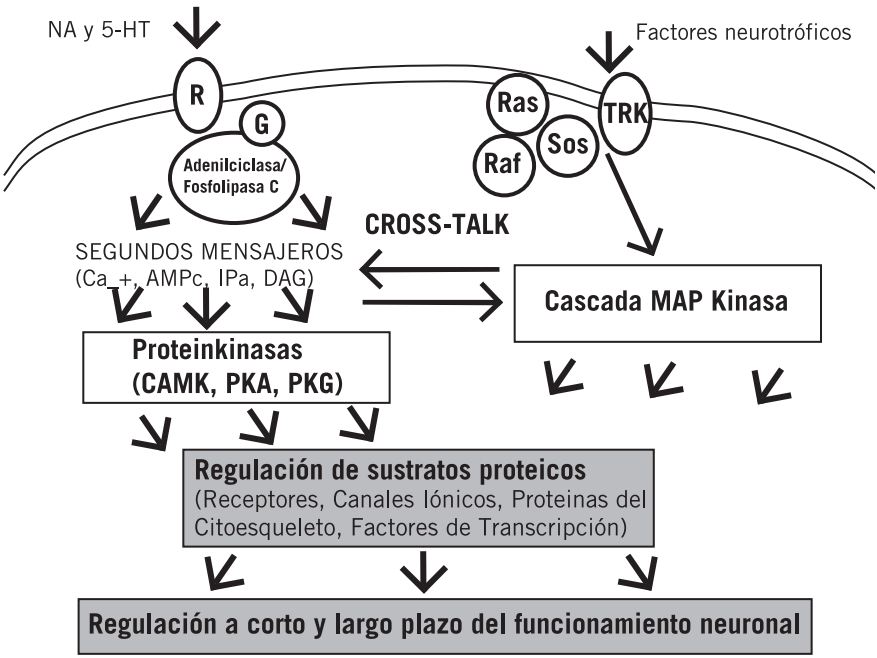
En este caso, los factores de transducción genética que se activan no son transitorios sino que son estables y generan cambios en otras actividades de neurotransmisión como la actividad neuropeptidérgica, donde en el caso de administración de cocaína adquiere relevancia, por ejemplo los péptidos dinorfina, neurotensina, sustancia P, o sea se producen toda una serie de cambios neurofisiológicos que tienen que ver con los mecanismos de plasticidad neuronal y que de alguna manera subyacen no solo a situaciones patológicas como en estos estudios de enfermedad afectiva, sino también subyacen en situaciones normales. Vemos cambios de neurotransmisión, así como cambios en lo que es la sensibilidad de receptores, como sabemos ya de los cambios de sensibilidad del receptor GABA-A de acuerdo a la conformación de sus diferentes subunidades.

También sabemos que existen mecanismos intracelulares intercomunicados, mecanismos llamados de *Cross Talking* entre distintas líneas de activación, que pueden ser disparados por distintos receptores, como elementos de la denominada amplificación de la respuesta neuronal (Fig. 3). O sea que lo que antes sabíamos por ejemplo de cómo podía actuar un antidepresivo a partir del aumento en bio-fase de tal o cual neurotransmisor y la cadena de eventos vía AMPc, esta activación también puede ser lograda por otras vías de señalización intracelular que están íntimamente relacionadas, donde adquiere una significación muy importante la acción de ciertos factores neurotróficos. El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) es solo uno de una lista de mas de 30 factores que están implicados en todos los mecanismos de función y supervivencia neuronal, y que de alguna manera se alteran en las situaciones patológicas.

Fármacos anticonvulsivantes

Los fármacos antiepilépticos, en la clasificación mas estándar que uno puede encontrar, se pueden agrupar en fármacos que aumentan la inhibición central, o sea todos fármacos que tienen acción progabaérgica, fármacos que inhiben a mecanismos excitatorios, una acción esencialmente antiglutamatérgica, fármacos que modulan desde sodio, calcio y potasio, y fármacos que tienen efecto anticonvulsivante pero cuyo mecanismo de acción no está todavía claramente dilucidado. Pero en definitiva comparten una o ambas de estas características, ser progabaérgicos sin ser benzodiazepínicos, y ser antiglutamatérgicos con lo cual son fármacos que potencialmente actúan frenando toda una cascada de eventos que tienen que ver con la plasticidad neuronal pero en el sentido patológico. Ya fue Husseini Manji en el 2001 quien describió cómo pacientes que tengan alguna determinada vulnerabilidad, por ejemplo alteraciones cerebrovasculares u otro tipo de noxas no van a reaccionar de la misma manera a la situación de estrés o de depresión, porque va a haber en estos pacientes mayor vulnerabilidad celular vía activación de mecanismos de apoptosis. En este mecanismo juegan un

CUADRO 4. Mecanismos de cross talking; amplificación de la respuesta celular



papel central los factores neurotróficos, ya que la activación específica receptorial que producen fosforila una proteína conocida como Bad, la cual al ser fosforilada no puede disociar un complejo antiapoptótico presente en la pared mitocondrial. Estas proteínas conocidas como Bcl2 tienen funciones protectoras para la supervivencia neuronal.

En ausencia del factor neurotrófico, no se fosforila la proteína Bad, esta se asocia al complejo Bcl y se produce una activación de canales de calcio en la membrana de la mitocondria. El influjo del calcio hacia la mitocondria libera citocromo C de la cadena respiratoria mitocondrial, y es el comienzo de lo que van a ser todos los cambios de destrucción neuronal. Este citocromo C se une a una proteína activadora, esta unión activa un mecanismo lítico que tiene que ver con la activación de las caspasas, y este mecanismo de activación de destrucción tendrá que ver con todo lo que es la formación o destrucción de circuitos donde en principio se fragmentará, por ejemplo en los casos mas graves la cromatina nuclear, destruirá el cito-esqueleto y los microtúbulos y fibrillas intracelulares, con lo cual esa célula automáticamente estará programada hacia la destrucción.

Estos mecanismos de generación de circuitos, de nuevos circuitos, destrucción de circuitos es permanente y la posibilidad de actuar con fármacos que tengan efectos sobre estos mecanismos plásticos, que tengan efecto en mecanismos que hoy conocemos como antiapoptóticos abren una puerta terapéutica muy importante para lo que es la futura implementación de fármacos en psiquiatría.

Existe toda una serie de fármacos Anticonvulsivantes, algunos ya disponibles y otros que están en vías de comercializarse en fases avanzadas de experimentación (cuadro 5).

Se empieza a utilizar el concepto de los mal llamados Anticonvulsivantes, posiblemente mejor llamados estabilizadores del humor, como fármacos que van a tener una acción estabilizadora en procesos donde neuro-biológicamente interese incrementar funciones inhibitorias gabaérgicas y disminuir funciones excitatorias glutamatérgicas.

A continuación veremos las moléculas en uso más importantes actualmente y su manejo clínico adecuado.

Carbamazepina:

Es la 1ª terapéutica alternativa en el trastorno bipolar cuando el litio y el valproato no son efectivos, con un espectro de eficacia en esos trastornos muy similar al litio y aún superior en las formas "malignas" del TB como cuadros mixtos o cicladores rápidos. Recordar siempre el monitoreo de la función hepática y hematológica, y una ventaja con respecto a otros Anticonvulsivantes que es la posibilidad de dosajes plasmáticos, con regulación de dosis de manera menos empírica (4-12mg/mL).

Su mecanismo de acción es el bloqueo de canales de sodio, bloqueo de canales de potasio, incremento de función gabaérgica, todas situaciones que neurobiológicamente puede ser muy interesantes en muchas situaciones patológicas, independientemente de lo que es el trastorno bipolar.

Valproato:

Mas allá de sus aprobaciones para manía aguda y trastorno bipolar tiene probable efecto anti-pánico y anti-migrañoso, también es mas fácil en comparación con otros Anticonvulsivantes su titulación, por la posibilidad de medir plasmáti-

CUADRO 5. Fármacos anticonvulsivantes disponibles y en vías de desarrollo

CARBAMAZEPINA	VIGABATRINA
VALPROATO	LEVETIRACETAM
OXCARBAZEPINA	TIAGABIDE
GABAPENTIN	ETEROBARB
TOPIRAMATO	ESTIRIPENTOL
LAMOTRIGINA	ZONISAMIDA
FELBAMATO	CROMAKALIM

camente su concentración (50-100 mgr/mL), con efectos adversos similares prácticamente a todo anticonvulsivante y que de alguna manera se minimizan con el precepto de comenzar con dosis bajas y titular de a poco *(Start low and go slow)*, y una dificultad que es la hepatotoxicidad que puede ser idiosincrásica en muchos pacientes, con lo cual se limita la posibilidad de utilización de valproato.

Su mecanismo de acción es el aumento síntesis y liberación de GABA, disminuye la degradación del GABA, tiene acción sobre los receptores, bloquea canales de sodio, facilita el eflujo de potasio, inhibe canales de potasio tipo T, regulación de PKC, Mmcanismos que neuro-biológicamente en muchas situaciones es importante alcanzar.

Topiramato:

Presenta eficacia en el trastorno bipolar, con alguna dificultad en la titulación de dosis: hay trabajos que utilizaron dosis mucho mas bajas en comparación con otros (300 a 1200 mg/día)con un efecto adverso interesante de reducción de peso corporal, sobre todo con la incidencia que tiene el aumento de peso en el abandono del tratamiento de pacientes que deben tener un tratamiento farmacológico de largo plazo.

El mecanismo de acción de topiramato es inhibición de la anhidrasa carbónica, inhibición de vías glutamatérgicas, sobre el receptor AMPA, bloqueo de canales de sodio, estimulación de vías gabaérgicas, modulación de canales de calcio tipo L y N.

Lamotrigina:

Además de ser eficaz en trastorno bipolar, tiene un mecanismo de acción similar en cuanto a esta inhibición de vías excitatorias. Lamotrigina fue diseñada buscando un antidepresivo esencialmente; salió otra cosa, pero esto que salió suma entonces un mecanismo de acción anti-excitatorio, un bloqueo de la recaptura de serotonina, lo que la vuelve especialmente indicada en aquellos pacientes donde por alguna razón estratégicamente queremos reforzar la acción antidepresiva. Presenta posibilidades de interacciones farmacológicas en asociación con otros Anticonvulsivantes, con mecanismos de inducción enzimática (dism. c/CBZ; aum. c/VAL), y donde hay que tener cuidado, sobre todo por la descripción de efectos adversos severos como puede ser el síndrome de Stevens-Jhonson.

Mecanismo de acción: bloqueo de canales de sodio y una acción antiglutamatérgica, todavía se desconoce exactamente este mecanismo, se cree que antagoniza el sitio de la glicina en el receptor NMDA, y el mencionado bloqueo de la recaptura de serotonina.

Gabapentin:

Además de ser eficaz en el trastorno bipolar tiene las ventajas comparativas de su no metabolización por vía hepática, lo que en muchos pacientes con algún tipo de sufrimiento hepático, o con posibilidad de interacciones farmacológicas a este nivel resulta sumamente atractivo. Las dosis también son muy variables y esto es por ahora únicamente objetivable en función de parámetros clínicos; los efectos adversos son absolutamente similares a todas las moléculas de esta familia de drogas Anticonvulsivantes.

Su mecanismo de acción es la inhibición de la recaptación de GABA y alguna acción sobre el transportador de glutamato.

Las indicaciones actuales de los Anticonvulsivantes en general son epilepsia, dolor neuropático, movimientos involuntarios, trastorno bipolar. Indicaciones en las cuales no tienen aún una aprobación formal, pero sobre la que hay muchos trabajos, son la utilización como coadyuvantes de la enfermedad depresiva unipolar, en el trastorno esquizo-afectivo, en trastornos de la conducta alimentaria, especialmente en los trastornos con presencia de atracones pero no exclusivamente en esa forma de trastorno alimentario, detoxificación de sustancias, tanto alcohol como otras sustancias, en trastornos de personalidad (Tipo B, borderline, antisocial), trastornos del control de los impulsos, en muchos trastornos de ansiedad, no solo en trastornos de estrés postraumático sino en trastornos de pánico.

Futuros desafíos

Todos los fármacos Anticonvulsivantes van a producir a partir de la acción combinada, antiexcitatoria y proinhibitoria acciones sobre mecanismos cognitivos, con efectos sobre el desarrollo de potenciales de larga duración, (LTP) en hipocampo. Al actuar con medicamentos que van a entorpecer ese circuito, todos los Anticonvulsivantes van a tener algún grado de impacto cognitivo detectable cuando uno los busque.

Los desafíos son tratar de minimizar este efecto cognitivo de los fármacos antiepilépticos, lograr moléculas que reúnan por ejemplo las mismas acciones que se han comprobado útiles en litio y valproato, o sea acciones inhibitorias sobre PKC y GSK-3beta, la acción antiapoptótica como último mecanismo neuroprotector útil, y sobre todo ver si a partir del desarrollo de nuevas moléculas Anticonvulsivantes logramos profundizar cuanto de la acción neuroprotectora y neuroplástica puede ser útil en nuestros pacientes.

Referencias biblográficas

Davis K., Charney D., Coyle J., Nemeroff Ch.: "Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress", New York, Lippincott Willimans & Wilkins, 2002

Dorado G., Handlarz G.: "Depresión y adicciones: Vulnerabilidad vs. Comorbilidad ", Vertex 1999; 34: 283-287

Dorado G., Moizeszowicz J., Handlarz G.: "Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol" en Moizeszowicz J., Psicofarmacología Psicodinámica IV. Estrategias terapéuticas y psiconeurobiológicas, Buenos Aires, Editorial, Paidós, 1998.

Hyman SE., Nestler EJ.: "Initiaton and adptatiom. A paradigm for understanding psychotropic drug action", American J Psychiatry 1996; 153: 151-162

Lechín F., van der Dijs B., Lechín M.: "Neurocircuitry and Neuroanatomic Disorders. Reviews and therapeutics strategies", Berlin, Karger, 2002

Nestle EJ., Hyman SE.: "Mechanism of neural plasticity" en Charney D., Nestler EJ., Bunney B.: Neurobiology of Mental Illness, London, Oxford University Press, 2000.

c8.

Esquizofrenia: ¿qué hay de nuevo en lo neurobiológico y genético?

Emilia Suárez

Numerosos hallazgos se han correlacionado hasta ahora con la neurobiología y la genética de la enfermedad esquizofrénica, sin embargo ninguno de ellos por sí solo, explica la causa de la enfermedad y en realidad todos, en gran medida, parecen ser factores concurrentes.

Es decir, que se ignora la causa específica de la esquizofrenia, aunque se sabe que tiene una base biológica. La explicación más ampliamente aceptada es el modelo de vulnerabilidad ante el estrés, según el cual la esquizofrenia acontece en personas con una susceptibilidad de base neurológica.

El inicio, la remisión y la recurrencia de esta enfermedad han sido considerados como productos de la interacción entre esta vulnerabilidad y factores estresantes ambientales.

La vulnerabilidad a la esquizofrenia puede incluir una predisposición genética, complicaciones intrauterinas en el momento del nacimiento o postnatales, o bien infecciones virales del SNC. La exposición materna a situaciones de hambruna, influenza durante el segundo trimestre del embarazo e incompatibilidad Rh en un embarazo posterior se asocian a aumento del riesgo de esquizofrenia en los hijos.

La mayoría de las personas con esquizofrenia carecen de antecedentes familiares, pero sin embargo se ha invocado a los factores genéticos en su etiología. Los individuos, con algún pariente en primer grado afectado de esquizofrenia, tienen aproximadamente un 15% de riesgo de padecer la enfermedad, en comparación con el 1% de riesgo en la población general.

Se sabe que la posibilidad de que alguien padezca una enfermedad esquizofrénica es mayor cuanto más cercano es el grado de familiaridad que tenga con un antecedente familiar esquizofrénico:

- 1% en la población general;
- 4% hay un tío o primo;

- 12% si hay padres o hermanos
- 18% si se trata de un gemelo disigótico;
- 35% con ambos padres;
- 50% en gemelos homocigotos.

Este último dato es importante porque si solamente la genética explicara la enfermedad este porcentaje debería ser mucho más alto.

En 1908, Kraepelin señalaba la predisposición genética de la enfermedad psicótica y la describía como consecuencia de un daño cerebral específico. Mas tarde, Brodie y Carlsson (con sus estudios sobre dopamina de 1960), intentan arribar a algunas explicaciones sobre la fisiopatología de la enfermedad y aparece la primera hipótesis fuerte que hasta hoy se mantiene:

"…los síntomas psicóticos tendrían que ver con el exceso de actividad dopaminérgica…".

En 1994, MacGlasham comenta que las disquinesias, que fueron pensadas durante mucho tiempo como secuelas farmacológicas del tratamiento esquizofrénico, son una parte constitutiva del componente motor del síndrome y que pueden aparecer de inicio aun en pacientes que no han recibido tratamiento antipsicótico.

Mas tarde surgieron otras hipótesis, algunas más corroboradas que otras, que han puesto el acento en la hipofunción glutamatérgica, en el defecto de la neurotransmisión gabaérgica, etc.; dos sistemas que modulan descendentemente la relación entre corteza y las zonas subcorticales.

También se han postulado las alteraciones de los receptores GABA-A y GABA-B y de la implicación del sistema serotoninérgico, esto a raíz de la efectividad observada con los antipsicóticos llamados atípicos.

Se ha relacionado los niveles bajos de N-Acetil-Aspartato en hipocampo y corteza frontal de pacientes con esquizofrenia, con la reducción en la densidad de los neuropilos de las neuronas de esas zonas.

De manera que el hecho de encontrar a la esquizofrenia con distribución familiar no equivale a decir que es genética, porque no se descarta la existencia de otros factores implicados en la expresión de la enfermedad, y esto da por tierra lo que se mencionó muchas veces, como causa de la aparición a la **madre esquizofrenizante**, porque no son las madres esquizofrénicas las que tienen mayor cantidad de hijos esquizofrénicos.

La esquizofrenia es un desorden multifactorial en el que intervienen sin duda aspectos genéticos, en realidad poligenéticos, ya que se han encontrado alteraciones genéticas en muchos y distintos locus. Parece ser la expresión fenotípica común de diversas anormalidades genéticas, que también incluye aspectos bioquímicos, congénitos y psicosociales.

En realidad, la parte más programática de la transmisión genética ocurre dentro del núcleo de la célula, en este caso de la neurona, hasta la formación del transcripto primario del ADN. El ADN necesita ser copiado y es copiado por un ARN que se llama transcripto primario que sale después del núcleo y tiene que convertirse en un ARN mensajero y en ARN mitocondrial para finalmente codificar a la proteína, es decir que cada neurona tiene un bagaje genético que es el

que permite que ella siga siendo la que es y funcionando como tiene que funcionar (cuadro 1)

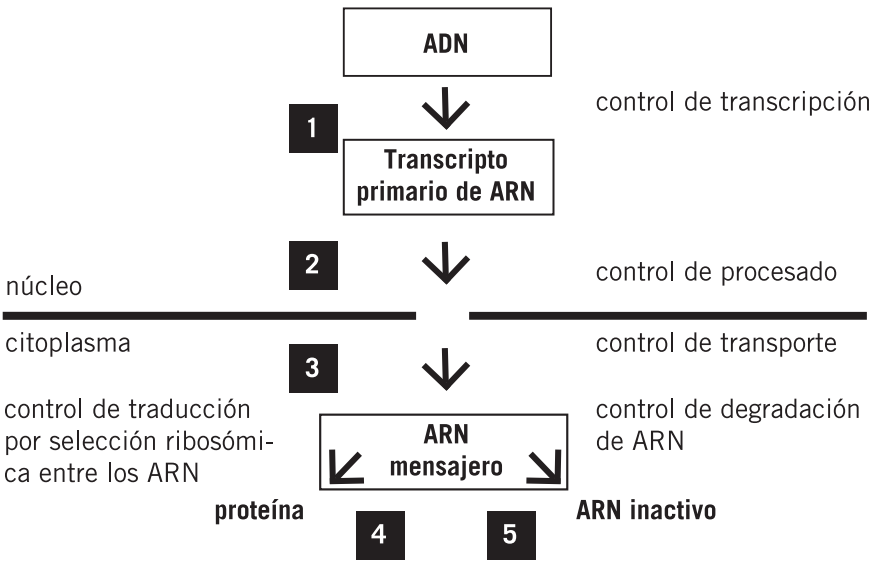
Desde el momento que el transcripto primario sale del núcleo queda expuesta esta programación al medio ambiente, el primer medio ambiente es el mismo citoplasma de la neurona. Éste es una de las razones por las que es difícil encontrar una causa única en la enfermedad porque son muchas las influencias que pueden estar perturbando todos estos mecanismos, que son absolutamente complejos e interrelacionados entre sí.

De todas maneras, las alteraciones que se han visto a nivel de la corteza prefrontal-dorso-lateral, que es una de las zonas mas comprometidas en la enfermedad. Se observan a nivel del área III de células piramidales reducción del tamaño, del número, de la forma, etc. Las células piramidales de la corteza son responsables de numerosas funciones motoras. Por eso se entiende que la enfermedad pueda debutar de inicio con compromiso motor.

También se ha observado disminución de las espinas sinápticas (además de los neuropilos), en relación con algunas fallas genéticas, así como disminución de las terminales talámicas.

En otros casos hay disminución de la proteína GAT, que es una proteína que recapta el GABA, y de la GAD (glutámico-decarboxilasa), que es una enzima que degrada el ácido glutámico. Cuando esto ocurre se producen una serie de aminoácidos excitotóxicos para la neurona.

CUADRO 1. Niveles de regulación genéticos



Esto produce (Cuadro 2):

1) alteraciones a nivel de las conexiones entre la corteza asociativa y la capa III,

2) alteraciones a nivel de las proyecciones que vienen del tálamo medio-dorsal y

3) alteraciones del mesencéfalo ventral

La dopamina ajusta la respuesta y la eficacia de la misma durante la memoria de trabajo *(working memory)* y el gen COMT codifica una enzima que degrada por metilación la dopamina en la corteza prefrontal.

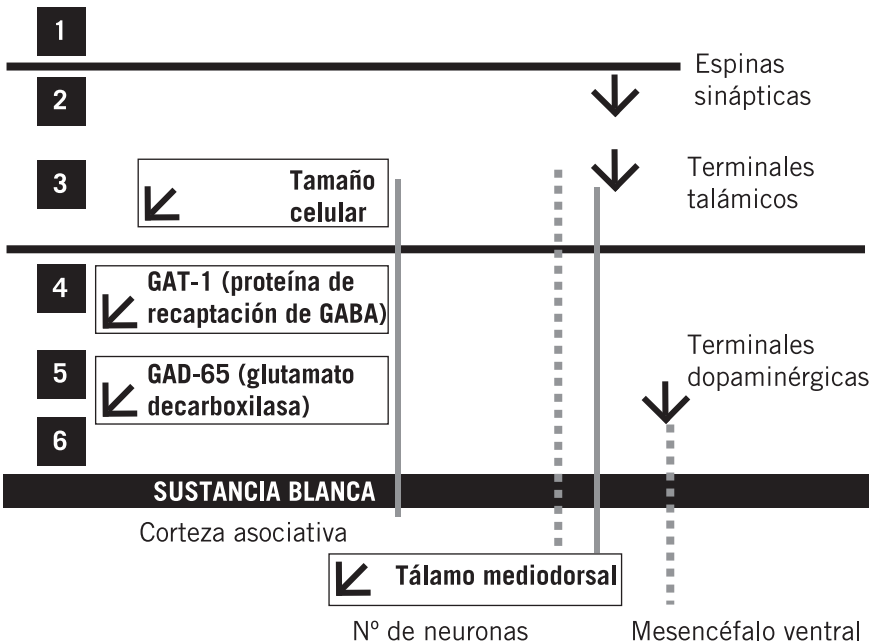
Se heredan 2 copias de COMT, una de cada padre, y cada una de ellas puede tener 2 formas (polimorfismo genético).

La variante mas común es la VAL, que tiene valina y reduce la actividad de la dopamina en la corteza prefrontal. La forma menos común es la MET, metionina, que la aumenta.

En un estudio de 104 parejas de padres de esquizofrénicos, se encontró que la forma VAL de COMT se transmitía a los hijos que desarrollaban esquizofrenia con mayor frecuencia de la que se esperaría encontrar por puro azar: 75 veces para VAL frente a 51 veces para MET.

Entonces el gen COMT VAL es un gen de susceptibilidad para esquizofrenia.

CUADRO 2. Alteraciones sinápticas y celulares en CPF dorso-lateral



El alelo de metionina, COMT MET está asociado a una mejor función de la corteza prefrontal. Esta es una mutación solo presente en los humanos.

En cambio la variante VAL produce menor dopamina cortical, mayores errores en el desempeño de la memoria de trabajo, menor grado de plasticidad cortical, hipofrontalidad y disminución de la proyección de vías mesocorticales.

En la vía mesocortical, por activación de receptores glutamatérgicos, se produce lesión debido a la excitotoxicidad por hipoxia. Este sería un mecanismo epigenético interactuante con la predisposición genética o la vulnerabilidad genética.

Se han hecho otros hallazgos a nivel de los genes, hay un gen relacionado al receptor nuclear 1 (NURRI 1). La mutación de este gen disminuye el número de neuronas dopaminérgicas también en mesencéfalo y de dopamina en el estriado. Ello aumenta la susceptibilidad de las neuronas dopaminérgicas a la toxicidad del MPTP (que es el inhibidor de la cadena respiratoria mitocondrial), mecanismo distinto a la excitotoxicidad, producida o mediada, por agonistas del receptor glutamatérgico AMPA.

También se habla del gen EAAT3 que está en relación con la abundancia de terminales de glutamato y del EAAT2 que se lo vincula con la actividad a nivel de estas terminales.

La cantidad de conexiones de glutamato en el hipocampo predice la funcionalidad de la actividad de las neuronas piramidales en la corteza prefrontal. La conectividad entre la corteza temporal y la corteza prefrontal es relevante en la biología de la esquizofrenia.

Todas estas alteraciones producen síntomas evidenciables de distinto tenor según las edades del paciente. Lo primero que se observa entre el nacimiento y los 8 años, son los llamados precursores neuromotores. Desde la infancia a la adolescencia aparece como dato más manifiesto, la perturbación en la sociabilidad con trastornos en la atención, en la memoria o en la ejecución de tareas. En la adolescencia y la adultez, aparecen los trastornos del pensamiento hasta la manifestación clara de los síntomas psicóticos.

Dentro de estas manifestaciones pre-esquizofrénicas, algunos investigadores, describen anomalías posturales distónicas de las manos, claramente evidenciable antes de los 2 años que persisten hasta los 8 o 9 años. Las mismas consisten en hiperextensión de la muñeca, con cierre forzado y sostenido del puño, disquinesia en dedos y brazo. La mayoría de estas alteraciones son observables en miembro superior izquierdo. Cuando aparecen antes de los 6 a 24 meses, se les da valor patognomónico de futura enfermedad esquizofrénica.

Otros predictores pueden ser pequeñas malformaciones congénitas (huellas dactilares), lo que apoyaría la teoría de fallas en el desarrollo embrionario, muy en boga actualmente, y que también estaría asociada con complicaciones hipóxicas perinatales que son factor de riesgo.

Entonces, la esquizofrenia tendría un fenotipo que está constituido por movimientos anormales en la primera infancia, variable grado de parkinsonismo, hipofrontalidad y psicosis.

Weinberger señaló en 1980 fenotipos intermedios que tienen **rasgos de personalidad de tipo esquizotípico con:**

a) movimientos oculares,
b) déficit cognitivos o neuropsicológicos,
c) respuestas electrofisiológicas alteradas,
d) hallazgos estructurales, funcionales y bioquímicos en el sistema nervioso central.

También hay factores ambientales biológicos que colaboran para que esta enfermedad aparezca en la adolescencia o en la adultez temprana, que son los que le dan este carácter agregado a la enfermedad que hace que lo genético sea condición necesaria, pero no suficiente.

El aumento de porcentaje de enfermedad esquizofrénica se relaciona con

1) Los traumatismos obstétricos que cursan con hipoxia (produce daño concreto sobre todo en tálamo e hipocampo, que son dos de las zonas mas implicadas en esta enfermedad, aparece 4 a 6 veces más en los niños que han tenido trauma obstétrico).,
2) Las infecciones prenatales del segundo trimestre en la madre (citomegalovirus o influenza)
3) Incompatibilidad Rh o de grupo
4) Desnutrición y consumo de sustancias por parte de la madre (sobre todo en el segundo trimestre, que parece ser el trimestre más vulnerable)
5) Exposición a tóxicos perinatales
6) Aislamiento en la infancia
7) Preeclampsia.

Estas situaciones son altamente riesgosas para el bebé, que nace con una gran vulnerabilidad a la enfermedad. Existen otros factores de riesgo como es el estrés, que contribuye para que en algún momento la enfermedad haga eclosión. Los altos niveles de emoción (expresados por familiares) y las situaciones vitales, como mudanzas, cambios de empleo, comienzo o cambio de universidad, servicio militar, migraciones ó situaciones traumáticas en general, aumentan el número de recaídas de estos pacientes.

Existen, entonces, factores genéticos, ambientales pre-, peri- y post-natales, que incrementan la vulnerabilidad de contraer la enfermedad esquizofrénica. A ellos se deben adicionar los factores psicosociales, que en algún momento harán manifiesta la enfermedad. Estos factores intervienen tanto en el inicio, como en la remisión y en la recurrencia de la enfermedad (Cuadro 3).

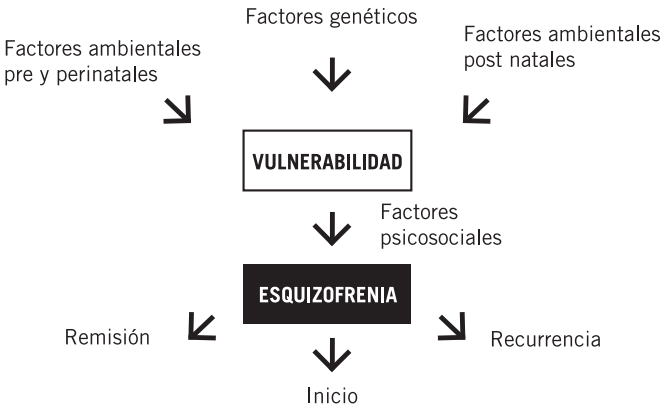
Las zonas cerebrales más comprometidas en la enfermedad esquizofrénica son:
a) todo el lóbulo prefrontal;
b) el cerebro límbico (circunvolución del cuerpo calloso, para-hipocampo, amígdala, área septal, núcleo accumbens, sustancia innominada y
c) el resto del lóbulo temporal.

Es decir, que los factores genéticos, y cualquier otro factor agregado, como alguna toma de medicación o situaciones de estrés de la madre, darían un patrón de conexiones sinápticas anormales en sectores clave para la posterior integración córtico-subcortical y ello llevaría a una funcionalidad anómala.

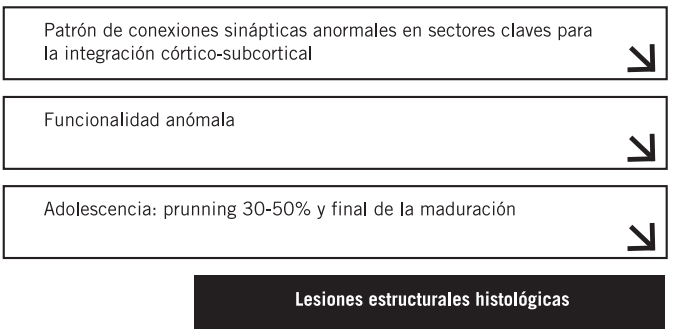
Además en la adolescencia existe una muerte celular programada de neuronas que tenía desde su nacimiento por dos mecanismos: **apoptosis** (se eliminan las neuronas que no se van a usar o tienen alguna falla) y el ***prunning*** (poda), que aparece casi al final de la maduración.

Cuando la maduración cerebral se consolida, todo lo que al principio fue una funcionalidad anómala, lleva a lesiones estructurales histológicas definitivas (Cuadro 4).

CUADRO 3. Vulnerabilidad en la esquizofrenia



CUADRO 4. Maduración cerebral



Hay dos principios generales del desarrollo cerebral: 1) la de la especificidad nerviosa, que predice la forma y las conexiones neuronales (ello tampoco es absoluto, como fue demostrado por Kandel, Novel de Medicina del año 2000) y 2) el de la plasticidad sináptica, que sería una regla que contradice lo anterior o sea la excepción a la misma. Ambas dan cuenta de la fijeza y de la posibilidad de cambios en ambas situaciones: estructura y función del cerebro.

La plasticidad neuronal se establece a nivel morfológico cuando se observan re-arreglos sinápticos, retracción de ciertos procesos gliales. A nivel fisiológico con ciertos fármacos se puede producir potenciación o depresión a largo plazo *(LTP, long potentiation o LTD, long depression)*, o sensibilización o desensibilización de receptores *(up-down regulation)*

A los 16-24 meses los niños normales tienen emergencia de todos los procesos cognitivos frontales. Ello coincide con la aparición del aspecto macrocelular de las neuronas piramidales de la capa III (que puede estar lesionada en los individuos que nacen con la vulnerabilidad de la enfermedad).

Hay una rápida sinaptogénesis y un patrón metabólico regional parecido al adulto. Adicionalmente, se ajusta el número de neuronas a los requerimientos funcionales, lo que se logra por medio de la apoptosis.

En la apoptosis se produce la unión del glutamato al receptor AMPA en forma aguda y a receptores NMDA en forma tardía, con el consecuente aumento de iones intracelulares de calcio y la activación de proteasas intracelulares que producen la excitotoxicidad.

Para algunos autores, la esquizofrenia también podría ser por causa de una apoptosis patológica o aberrante en la placa subcortical de la sustancia blanca. El defecto de la migración neuronal comenzaría avanzado el primer trimestre.

Por otra parte, la gliosis es un proceso que puede empezar tan tempranamente como en la semana 20 de gestación, y es interesante destacar que en ningún cerebro de pacientes esquizofrénicos se han encontrado datos de gliosis,

Lo que aparece es una falla en el desarrollo, son zonas que no se desarrollaron adecuadamente y luego, por algún proceso, se atrofian. Se lo considera como un desarrollo fallido desde su comienzo.

El glutamato es otra sustancia que interviene activamente en la migración de las neuronas. En estos cerebros se ha comprobado que no faltan neuronas, sino que su migración fue inadecuada, están agrupadas en forma anómala o poseen formas diferentes a las que deberían haber desarrollado.

Otros hallazgos hablan de aumento de densidad neuronal, sin pérdida celular, pero con exceso de *prunning* (poda). Todo ello se correlaciona con la plasticidad y el aprendizaje, ya que la poda que se produce en el cerebro del recién nacido es de reacomodación a un futuro tipo de funcionamiento cerebral.

Alrededor de los 5 años es cuando aparece la máxima pérdida de sustancia gris. Luego de esta edad disminuye hasta la adolescencia. Pero si la poda fuera mayor, ¿se alcanzaría el umbral necesario para la expresión de la enfermedad?.

La maduración y el desarrollo cerebral son procesos discontinuos que se cumplen por etapas y a diferentes velocidades. Estas características contribuyen a la conformación de una identidad estructural y funcional que se adquiere de acuerdo a los procesos dinámicos que no están totalmente determinados genéticamen-

te. También influyen las vivencias, es como decir que nuestro cerebro es producto de nuestra experiencia.

En cuanto a la diferencia de tiempos, hay zonas subcorticales que completan su mielinización a los 3 años, y otras, como las comisuras que la completan recién a los 9 años. También hay otras zonas intracorticales, que se necesitan varias décadas para lograr la mielinización absoluta (Cuadro 5).

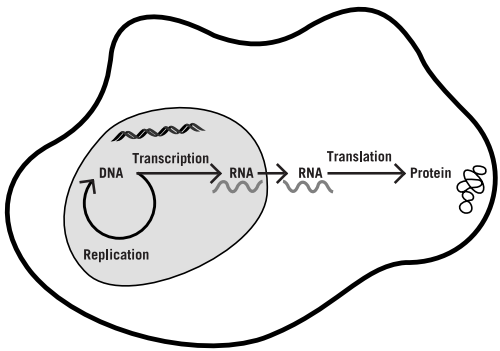
La **primera etapa** programática, en relación con lo genético, despliega la secuencia lineal del ADN. Esta es la parte mas controlada y ocurre dentro del núcleo de la célula. Es aquí donde se desdobla la hélice del ADN, para que el transcripto pueda copiarlo.

La **segunda etapa**, ya no es programática, se produce el plegamiento polipeptídico para formar una estructura terciaria, que adquiere una espacialidad tridimensional. Esta etapa ya no es isomórfica al ADN y está influenciada por el contexto, (el primer contexto es el citosol de la neurona) (Cuadros 6 y 7)

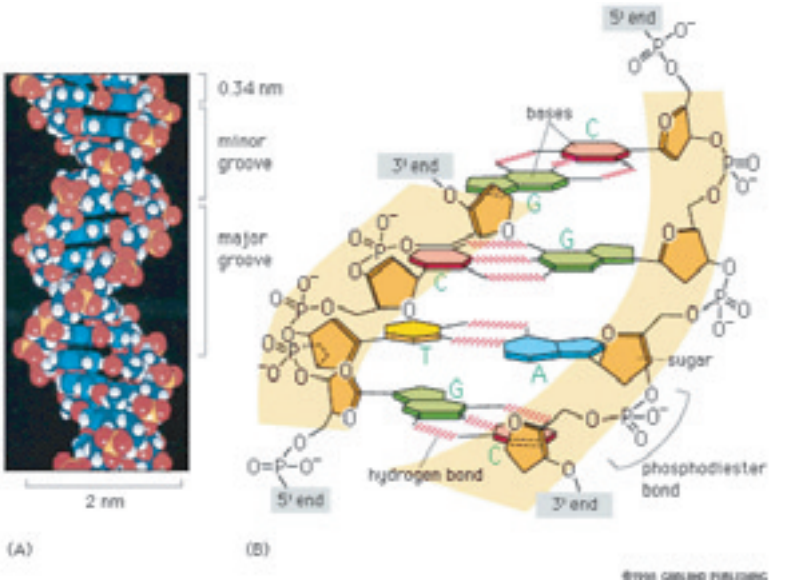
CUADRO 5. Proceso de mielinización

Zonas subcorticales	→	Se completa a los 3 años
Comisuras	→	Se completa a los 9 años
Zonas intracorticales	→	Más lenta en distintas etapas, según las zonas (varias décadas)

CUADRO 6. Programación genética de la esquizofrenia



CUADRO 7. Programación genética de la esquizofrenia II



Los genes modulan el desarrollo, y en general están en el origen mismo de la patología orgánica, pero finalmente será el ambiente a lo largo de la vida lo que modulará la arquitectura de nuestro sistema nervioso central.

El desarrollo cerebral no es solo un mero hecho programático y filogenético, es un fenómeno histórico vivencial. Del desarrollo cerebral dependerá y estará interrelacionado el rendimiento conductual.

Alrededor de las 16-18 semanas, aparecen los receptores muscarínicos que siguen un lento desarrollo hasta el tercer trimestre. En esta etapa la acción de un neurotransmisor puede producir una disminución en la densidad de receptores o un efecto anti-maduracional, que es el efecto inverso al que se produce en la vida post-natal. Aparentemente, la actividad homeostática receptorial se adquiere después el nacimiento. Antes del nacimiento todos estos procesos son absolutamente delicados y vulnerables.

El desarrollo de receptores lleva al desarrollo de una selectividad farmacológica, que dependerá de la habilidad de la proteína del receptor para distinguir estereoisómeros. La adquisición de esta selectividad, es un período muy crítico o sensitivo (adquisición de la selectividad), y depende de la interacción entre el protoreceptor y el neurotransmisor en cuestión.

Maduración y mutabilidad son inversamente proporcionales. De los futuros receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos, noradrenérgicos o colinérgicos dependerán de la interrelación entre el protoreceptor, común a todos ellos, y el

ligando o neurotransmisor durante ese período crítico, es como si en esta etapa se le pusiera el sello de cómo va a seguir siendo en el futuro.

En general, el desarrollo apunta a un desarrollo equilibrado entre los distintos neurotransmisores, esto depende de las relaciones cuantitativas entre ellos. Por ejemplo el aumento de receptores D1 y la disminución de receptores D2 son la base de la disquinesia tardía.

El sistema dopaminérgico es el más tardío y más vulnerable y actúa como factor del crecimiento neuronal. Si el mismo actúa prematuramente por alguna razón, puede tener efectos antitróficos sobre las neuronas colinérgicas, que aparecen primero.

Hay otras cosas importantes, que ocurren en el espacio vincular con la madre y que también modifican el funcionalismo de todas estas áreas (por ejemplo el llanto de los recién nacidos aumenta los niveles de prolactina de la madre).

Se ha descrito que las crías de animales separadas de sus madres tienen:

1) distintos niveles de hormona liberadora de Somatotrofina (STH), sobre todo en área central y accumbens, que son dos de las zonas implicadas en la patología esquizofrénica;
2) aumento de la actividad de dopamina y noradrenalina con alteración del equilibrio con acetilcolina (fundamental para la función integradora córtico-subcortical sobre todo en área innominada;
3) disminución de la función del sistema serotoninérgico con la consecuente disminución de la tolerancia frente a los estímulos.

Todas estas interrelaciones se modifican de acuerdo si existe o no la presencia y cumplimiento de los roles maternos.

La serotonina desempeña un rol funcional como factor trófico de la homeostasis adaptativa del tejido neural. Participa directa e indirectamente en la maduración de la sinaptogénesis, de la neurogénesis y de la apoptosis. Es decir, que tiene una actividad cerebral integradora y estabilizadora del sistema nervioso central. Sus neuronas poseen una gran plasticidad y juega un importante rol en las interfases entre el mundo externo y la organización del sistema nervioso. Sus efectos son mediados indirectamente por la producción astrocitaria de la proteína S-100B y directamente por vía de los receptores 5HT1A , que tienen un papel trófico a nivel del sistema nervioso central. Receptores del neocórtex y fibras eferentes serotoninérgicas originadas en el rafe se proyectan al cerebro medio donde inhiben la liberación de dopamina.

En el cerebro de pacientes esquizofrénicos está aumentada la densidad de receptores 5-HT2 en ganglios basales y disminuida en la corteza prefrontal (sin saber si esto es un cambio adaptativo o primario para la posterior aparición de la enfermedad).

La serotonina también es la responsable de los fenómenos de habituación y sensibilización, que son mecanismos coordinados que dependen del aprendizaje y van modificando la estructura cerebral. En este nivel actúa la comunicación verbal y la no-verbal.

La **habituación** es la disminución de la respuesta por agotamiento progresivo del calcio presináptico.

La **sensibilización** es la mejoría de la respuesta refleja por mayor facilitación presináptica y mayor cantidad de neurotransmisor por aumento del AMPc.

Estos hechos si son prolongados en el período post-natal repercuten en el patrón de conexiones sinápticas futuras. Por eso se piensa a la esquizofrenia como una enfermedad del neurodesarrollo, es decir epigenética (Cuadros 9).

La **primera fase del desarrollo** cerebral es una sub-etapa programática, el neuroblasto inicia la síntesis de los factores básicos de identidad. Hay una segunda sub-etapa no programática donde se determina la forma celular, (esto no está del todo dilucidado aún), empiezan las conexiones dendríticas, la interacción, y el reconocimiento con el medio, es decir donde cada célula se va a ir ubicando dependiendo de las proteínas de membrana que la misma célula tenga al servicio de la migración y de la localización neuronal.

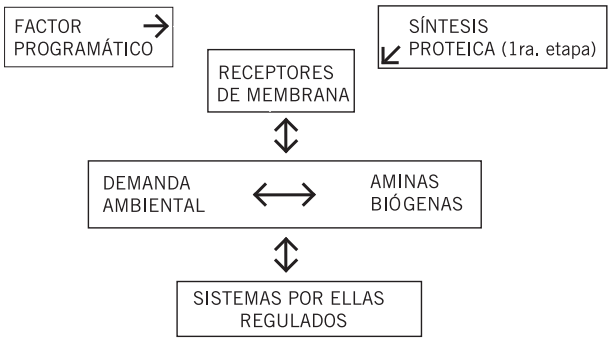
En la **segunda fase** la neurona expresa su identidad por las interacciones que empieza a consolidar con el medio. La formación de sinapsis coincide con los eventos de máxima plasticidad y se determina la ubicación, la característica de las conexiones, la llegada a la neurona blanco y el futuro de la influencia pre y post-sináptica.

Las fallas en esta fase pueden producir alteraciones en la forma neuronal, conexiones anómalas y ubicación errónea, que por poner en marcha mecanismos de desregulación llevan a la muerte celular o a la modificación del patrón de desarrollo.

En la **tercera fase**, si todo va bien, se consolidan las buenas conexiones y el código químico entre neuronas presinápticas y neurona blanco que también está determinado por marcadores moleculares.

Los factores de crecimiento actúan en el mismo trayecto axónico que es empujado por el cono de crecimiento que es donde el glutamato tiene importancia. El cono de crecimiento neuronal va a través de distintas texturas según la adhesividad con el medio.

CUADRO 8. Desarrollo neuroquímico



Las fallas en la tercera etapa producen defectos en la migración, que es una de las teorías que se postuló hace un tiempo: *"...que la esquizofrenia sería el producto de una deficiente migración de neuronas dopaminérgicas que ocurrirían durante el embarazo"*.

Las fallas producirían defectos en la migración pudiendo ser base de futuras malformaciones del cerebro, influyen una cantidad de factores neurotróficos y diferentes estímulos producen efectos químicos de consecuencias tróficas: acá pueden eliminarse las sinappsis y consolidarse las conexiones.

En los pacientes esquizofrénicos tal vez se mantienen patrones primitivos de conexiones, tanto por falla de actividad como de competencia.

Finalmente, en la **cuarta fase**, la neurona queda identificada según la especificidad topográfica y funcional. Por ejemplo la densidad de receptores de membrana en el feto puede ser alterada por el pasaje de medicación trasplacentaria.

Es decir que en el desarrollo neuroquímico tenemos un factor programático que va a la síntesis proteica de distintas proteínas en una primera etapa, la síntesis de proteína constituirá distintos receptores de membrana, estos interactuarán con las aminas biogénicas, y ellas según la demanda ambiental, todo por la interacción de los sistemas que ellas mismas regulan (Cuadro 8)

Algunas de las fallas de estos mecanismos producirían:

1. En el primer trimestre: anomalías físicas menores (que se observan en familiares de pacientes esquizofrénicos;
2. En el segundo trimestre': hipoplasia témporo-medial con dilatación ventricular
3. En el tercer trimestre ensanchamiento de cisuras y surcos, aún post-natales, por alteración de la mielinización y las conexiones sinápticas.

El daño más eficiente sería el que se produciría en el segundo trimestre.

Resumiendo, las causas probables son: el polimorfismo de la COMT, la mutación del factor de trascripción NURRI 1, mecanismos de modulación epigenéticos, pérdida de neuronas de la proyección mesocortical y/o exceso compensatorio de la función dopaminérgica subcortical (que sería lo que se expresa con los llamados síntomas positivos en la enfermedad esquizofrénica).

De lo expuesto, se deduce que la comprensión de la fisiopatología de la esquizofrenia solamente puede interpretarse como una visión conjunta de los niveles implicados: molecular, neurofisiológico, cognitivo, psicológico y sociológico. La regulación de la expresión de los genes es solo una parte de este complejo sistema (solo el 30% de nuestros genes codifican para el cerebro).

Como dijo Jean Paul Sartre *"somos mas que nuestros genes"*. La existencia precede a la esencia. Sigue siendo un reaseguro contra la enfermedad mental una crianza fundamentada en el cariño y el respeto.

Menninger decía que *"lo que se les da a los niños, los niños lo darán a la sociedad"* y alguien agregó que *"lo que se ponga en los primeros años de la vida quedará en ella más allá de la muerte" y como dijo Descartes* "...el todo se une y el final sirve para probar el comienzo..."

CUADRO 9. Fases del desarrollo cerebral

FASE I

Subetapa programática.

El neuroblasto inicia la síntesis de los factores básicos de identidad

Subetapa no programática

Se determina la forma celular (?), conexiones dendríticas y empieza la interacción con el medio. El reconocimiento depende de las proteínas de membrana, al servicio de la migración y localización neuronal.

FASE II

La neurona expresa su identidad por las interacciones (del cuerpo celular y sus prolongaciones) con el medio. La formación de sinapsis coincide con los eventos de máxima plasticidad. Determina: ubicación, característica de sus conexiones, llegada a neurona blanco y futuro de la influencia pre y post-sináptica.

Fallas en esta fase:

Alteraciones en la forma neuronal; conexiones anómalas-ubicación errónea, etc. (ponen en marchamecanismos de disregulación que pueden llevar a la muerte celular y a la modificación del patrón de desarrollo).

FASE III

Se consolidan las "buenas conexiones" y el código químico entre neuronas presinápticas y neuronas blanco (determinado por marcadores moleculares).

Los factores de crecimiento (NGF) actúan en el mismo trayecto axónico, que es empujado por el cono de
crecimiento neuronal a través de distintas texturas,
según la adhesividad con el medio.

Fallas en esta fase:

Defectos en la migración (base de futuras malformaciones en la estructura del cerebro). Influyen factores neurotróficos: NGF, DNF, CNTE. Diferentes estímulos producen efectos químicos de consecuencias tróficas.

También pueden eliminarse

sinapsis y consolidarse conexiones. En los pacientes esquizofrénicos, tal vez, se mantienen patrones primitivos de conexiones, tanto por falla de actividad o
de competencia.

FASE IV

La neurona queda identificada según especificidad topográfica y funcional.

Referencias bibliográficas

Carlsson A: "Antipsychotic drugs, neurotransmitters and schizophrenia", American J Psychiatry, 1978; 135: 164-173.

Carlsson M; Carlsson A: "Schizophrenia: a subcortical neurotransmitter imbalance syndrome?", Schizophrenia Bulletin, 1990; 16: 425-432.

Eurasquin A: "Neurodesarrollo y Esquizofrenia. La paradoja de la teoría dopaminérgica: vino nuevo en odres viejas", Vertex, Rev. Argentina de Psiquiatría, 2002; 13: 189-197.

Friedhoff M: "Prenatal Psychotropic drugs exposure and the development of central dopaminergic and cholinergic transmitter systems", Monograf. Neural Sciences 1983: 91-98.

Furber S; Oppenheim R: "Naturally occurring death in the ciliary ganglion of the chick embryo following removal of preganglionic input: evidence for the role of afferents in ganglion cell survival". The Journal of Neuroscience, 1987; 6: 1816-1832.

Kuhn C; Butler S y cols: "Selective depression of seric growth hormone during maternal deprivation in rat pups", Science 1978: 201:1034-1036.

Miller J; Friedhoff A: "Prenatal neuroleptic exposure alters postnatal striatal cholinergic activity in the rat". Dev. Neurosc. 1986; 8: 111-116.

Miller J; Friedhoff A: "Prenatal neurotransmitter programing of posnatal receptor function. Progress in Brain Research. 1988; 73: 509-522.

Oppenheim R: "Naturally occurring cell death during neural development". TINS Elsevier Science Publishers, 1985; 487-493.

Outes DL: "La mielogenia intracortical de O. Vulpius y T. Kaes", Neuropsiquiatría y Salud Mental, 1980: 2-3: 65-83.

Outes DL; Conesa H: "Flechsig y la mielinización cortical", Neuropsiquiatría y Salud Mental, 1982; 3: 48-60.

Rakic P: "Defects of neuronal migration and the pathogenesis of cortical malformations", Progress in Brain Research, 1988; 73: 15-37.

Stent G: "Strenght and weakness of the genetic approach to the development of the nervous system", Ann. Rev. Neurosch. 1981; 24: 163-194.

Tsykahara N: "Synaptic plasticity in the mammalian central nervous system", Ann. Rev. Neurosch. 1981; 4: 351-379.

Watchel H y cols: "Glutamate: a new target in schizophrenia?", Trends in pharmacological Sciences, 1990; 11: 219-220.

Weinberger DR: "Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia", Archives General Psychiatry, 1987; 44: 660-669.

c9.

Tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar. ¿Existe evidencia clínica suficiente?

Myriam Monczor

El diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento del trastorno bipolar (TB) sigue inequietando, desde hace mucho tiempo a los investigadores y a los clínicos que tratan la enefermedad. Los nuevos conceptos acerca del espectro bipolar, sobre los nuevos anticonvulsivantes (anticíclicos), sobre la deficinición de los tiempos del tratamiento y las investigaciones sobre los mecanismos moleculares que ejercen los fármacos, aportaron amplios conocimientos en un área tan desconocida por muchos años.

Con el término de **"estabilizantes del ánimo"** se engloba al carbonato de litio, diferentes anticonvulsivantes, antisipcóticos atípicos (de segunda generación) y a las nuevas moléculas en investigación que se utilizan en el tratamiento del tratorno bipolar.

En la actualidad es poco habitual que el TB se trate con monoterapia. En general el uso combinado de varios medicamentos se ha convertido en la regla para tratar las distintas etapas de la enfermedad.

Para considerar a un medicamento como **"estabilizador"**, término empleado por un consenso clínico pero no por los organismos de la salud pública, deberían actuar en la siguientes fases de la enfermedad:

1. En la fase aguda, sobre los síntomas maníacos,
2. En la fase aguda, sobre los síntomas depresivos,
3. Como preventivo de los síntomas maníacos,
4. Como preventivo de los síntomas depresivos

La exigencia clínica aún dista de poder ser comprobada por los estudios como "evidencia clínica", de allí que dieferents organismos de la saldu de los EE.UU. los categoriza de acuerdo a la rigurosidad de la investigación realizada:

A) Estudios doble ciego controlados contra placebo ó drogas activas, con diferencias estadística significativas,
B) Estudios abiertos de buen diseño clínico (con seguimiento clínico de los pacientes),
C) Estudios abiertos con suficiente cantidad reportes de casos clínicos.
D) Escasos reportes clínicos de paceintes tratados.

En un estudio reciente sobre la prevalencia e impacto del TB en la comunidad, en dónde se utilizó el Cuestionario para Trastornos de Ánimo, se observó una prevalencia similar a las publicadas hasta el momento de 0.8 a 1.6% para el trastorno bipolar de tipo I, porcentaje que se incrementa al 3.4% cuando se considera el espectro bipolar (inclisión de "bipolaridad de tipo leve"). La morbilidad fue similar para ambos géneros y la edad de inicio fue 18 a 24 años, que coincide con lo descripto por Kraepelin, en 1921, con una intensidad sintomática mayor entre los 25 y 34 años.

El 80% de los pacientes diagnosticados como bipolares habían sido diagnosticados con anterioridad como depresión unipolar u otros trastornos (cuadro 1).

Se consideró al Cuestionario para Trastornos del Animo como un instrumento eficaz para el screening en la comunidad.

Variables del curso del Trastorno Bipolar

En un estudio con 258 pacientes con TB con un año de seguimiento clínico, se observó que son predictores de severidad del curso:

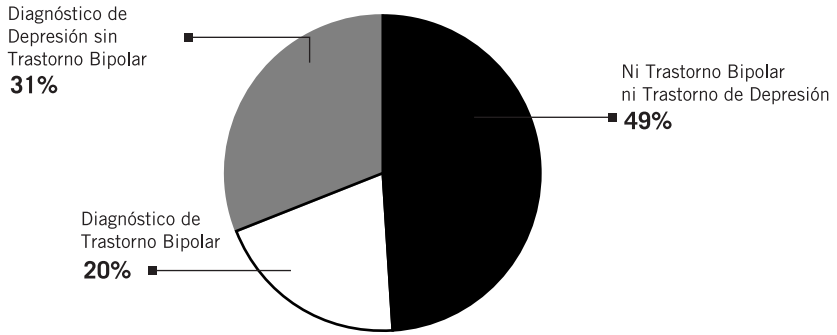
1. comienzo temprano del trastorno,
2. historia personal o familiar de abuso de sustancias,
3. historia de 10 o más depresiones,
4. abuso infantil,
5. ciclado rápido,
6. pobre funcionamiento laboral.

Se concluyó que la mayoría de los pacientes con TB tienen recurrencias, síntomas residuales (a pesar del tratamiento especializado), 2/3 de los pacientes presentan ciclos rápidos y que la manía se observa 3 veces más frecuentemente que la depresión

En la medida que avanza la edad, se modifica la frecuencia de los diferentes tipos de episodios. Así, en los grupos etarios más jóvenes son más frecuentes los episodios mixtos. Los brotes maníacos, hipomaníacos y depresivos tienen una frecuencia similar; en tanto que en los pacientes con edades mayores, los episodios depresivos se hacen cada vez más frecuentes y pueden ser el único tipo de ciclado.

En el trsatorno bipolar, una variable importante del curso de la enfermedad es la comorbilidad, ya que se presenta muy frecuentemente (alrededor del 60%, según diferentes estadísticas), siendo las mas comunes:

CUADRO 1. Prevalencia poblacional del Trastorno Bipolar diagnosticado por el Cuestionario para trastornos del ánimo



(80% de los pacientes con screening positivo no diagnosticados, Hirschelfd, 42)

1. abuso de sustancias: drogas y alcohol,
2. los trastornos por ansiedad con mayor incidencia para el trastorno por pánico y la ansiedad social.

El TB y el pánico tienen implicancias genéticas comunes a nivel de la alteración del transportador de serotonina y de la enzima catecol-O-metil-transferasa (COMT) (76).

Los pacientes con trastorno bipolar tienen mayor mortalidad por cáncer, enfermedad cardiovascular y y por la consumación de la actuación suicida.

Alteraciones estructurales en el Trastorno Bipolar

Las alteraciones estructurales del TB que pueden observarse tempranamente son las siguientes:

A) agrandamiento ventricular,
B) disminución del volumen de corteza prefrontal,
C) corteza orbitaria y subgenual,
D) disminución del volumen del hipocampo,
E) alteración del volumen de amígdala, caudado y putamen que suele estar aumentado.

Las neuroimágenes funcionales muestran hipoflujo en las mismas zonas, que progresan, generalizándose con las evolución. Lo precoz de las alteraciones, deja abierto los interrogantes con su relación con lo genético y sobre en que momento las lesiones se hacen progresivas. Por otro lado, existiría una diferencia estructural con los trastornos unipolares en donde las alteraciones aparecen de más tardíamente.

Tratamiento a largo plazo del Trastorno Bipolar

Los parámetros sobre la duración del tratamiento del TB no están en la actualidad bien definidos, aunque se considera que es por tiempos prolongados.

Los consensos de expertos definieron algunos criterios y recomiendan el tiempo de duración según riesgos/beneficios.

Para la Asociación de Psiquiatría Americana el criterio es el de mantenimiento de por vida luego de 2 episodios de manía ó 1 episodio severo de manía ó luego de 3 episodios de hipomanía ó de un switch luego del uso de antidepresivos.

El algoritmo de la Universidad de Texas agrega el criterio de 1 episodio de manía con historia familiar a la menor dosis útil

El grupo canadiense sostiene que debe hacerse la profilaxis en forma indefinida con episodios recurrentes ó severos ó en presencia de historia familiar. Solamente en el caso en que exista un episodio moderado se puede retirar la medicación y monitorear al paciente en forma anual.

El tratamiento a largo plazo del TB puede desarrollarse en los siguientes diferentes niveles:

1. nivel neurobiológico: genes, mecanismos de transcripción, cambios moleculares, neuroplasticidad y resiliencia neuronal;
2. nivel químico: cambios iónicos y de la neurotransmisión;
3. nivel clínico: tipo de trastorno, tipo de episodio, tipo de ciclado, comorbilidades;
4. nivel terapéutico: agudo, profiláctico, de las comorbilidades, de los efectos secundarios y de adherencia al tratamiento.

Carbonato de Litio

El litio se utiliza desde hace más de 30 años y es el prototipo de los estabilizantes del ánimo. Diferentes estudios doble ciego comparados con placebo, dónde se utilizaron criterios heterogéneos y el número de discontinuaciones fue importante, fueron criticados por varios autores.

Sin embargo en un reciente estudio se observaron 4.1 menos recurrencias con litio que con placebo. La eficacia del litio en estudios comparativos doble ciego demostraron mayor eficacia del litio en comparación con:

a) Flupentixol,
b) Valproato de sodio: mostró una eficacia levemente menor para el litio con mayor número de discontinuaciones, en tanto otro mostró una eficacia similar con ventajas del divalproato en depresión.
c) Carbamazepina Vs. Lamotrigina, (ventajas para el litio en manía, y para lamotrigina en depresión.

Sin embargo estudios de seguimiento mostraron resultados menos contundentes en el largo plazo. Se realizaron en 1995, una revisión de estudios con litio y cuestionaron su eficacia del 70%, debido a que los pacientes con placebo habían discontinuado el tratamiento anterior, por criterios clínicos no uniformes (no

eran estudios doble ciego, existían una mejor contención social, etc)

Baldessarini y Tondo en el año 2000 publicaron otra revisión de investiagaciones realizadas desde 1970 que incluyeron 360 pacientes bipolares tratados con litio en monoterapia. Observaron que el litio tenía una respuesta favorable del 50% que se mantuvo a largo plazo. Concluyeron, entonces, que el litio es el único estabilizante del ánimo con tan fuerte evidencia de eficacia a largo plazo.

Los predictores de respuesta favorable al litio son:
1. manía,
2. comienzo maníaco de la enfermedad,
3. escasos episodios previos,
4. ausencia de ciclado rápido,
5. ausencia de episodios mixtos,
6. ausencia de abuso de sustancias,
7. ausencia de comorbilidades y
8. ausencia de psicosis.

Una propiedad del litio fundamental para este tipo de población, es el "efecto antisuicidio". Se ha observado en diferentes estudios una reducción significativa de los intentos y actos suicidas. En pacientes con falta de adherencia al tratamiento con litio, el riesgo de suicidio aumenta.

Puede suceder que en el curso del tratamiento se produzca resistencia. Uno de cada 8 pacientes tratados exitosamente con litio durante 5 años, tendrá falta de respuesta tardía asociada al curso natural de la enfermedad o al avance de la edad que modifica las variables. Los mismos autores observaron un 40% de discontinuación del tratamiento, pero sólo una minoría por ineficacia. El 50% de los pacientes con litemias bajas (0.4-0.6 meq/l) presentan síntomas subsindrómicos y están expuestos a las recaídas.

La discontinuación abrupta del litio puede traer o no resistencia posterior. Cuestiones aún sin responder son la reversibilidad de la resistencia y la posibilidad de que el tiempo de tratamiento prolongado pueda predecir la menor resistencia posterior.

Ácido Valproico - Divalproato de Sodio

El divalproato se considera de primera línea para el tratamiento a largo plazo del TB. En los últimos años se observó una eficacia similar al litio. Otros autores observaron especial eficacia en pacientes con ciclos rápidos tanto en manía como en depresión.

En pacientes con ciclotimia o trastorno bipolar II puede ser eficaz a bajas dosis. Pacientes con previa resistencia en profilaxis al tratamiento con litio, carbamazepina o la asociación de litio y carbamazepina respondieron a la asociación de divalproato el 84%, 69% y 84% respectivamente.

Los predictores de respuesta favorable al divalproato son:
1. manía,
2. episodios mixtos,

3. ciclado rápido y
4. abuso de sustancias.

En un estudio doble ciego, randomizado, a 1 año, con 372 pacientes con manía se encontró una eficacia del divalproato superior al litio significativa básicamente en la fase depresiva con un número de discontinuaciones por intolerancia mayor en pacientes con litio.

Si bien hay consenso de que el divalproato es más eficaz en la fase maníaca, hay otros estudios que muestran eficacia en depresión. En cambio, Calabrese y colaboradores observaron una eficacia significativa en fase maníaca y en episodios mixtos, pero no en depresión.

El divalproato tiene mayor eficacia con mayor adherencia al tratamiento que el litio, con tasas de discontinuación significativamente diferentes: de 11.5% para el divalproato y de 22.7% para el litio.

La asociación de litio y divalproato es altamente eficaz, los efectos secundarios de la asociación son frecuentes, siendo los más frecuentes los neurotóxicos.

Carbamazepina

Una revisión de 14 estudios con carbamazepina demostró evidencia de eficacia en profilaxis. Las primeras comparaciones que se hicieron de carbamazepina con litio, mostraron una eficacia similar. Estudios randomizados posteriores reportaron igual eficacia que litio en manía.

Una particularidad de la respuesta clínica a la carbamazepina es que un subgrupo de pacientes presenta buena respuesta en profilaxis con monoterapia, en tanto que otro subgrupo responde a la combinación con litio. De la misma manera hay un subgrupo de pacientes con depresión bipolar que responde positivamente.

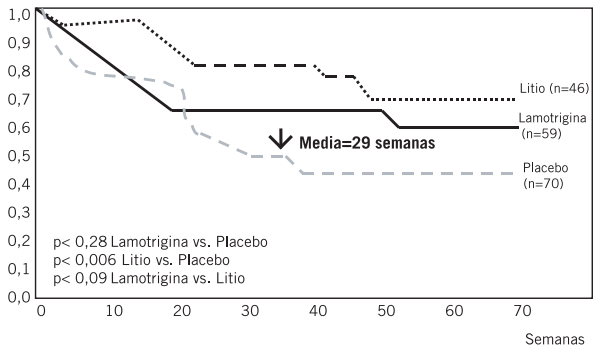
En un estudio de Greil y col. a 2.5 años con 114 pacientes bipolares I se observó significativamente mayor eficacia del litio que de la carbamazepina.

Lamotrigina

Hay varios estudios controlados con lamotrigina para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar. En el primero de ellos se observó una eficacia significativa en pacientes con depresión bipolar, con 50 y 200 mg/d a 7 semanas. El resultado fue positivo para ambas dosis. En otro estudio se demostró eficacia (41%), versus placebo (26%), en profilaxis de la recaída en pacientes cicladores rápidos a 6 meses.

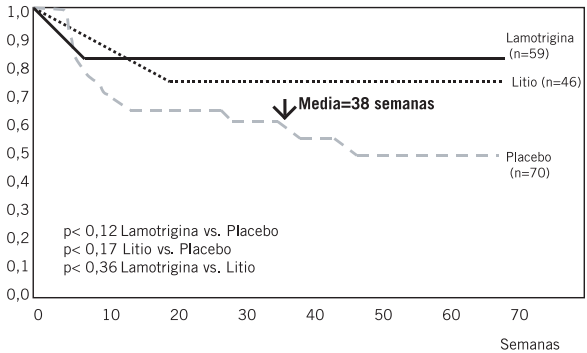
En profilaxis, lamotrigina fue superior a placebo y a gabapentin. En estudios abiertos se constató una mejoría del ánimo en el 70% de los casos en monoterapia o asociación en pacientes en diferentes fases del trastorno (12, 30, 29), aún eficacia en pacientes resistentes con manía, hipomanía, depresión o mixtos. (14, 50, 85). En un estudio controlado versus litio y placebo con 175 pacientes bipolares I a 18 meses, se concluyó que la lamotrigina es más eficaz en profilaxis de episodios de depresión, mientras que el litio es más eficaz en la profilaxis de la manía e hipomanía (cuadros 2 y 3).

CUADRO 2. Lamotrigina vs. Litio vs. Placebo: 175 pacientes con Trastorno Bipolar I, tratados durante 18 meses. Episodios maníacos



(Bowden, 8)

CUADRO 3. Lamotrigina vs. Litio vs. Placebo: 175 pacientes con Trastorno Bipolar I, tratados durante 18 meses. Episodios depresivos



(Bowden, 8)

Gabapentin

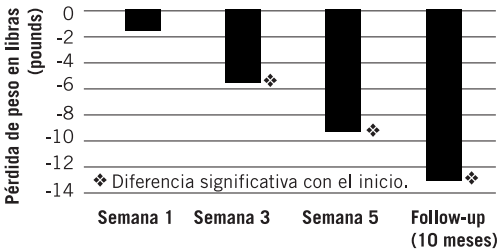
Las revisiones efectuadas con gabapentin, con más de 40 estudios en 600 pacientes concluyeron que puede ser de utilidad en combinación en pacientes resistentes o con comorbilidades básicamente con trastornos por ansiedad.

Topiramato

Aún no existen estudios controlados con topiramato, en el tratamiento de mantenimiento a largo plazo. En un estudio abierto en 58 pacientes con ciclado rápido resistente se encontró una eficacia del 50% cuando se lo administra en forma asociada. También mostró eficacia en el trastorno esquizoafectivo.

En un estudio preliminar de 8 semanas de duración en 36 pacientes el topira-

CUADRO 4. Pérdida de peso durante el tratamiento con Topiramato



Definición del sobrepeso de acuerdo al Índice de Masa Corporal (BMI: kg/m2), WHO, 1997

Subpeso	< 18,5
Normal	18,5 - 24,9
Sobrepeso	25,0 - 29,9
Obesidad I	30,0 - 34,9
Obesidad II	35,0 - 39,9
Obesidad III	> 40

(Chengappa)

CUADRO 5. Evidencia clínica de los nuevos estabilizadores del ánimo

Lamotrigina: intensa eficacia en depresión, ciclos rápidos y profilaxis.
Topiramato: en estudios abiertos eficacia en manía y manía resistente.
Oxcarbazepina: parece tener eficacia en manía.
Gabapentin: estudios controlados no avalan la eficacia como monoterapia.
Tiagabina y Zonisamida: falta evidencia.

(Evins)

mato versus bupropion asociado a litio o divalproato en depresión bipolar se observó que ambos mejoraban la depresión. El topiramato produjo mayor pérdida de peso y tuvo mejor tolerancia (cuadro 4).

El cuadro 5 muestra un resumen de las evidencias actuales de los nuevos anticonvulsivantes.

Antidepresivos

Al considerar indicar un antidepresivo a un paciente bipolar se plantea una disyuntiva complicada: por un lado los antidepresivos tienen una eficacia comprobada en la depresión, en la prevención de del suicidio y de nuevos episodios depresivos. Por otro lado pueden producir switchs hipomaníacos o maníacos, e inducir aceleración de los ciclos.

Se considera desde hace unos años que la utilización de antidepresivos en bipolares no debe extenderse por un tiempo más de 6 meses, lo que en la clínica a veces es sumamente dificultoso.

Estudios anteriores mostraban 30% al 60% de inducción de manía sin combinación del antidepresivo con un estabilizante y que el litio reduce el switch maníaco: pacientes con litio tuvieron 15% de switchs versus 44% sin litio..

Recientes publicaciones aportan nuevos datos, en que se consideró un 35% de producción de switchs maníacos en pacientes tratados con antidepresivos y un 26% de aceleración de ciclos. En total un 61% de eventos indeseables.

Se realizó el seguimiento a un año de pacientes en tratamiento o no con antidepresivos luego del episodio agudo, y se observó que el 70% de los pacientes que habían discontinuado el antidepresivo presentaron recurrencias y acortamiento del período interepisódico. Los pacientes que continuaron con tratamiento antidepresivo tuvieron 35% de recurrencias. El riesgo de manía no se incrementó significativamente con la continuación del tratamiento.

En una revisión de estudios donde se utilizaron antidepresivos en el trastorno bipolar, Ghaemi y colaboradores, observaron la incidencia de switch y aceleración de ciclos según el antidepresivo, y la prevención que ejercen los estabilizantes del ánimo (cuadro 6).

Antipsicóticos

Los antipsicóticos se utilizan desde siempre en el trastorno bipolar como antimaníacos. Hace unos años se concluyó que la utilización a largo plazo de los antipsicóticos típicos puede inducir o profundizar episodios depresivos, por lo que se los utiliza para el momento agudo en el que tienen una alta eficacia. Además, los pacientes bipolares presentan con mayor frecuencia efectos extrapiramidales que pacientes esquizofrénicos.

Los antipsicóticos atípicos son un recurso interesante para el tratamiento de mantenimiento. Se ha descripto que pueden ser profilácticos para el manejo de síntomas que no responden a estabilizantes convencionales en monoterapia o en asociación, con un perfil de efectos adversos más benigno que los típicos (cuadro 7).

Benzodizepinas de alta potencia (Clonazepan)

Sachs y colaboradores estudiaron en los ’90 al clonazepam en el largo plazo y concluyeron que es útil en pacientes con comorbilidad con ansiedad, asociado a estabilizantes o como potenciador de antipsicóticos, ya que en este caso permite utilizar dosis menores con disminución de la posibilidad de efectos adversos.No hay estudios controlados suficientes que avalen las terapias combinadas farmacológicas, pero en la clínica generalmente se necesita más de un fármaco para el tratamiento de pacientes bipolares.

Lo ideal es la monoterapia, por los efectos adversos que aparecen o se potencian con las combinaciones y las interacciones medicamentosas. Los efectos complementarios y sinérgicos pueden ser beneficiosos cuando es necesario controlar diferentes síntomas, no hay respuesta con la monoterapia, existe una respuesta parcial o no es posible aumentar las dosis por la aparición de efectos secundarios.

CUADRO 6. Revisión del uso de antidepresivos en el trastorno bipolar

Switch por droga:	Aceleración de ciclos:
- Tricíclicos = IMAO: 30-60%	- Tricíclicos = IRSS: 25-50%
- IRSS, bupropion, venlafaxina: 20%	- ¿Estabilizantes protegen del switch?
- Estabilizantes protegen del switch	

(Ghaemi)

CUADRO 7. Eficacia de los antipsicóticos atípicos en el Trastorno Bipolar

CLOZAPINA
- Suppes (89): estudio controlado, n: 38, 1 año, tr. bipolar resistente o esquizoafectivo
- Ciapparelli (18): n: 101 a 4 años, tr. bipolar, esquizoafectivo

Clozapina + estabilizante fue superior al estabilizante en monoterapia

Risperidona
- Vieta (99): estudio abierto, n: 541, 6 meses en tr. bipolar
  estudio abierto, n: 35 pacientes, 1 año,
  Risperidona 1.4 mg/d + Topiramato 250 mg/d.

Mayor eficacia con risperidona o de la combinación.

Olanzapina
- Tohen (91): estudio doble ciego randomizado 6 semanas, n: 344:
  Olanzapina vs Placebo asociada a Litio o Divalproato
- Sanger (81): estudio abierto, 49 semanas, manía, n: 113
- Tohen (92): estudio abierto Olanzapina vs. Divalproato, 47 semanas, manía
- Tohen (93): estudio doble ciego en depresión bipolar a 8 semanas, n: 733:
  Olanzapina + Fluoxetina

Mayor eficacia con olanzapina

En el cuadro 8 se observan las diferencias de la evidencia que existen en la actualidad para los diferentes estabilizadores del ánimo, según Sachs9).

Las psicoterapias ocupan un lugar fundamental en el tratamiento a largo plazo del TB. Estudios con terapia cognitivo - conductual y psicoeducación, con tratamiento familiar y con terapia interpersonal muestran que las psicoterapias mejoran la adherencia al tratamiento y disminuyen la frecuencia de las recurrencias tanto maníacas como depresivas. Brevemente, los objetivos generales son el monitoreo del estado de ánimo, la adaptación a los cambios en el ánimo y en la realidad cotidiana, mejorar la contención familiar y social y optimizar la adherencia al tratamiento farmacológico. Dada la heterogeneidad del trastorno y sus comorbilidades, y la necesidad de exclusión de pacientes "no prototípicos" para investigación es complicada la realización de estudios controlados.

Se debe seguir avanzando en los conocimientos: los nuevos mecanismos de acción, los nuevos fármacos, la optimización de la monoterapia o la farmacoterapia combinada, definir la duración del tiempo de mantenimiento de acuerdo a la diferentes variables y avanzar en la profilaxis de la depresión bipolar que suele por el momento ser dificultosa.

CUADRO 8. Estabilizadores del ánimo en el trastorno bipolar. Diferencias en las categorías de evidencia clínica

	Con episodios maníacos o mixtos	Para la profilaxis	Con episodios depresivos
Litio	A+	A+	A
Divalproato	A+	A-	D
Carbamazepina	A	B-	D
Lamotrigina	F	A+	A
Gabapentin	F	E	D
Topiramato	D	E	D
Aripiprazole	A	E	E
Haloperidol	A	E	E
Olanzapina	A+	E	A
Risperidona	A	E	D
Quetiapina	A	E	E
Ziprasidona	A	E	E
Omega-3	E	D	E

CATEGORÍAS DE EVIDENCIA

Categoría A	Categoría B	Categoría C	Categoría D
Estudios doble ciego controlados Vs. Placebo, mínimo 80% de diferencia estadística	Estudios abiertos con gran cantidad de pacientes, sin comparación con placebo	Estudios no controlados con numerosos reportes de casos clínicos	Escaso número de pacientes con reportes de casos clínicos

(Sachs)

Referencias biblográficas

Ahlfors UG, Baastrup PC, Dencker SJ: "Flupenthixol decanoate in recurrent manic-depressive illness: a comparison with lithium", Acta Psychiatry Scand 1981; 64: 226-237

Altshuler LL, Post RM, Leverich GS y cols: "Antidepressant induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited", American J Psychiatry 1995; 152 (8): 1130-1138.

Altshuler L, Kiriakos L, Calcagno J y cols: "The impact of antidepressant discontinuation versus antidepressant continuation on 1 year risk for relapse of bipolar depression: a restrospective chart review", J Clin Psychiatry 2001; 62 (8): 612-616.

Baastrup PC, Poulsen JC, Schou M y cols: "Prophylactic lithium: double-blind discontinuation in manic-depressive and recurrent-depressive disorders", Lancet 1970; 2: 326-330.

Baldessarini RJ, Tondo L: "Does lithium treatment still work?", Archives Gen Psychiatry 2000; 57: 187-190.

Bowden CL, Brugger AM, Swann AC y cols: "Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treat-

ment of mania. The Depakote Mania Study Group", JAMA 1994; 271 (12): 918-924.

Bowden CL, Calabrese JR, Mc Elroy SL y cols: "A randomized, placebo controlled 12 month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder", Archives Gen Psychiatry 2000; 57 (5): 481-489.

Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G y cols: "A placebo controlled 18 month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hippomanic patients with bipolar I disorder", Archives Gen Psychiatry 2003; 60 (4): 392-400.

Calabrese JR, Delucchi GA: "Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid cycling bipolar disorder", American J Psychiatry 1990; 147 (4): 431-434.

Calabrese JR, Marcovitz PJ, Kimmel SE y cols: "Spectrum of efficacy of valproate in 78 rapid cycling bipolar patients", J Clin Psychopharmacol 1992; 12 (suppl 1): 53S-56S.

Calabrese JR, Woyshville MJ, Kimmel SE y cols: "Predictors of valproate response in bipolar rapid cycling", J Clin Psychopharmacol 1993; 13(4): 280-283.

Calabrese JR, Woyshville MJ, Rapoport RT: "Clinical efficacy of valproate; en Anticonvulsants in Mood Disorders", Ed Joffe, Calabrese; New York, Marcel Dekker, 1994; 131-146.

Calabrese JR:, Bowden CL, Rhodes LJ y cols: "Lamotrigine in treatment refractory bipolar disorder", Simposium, 151 APA Meeting; New York, 1996.

Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS y cols: "Double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression", J Clin Psychiatry 1999; 60: 79-88.

Calabrese JR, Bowden CL, Mc Elroy y cols: "Spectrum of activity of lamotrigine in treatment resistant manic depressive illness", J Clin Psychopharmacol 1997; 17: 185-189.

Calabrese JR, Suppes T, Bowden y cols: "A double blind placebo controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid cycling bipolar disorder", J Clin Psychiatry 2000; 61(2): 841-850.

Calabrese JR y cols: "Lamotrigine demonstrates long term mood stabilization in manic patients", 153 APA Meeting, New Orleans, 2001.

Carta MC, Hardoy MG, Hardoy MJ y cols: "The clinical use of gabapentin in bipolar spectrum disorders", Review; J Affect Disord. 2003; 75 (1): 83-91.

Ciapparelli A, Dell'Osso L, Bandettini di Poggio A: "Clozapine in treatment resistant patients with schizophrenia, schizzoaffective disorder, or psychotic bipolar disorder: a naturalistic 48 month follow up study", J Clin Psychiatry 2003; 64 (4): 451-458.

Coryell W, Winokur G, Solomon Dy cols: "Lithium and recurrence in a long-term follow-up of bipolar affective disorder", Psychol Med 1997; 27: 281-289.

Coryell W, Solomon D, Leon AC y cols: "Lithium discontinuation and subsequent effectiveness", American J Psychiatry 1998; 155: 895-898.

Chengappa KN, Rathore D, Levine J y cols: "Topiramate as add-on treatment for patients with bipolar mania", Bipolar Disord 1999; 1: 42-53.

Craighead WE, Miklowitz DJ: "Psychosocial interventions for bipolar disorder", J Clin Psychiatry 2000; 61 (Suppl 13): 58-64.

Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER y cols: "Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder", J Clin Psychiatry 1997; 58: 470-478.

Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Bryan AL y cols: "Valproate prophylaxis in a prospective clinical trial of refractory bipolar disorder", American J Psychiatry 1997; 154: 1456-1458.

Emrich HM, Dose M, Von Zerssen D: "The use of sodium valproate, carbamazepine and oxcarbazepine in patients with affective disorders", J Affect Disord 1985; 8: 243-250.

Esparon J, Kolloori J, Naylor GJ y cols: "Comparison of the prophylactic action of flupenthixol with placebo in lithium treated manic-depressive patients", British J Psychiatry 1986; 148: 723-725.

Evins AE: "Efficay of newer anticonvulsant medications in bipolar spectrum mood disorders", J Clin Psychiatry 2003; 64 (suppl 8): 9-14.

Faedda GL, Tondo L, Baldessarini RJ y cols: "Outcome after rapid vs gradual discontinuation of lithium treatment in bipolar disorders", Archives Gen Psychiatry 1993; 50: 448-456.

Fatemi SH, Rapoport DJ, Calabrese JR y cols: "Lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder", J Clin Psychiatry. 1997; 58 (12): 522-527.

Fogelson DL, Sternach H: "Lamotrigine treatment of refractory bipolar disorder", J Clin Psychiatry 1997; 58 (6): 271-273.

Frank E, Hlastala S, Ritenour A y cols: "Inducing lifestyle regularity in recovering bipolar disorder patients: results from the maintenance therapies in bipolar disorder protocol", Biol Psychiatry 1997; 41(12): 1165-1173.

Frye MA, Ketter TA, Kimbell TA y cols: "A placebo controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders", J Clin Psychopharmacol 200; (6): 607-614.

Ghaemi SN, Hsu DJ, Soldani F y cols: "Antidepressants in bipolar disorder: the case for caution", Bipolar Disord. 2003; 5 (6): 421-433.

Gitlin MJ, Cochran SD, Jamison KR: "Maintenance lithium treatment: side effects and compliance", J Clin Psychiatry 1989; 50: 127-131.

Goodwin FK, Murphy DL, Bunney WE Jr: "Lithium carbonate treatment in depression and mania: a longitudinal double-blind study", Archives Gen Psychiatry 1969; 21: 486-496.

Goodwin GM: "Recurrence of mania after lithium withdrawal. Implications for the use of lithium in the treatment of bipolar affective disorder", British J Psychiatry 1994; 164 (2): 149-152.

Greil W, Ludwing-Mayerhofer W, Erazo N y cols: "Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders: a randomized study", J Affect Disord 1997; 43: 151-161.

Greil W, Kleindienst N, Erazo N y cols: "Differential response to lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder", J Clin Psychopharmacol 1998; 18 (6): 455-460.

Harrow M, Goldberg JF, Grossman LS y cols: "Outcome in manic disorders: a naturalistic follow-up study", Archives Gen Psychiatry 1990; 47: 665-671.

Henry C, Sorbara F, Lacoste J y cols: "Antidepressant-induced mania in bipolar patients: identification of risk factors", J Clin Psychiatry 2001; 62 (4): 249-255.

Hirschfeld RM, Allen MH, Mc Evoy y cols: "Safety and tolerability of oral loading divalproex sodium in acutely manic bipolar patients", J Clin Psychiatry 1999; 60 (12): 815-818.

Hischfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM y cols: "Screening for bipolar disorder in the community", J Clin Psychiatry 2003: 64 (1): 53-59.

Hirschfeld RM: "The efficacy of atypical antipsychotics in bipolar disorders", J Clin Psychiatry 2003; 64 (suppl 8): 15-21.

Jacobsen FM: "Low-dose valproate: a new treatment for cyclothymia, mild rapid cycling disorders, and premenstrual syndrome", J Clin Psychiatry 1993; 54 (6): 229-234.

Keck PE, Mendlwicz J, Calabrese JR y cols: "A review of randomized, controlled clinical trials in acute mania", J Affect Disord. 2000; 59 (Suppl 1): S31-S37.

Keller MB, Lavori PW, Kane JM y cols: "Subsyndromal symptoms in bipolar disorder: a comparison of standard and low serum levels of lithium", Archives Gen Psychiatry 1992; 49: 371-376.

Kishimoto A: "The treatment of affective disorder with carbamazepine: prophylactic synergism of lithium and carbamazepine combination", Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1999; 216 (4): 483-493.

Kramlinger KG, Post RM: "Adding lithium carbonate to carbamazepine: antimanic efficacy in treatment-resistant mania", Acta Psychiatr Scand. 1989; 79 (4): 378-385.

Lambert PA, Venaud D: "Etude comparative du valpromide vs lithium dans las prophylaxie des troubles thymiques", Nervure 92; 1-9.

Labbate LA, Rubey RN: "Lamotrigine for treatment-refractory bipolar disorder", American J Psychiatry 1997; 154 (9): 1317.

Maj M, Pirozzi R, Kemali D: "Long-term outcome of lithium prophylaxis in patients initially classified as complete responders", Psychopharmacology 1989; 98: 535-538.

Maj M, Pirozzi R, Magliano L: "Nonresponse to reinstituted lithium prophylaxis in previously responsive bipolar patients: prevalence and predictors", American J Psychiatry 1995; 152: 1810-1811.

Maj M, Pirozzi R, Magliano L y cols: "Late non-response to lithium prophylaxis in bipolar patients: prevalence and predictors", J Affect Disord 1998; 39: 39-42.

Maj M, Pirozzi R, Magliano L y cols: "Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: a 5-year prospective study of 402 patients at a lithium clinic", American J Psychiatry 1998; 155: 30-35.

Marcotte D: "Use of topiramate, a new anti-epileptic as a mood stabilizer", J Affect Disord. 1998; 50 (2-3): 245-51.

Marker HR, Mander AJ: "Efficay of lithium prophylaxis in clinical practise", British J Psychiatry 1989; 155: 496-500.

Mc Elroy SL, Altshuler LL, Suppes T y cols: "Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder", American J Psychiatry 2001; 158 (3): 420-426.

Mc Elroy SL, Keck PE, Pope HG y cols: "Valproate in the treatment of rapid cycling bipolar disorder", J Clin Psychopharmacol 1988; 8: 275-279.

Mc Elroy SL, Keck PE, Pope HG y cols: "Valproate in the treatment of bipolar disorder; literature review and clinical guidelines", J Clin Psycopharmacol 1992, 12: 42S-52S.

Mc Elroy SL, Suppes T, Keck PE y cols: "Open label adjunctive topiramate in the treatment of bipolar disorders", Biol Psychiatry 2000; 47 (12): 1025-1033.

McIntyre R, Mancini D, Mc Cann y cols: "Randomised, single blind comparison of topiramate and bupropion as add-on therapy in bipolar depression", Bipolar Disord 2001; 3 (suppl 1: 47).

Melia PI: "Prophylactic lithium: a double-blind trial in recurrent affective disorders", British J Psychiatry 1970; 116: 621-624.

Miklowitz DJ, Goldstein MJ, Nuechterlein KH y cols: "Family factors and the course of bipolar affective disorder", Archives Gen Psychiatry 1988; 45: 225-231.

Moncrieff J: "Lithium revisited: a reexamination of the placebo controlled trials of lithium prophylaxis in manic-depressive disorder", British J Psychiatry 1995; 167: 569-574.

Okuma T: "Effects of carbamazepine and lithium on affective disorders", Neuropsychbiology 1993; 27: 138-145.

Pande AC, Crockatt JG, Janney CA y cols: "Gabapentin in bipolar disorder: a placebo controlled trial of adjunctive therapy. Gabapentin Bipolar Disorder Study group", Bipolar Disord 2000; 2 (3): 249-255.

Perry A, Tarrier N, Morris R y cols: "Randomized controlled trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatment", British M. Journal 318; 1999 (7177) : 149-153.

Post RM: "Use of anticonvulsant in the treatment of manic-depresive illness, in Clinical Use of Anticonvulsants in Psychiatric Disorders", Ed by Post y cols, Demos; New York, 1989.

Post RM, Leverich GS, Rossof AS y cols: "Carbamazepine prophylaxis in refractory affective disorders:

a focus on long term follow up", J Clin Psychopharmacol 1990; 10: 318-327.

Post RM, Leverich GS, Altshuler L y cols: "Lithium-discontinuation-induced refractoriness: preliminary observations", American J Psychiatry 1992; 149: 1727-1729.

Post RM, Ketter TA, Pazzaglia PJ y cols: "Rational polypharmacy in the bipolar affective disorders", Eilepsy Res 1996; 11(suppl): 153-180.

Post RM, Denicoff K, Leverich G y cols: "Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method", J Clin Psychiatry 2003; 64 (6): 680-690.

Prien RF, Caffey EM, Klett CJ: "Prophylactic efficacy of lithium carbonate in manic-depressive illness", Archives Gen Psychiatry 1973; 28: 337-341.

Prien RF, Klett CJ, Caffey EM: "Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes", Archives Gen Psychiatry 1973; 29: 420-425.

Puzynski S, Kloziewicz L: "Valproic acid amide as a prophylactic agent in affective and schizoaffective disorders", Psychopharmacol Bull. 1984; 20 (1): 151-159.

Rotondo A, Mazzanti C, Dell'Osso L y cols: "Catecol O metil transferase serotonin transporter, and tryptophan hydroxylase gene polymorphisms in bipolar disorder patients with and without comorbid panic disorder", American J Psychiatry 2002; 159: 23-29.

Sackeim HA: "Brain structure and function in major depression, 152 APA Meeeting, Simposium Neurobiology, Depression and the Specificity of treatment response, New Orleans, 2001.

Sachs GS: "Use of clonazepam for bipolar affective disorder", J Clin Psychiatry 1990; 51: 31-34.

Sachs GS: "Decision tree for the treatment of bipolar disorder", J Clin Psychiatry 2003; 64 (Suppl 8): 35-40.

Sachs GS: "Bipolar mood disorder: practical strategies for acute and mantenaince phase treatment", J Clin Psychopharmacol 1996; 16(suppl 1): 328-478.

Sanger TM Grundy SL, Gibson PJ y cols: "Long-term olanzapine therapy in the treatment of bipolar I disorder: an open-label continuation phase study", J Clin Psychiatry 2001; 62 (4): 273-281.

Schaff MR, Fawcett J, Zajecka JM: "Divalproex sodium in the treatment of refractory affective disorders", J Clin Psychiatry 1993; 54 (10): 380-384.

Schatzberg A: "Brain imaging in affective disorders: more questions about causes versus effects", American J Psychiatry 2002; 59: 1807-1809.

Solomon DA, Ryan CE, Keitner GI y cols: "A pilot study of lithium carbonate plus divalproex sodium for the continuation and maintenance treatment of patients with bipolar I disorder", J Clin Psychiatry 1997; 58 (3): 95-99.

Sporn J, Sachs G: "The anticonvulsant lamotrigine in treatment resistant manic-depressive illness", J Clin Psychopharmacol 1997; 17: 185-189.

Stallone F, Shelley E, Mendlewicz J y cols: "The use of lithium in affective disorders, 3: a double-blind study of prophylaxis in bipolar disorder", American J Psychiatry 1973; 130: 1006-1010.

Strakowski SM, DelBello MP, Zimmerman ME y cols: "Ventricular and periventricular structural volumes in first-versus multiple episode bipolar disorder", American J Psychiatry 2002; 159: 1841-1847.

Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda Gly cols: "Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder", Archives Gen Psychiatry 1991; 48: 1082-1088.

Suppes T, Webb A, Paul B y cols: "Clinical outcome in a randomized 1 year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment resistant illness and a history of mania", American J Psychiatry 1999; 56: 1164-1169.

Thies-Flechner K, Muller-Oerlinghausen B, Seibert W y cols: "Effect of prophylactic treatment on sui-

cide risk in patients with major affective disorders: data fron a randomized prospective trial", Pharmacopsychiatry 1996; 29 (3): 103-107.

Tohen M, Zarate CA: "Antipsychotic drugs in bipolar disorder", J Clin Psychiatry 1998; 59 (suppl 1): 38-48.

Tohen M, Vieta E, Calabrese JR y cols: "Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression", Archives Gen Psychiatry 2003; 60 (11): 1079-1088.

Tohen M, Ketter K, Zarate CA y cols: "Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study", American J Psychiatry 2003; 160 (7): 1263-1271.

Tohen M, Chengappa KN, Suppes T y cols: "Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy", Archives Gen Psychiatry 2002; 59 (1): 62-69.

Tondo L, Jamison KR, Baldessarini RJ: "Effect of lithium mantenaince on suicidal behavior in major mood disorders", en The neurobiology of suicide: forn the bench to the clinic; Ed Stoff, Mann, New York; Annals of the New York Academy of Sciences; Vol 836; 1997.

Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J y cols: "Lithium treatment and risk of suicidal behavior in bipolar disorder patients", J Clin Psychiatry 1998; 59: 405-414.

Tondo L, Baldessarini RJ: "Reduced suicide risk during lithium maintenance treatment", J Clin Psychiatry 2000; 61 (Suppl 9): 97-104.

Vestergaard P, Licht RW, Brodersen A y cols: "Outcome of lithium prophylaxis: a prospective follow-up of affective disorder patients assigned to high and low serum lithium levels", Acta Psychiatr Scand 1998; 98: 310-315.

Vieta E, Herraiz M, Fernandez A y cols: "Efficacy and safety of risperidone in the treatment of schizoaffective disorder: initial results from a large, multicenter surveillance study. Group for the Study of Risperidone in Affective Disorders (GSRAD)", J Clin Psychiatry 2001; 62 (8): 623-630 y 12 Congreso Mundial Psiquiatría, Yokohama, 2002.

Wolf C, Berky M, Kovacs G: "Carbamazepine versus lithium in the prophylaxis of bipolar affective disorders: a randomized, double blind 1 year study in 168 patients", Eur Neuropsychopharmacol 1997; 7 (suppl 2): S176.

c10.

Diferencias y similitudes de los antidepresivos de última generación

Patricia Frieder

Introducción

En esta presentación se analizarán las diferencias y similitudes, del los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) y de los de serotonina y noradrenalina (IRSNA ó Duales) para tratar de considerar si las mismas representan un avance respecto de otros antidepresivos ya disponibles.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS)
- □ **Fluoxetina**
- □ **Paroxetina**
- □ **Sertralina**
- □ **Fluvoxamina**
- □ **Citalopram**
- □ **Escitalopram**

Escitalopram

En el cuadro 1 se puede observar los usos aprobados por este grupo por el organismo de regulación de medicamentos de los JUL. *(FDA, Food and Drug Administration)* (cuadro 1).

El **escitalopram** es el de más reciente aparición en el mercado farmacéutico del grupo de los IRSS. Es el S-enantiómero puro de la mezcla racémica de ambos (conocida como citalopram).

Existen evidencias de que la quiralidad (del griego, *chiros*, mano), puede influir sobre las propiedades de los fármacos. De allí que numerosos fármacos de mezclas racémicas están siendo comparadas con sus propios enantiómeros activos.

CUADRO 1. Usos aprobados de los antidepresivos IRSS en EE.UU. (FDA)

Citalopram	Depresión
Escitalopram	Depresión
Fluoxetina	Depresión, TOC, Bulimia
Fluvoxamina	TOC
Paroxetina	Depresión, TOC, TAS, Pánico, PTSD, TAG
Sertralina	Depresión, TOC, TAS, Pánico, PTSD, PMDD

Los enantiómeros son compuestos que tienen la misma secuencia de átomos, pero difieren en que su estructura tridimensional, tienen una imagen especular. Se clasifican en dextrógiros y levógiros (R ó S). Los enantiómeros tienen propiedades físico-químicas idénticas, excepto que rotan el plano de luz polarizada en direcciones opuestas.

El átomo que permite que haya estructuras en espejo se llama centro quiral y es, generalmente, un átomo de carbono. El cuerpo humano tiene estructuras en espejo, que no son superponibles. Nuestro cuerpo es esencialmente una estructura quiral. Esta quiralidad existe también a nivel molecular, por lo que la estéreo-selectividad hace que un agente quiral pueda tener mejor afinidad con un receptor o una enzima.

Por lo tanto, la estéreo-selectividad puede tener consecuencias significativas sobre la acción terapéutica o la toxicidad de un fármaco. Ello ha permitido obtener nuevos fármacos con mejores efectos sobre la tolerabilidad, la farmacocinética, la farmacodinamia y de menores interacciones farmacológicas sobre el metabolismo y la biodisponibilidad.

La tendencia de la industria farmacéutica es el desarrollo de agentes quirales. En 1983 representaban el 3% de los fármacos y llegando a la actualidad al 70% de los nuevos fármacos.

Características Farmacocinéticas

Entre todos los IRSS, el escitalopram es el que tiene más alto grado de selectividad por el receptor 5-HT, en relación con la inhibición de la recaptación de noradrenalina (NA) y dopamina (DA).

Con respecto a otros receptores (muscarínicos, histamínicos, alfa-adrenérgicos) no presenta ninguna actividad lo que predice bajo potencial de efectos adversos.

La farmacocinética del escitalopram, cuando se lo administra en una dosis única de 20 mg, es idéntica a una dosis de 40 mg de citalopram. De igual manera se encontró bioequivalencia en un estudio de dosis múltiple comparando escitalopram 10 mg/día y citalopram racémico 20 mg/día. El perfil farmacocinético es lineal y no es afectado por los alimentos.

El escitalopram se absorbe rápidamente, obteniéndose el pico plasmático 3-4 horas después de su administración. La biodisponibilidad es del 80%, similar al citalopram. La unión a proteínas plasmáticas está por debajo del 80%.

Es metabolizado por las enzimas P450: CYP 3A4, 2C19 y 2D6. El escitalopram y su metabolito desmetilado son inhibidores débiles o insignificantes de los sistemas enzimáticos hepáticos, por lo que existe un potencial mínimo para interacciones medicamentosas (cuadro 2).

CUADRO 2. Inhibicíon de los antiderepsivos IRSS ("in vivo") del Citocromo P450

	3A4	2D6	1A2	2C19	2C9
Escitalopram*	0	+	0	0	0
Citalopram	0	+	+	0	0
Fluoxetina	++	+++	+	++	++
Paroxetina	+	+++	+	+	+
Sertralina	+	+	+	++	+

0 = Insignificante
+ = Interacción muy débil
++ = Interacción moderada
+++ = Interacción fuerte

Greenbalt y col. Clin Psychiatry 1998:59(Suppl.15): 19-27

(*) referencia de Escitalopram, Moltke, LL Von et al.Drug Metabolism and Disposition 2001:29:1102-09

La vida media de eliminación por vía renal es de alrededor de 30 horas. En pacientes ancianos se prolonga a 40 horas, por lo que se recomienda reducir la dosis.

La insuficiencia renal leve a moderado no tiene efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética del escitalopram por lo que no es necesario el ajuste de dosis en estos pacientes. Se recomienda precaución en pacientes con severo deterioro de la función renal. En los pacientes con insuficiencia renal, se recomienda utilizar dosis mínimas.

La dosis sugerida es de 10 mg/día en una toma única, siendo el rango de dosis entre 5 y 20 mg. En la

Eficacia Clínica

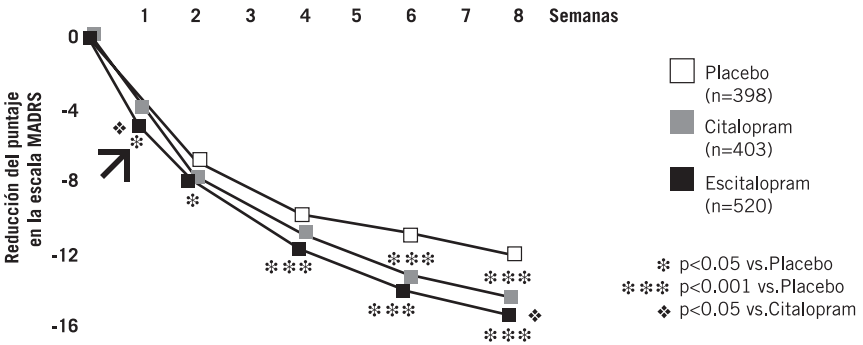
En los estudios clínicos el escitalopram no sólo resultó más eficaz que el placebo, sino que el citalopram. Los estudios con dosis fijas realizados en Europa y los EE.UU., con dosis flexibles y de 10-20 mg fijas fueron comparados con placebo y citalopram como fármaco activo de referencia.

Se estudiaron aproximadamente 1.700 pacientes. Tanto la respuesta como la remisión fueron significativas para el escitalopram en ambas dosis.

Es interesante destacar que en la primera semana ya hay diferencias con el placebo y que el escitalopram resultó más eficaz y con acción más rápida que el citalopram (cuadro 3).

En un estudio de 44 semanas, el escitalopram evidenció una significativa disminución en el riesgo de recaídas de la depresión. En un subgrupo de pacientes con depresión severa (Escala de Montgomery-Asberg con puntajes superiores a los 30 puntos, en dosis de 20 mg/día), demostró poseer una excelente eficacia antidepresiva.

CUADRO 3. Eficacia del Escitalopram a partir de la 1ra. semana de tratamiento. Estudio de meta-análisis en comparación con Placebo y Citalopram



(Escala de depresión Montgomery- Äsberg, MADRS). "EfficacyComparison of Escitalopram…" Gorman JM.:

Otras Indicaciones

Hasta el momento se han realizado estudios en pacientes con trastornos de pánico (con o sin agorafobia), de ansiedad generalizada y de ansiedad social, comparados con placebo, con buena respuesta clínica.

Efectos Adversos

Los efectos adversos fueron leves y transitorios, observándose en general una buena tolerancia. Los efectos colaterales más frecuentes fueron: náuseas, cefaleas, insomnio, somnolencia, trastornos gastrointestinales y mareos. No parece haber cambios significativos a nivel del peso corporal.

En los estudios realizados, la suspensión del escitalopram de los pacientes tratados no evidenció síntomas de discontinuación farmacológica.

Tampoco se reportaron cambios clínicamente significativos en los exámenes de bioquímicos efectuados, ni sobre los parámetros de circulación ni de la presión arterial. Los datos de sobredosis demuestran un amplio margen de seguridad, sin síntomas tóxicos severos.

Conclusiones

El escitalopram presenta:

- Perfil de farmacocinética lineal.
- Vida media alrededor 30 horas (en tercera edad: 40 horas).
- Absorción no afectada por la ingesta de alimentos.
- Bajo potencial de interacciones
- Biodisponibilidad: 80%
- Tolerabilidad similar al citalopram.
- Mayor eficacia y precocidad de la acción antidepresiva
- Una toma diaria de 10 mg (Rango de dosis: 5-20 mg

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSNA ó Duales)

- □ **Venlafaxina**
- □ **Milnacipran**
- □ **Mirtazapina**
- □ **Duloxetina**

Los antidepresivos duales inhiben la 5-HT y NA de diferente manera. La venlafaxina inhibe con dosis bajas la recaptación de 5-HT y con el aumento progresivo de las dosis inhibe además a la NA. El milnacipran y la duloxetina producen en cambio desde el comienzo de su acción farmacológica una inhibición de ambas recaptaciones.

La mirtazpina si bien se comporta de forma similar, actúa sobre otras recaptaciones aumentando su acción.

Duloxetina

La duloxetina es el nuevo antidepresivo dual que en breve aparecerá en el mercado farmacéutico.

Características farmacocinéticas

La farmacocinética de la duloxetina es lineal y no es afectada por los alimentos.

Se absorbe rápidamente y es metabolizada extensamente por las enzimas CYP 2D6. Sus principales metabolitos circulantes son inactivos. Produce una leve inhibición por lo que se recomienda disminuir las dosis de otros fármacos que utilizan el citocromo 2D6 para su metabolización.

Se elimina por vía renal, siendo la vida media de eliminación de alrededor de 8.1- 17.4 horas (promedio 12 horas). No presenta diferencias entre la administración de dosis únicas o fraccionadas durante el día. La dosis recomendadas es de 60 mg/día, con un rango que oscila entre 40 y 120 mg/día.

Eficacia Clínica

En los estudios clínicos se encontró que la duloxetina resultó más eficaz que el placebo, y que los IRSS que se utilizaron como fármacos activos de referencia (fluoxetina, paroxetina). En un estudio se evaluó su efecto sobre el dolor, con buenos resultados.

Efectos Adversos

Los efectos adversos fueron leves y transitorios, observándose muy buena tolerancia. Los más frecuentes fueron: náuseas, cefaleas, boca seca, trastornos gastrointestinales, mareos. Se registró un leve incremento de la frecuencia cardiaca de 1.5 latidos por minuto, y en la presión arterial sistólica y diastólica de alrededor de 1 mm de Hg., no habiendo cambios en el trazado ECG ni en el QTc.

Nuevos Investigaciones de los Duales. Tratamiento a largo plazo y cogniciones

Si bien es cierto que el advenimiento de los antidepresivos IRSS implicó un gran avance en el tratamiento de la depresión y de los trastornos de ansiedad, en el largo plazo, se siguen evaluando las diferencias entre grupos y antidepresivos específicamente.

Las sobre la sexualidad, el síndrome apático, la indiferencia afectiva y las funciones cognitivas son tema en desarrollo.

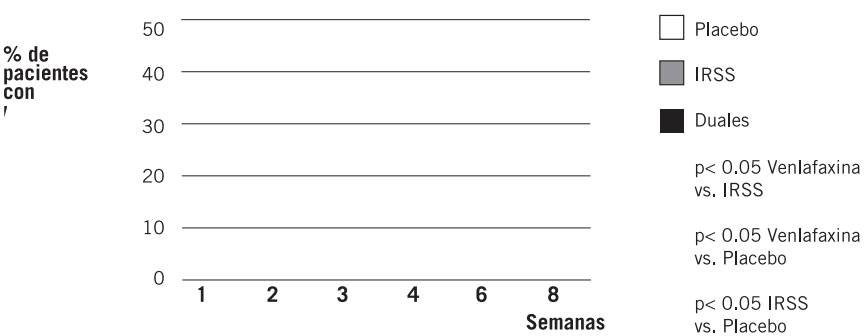
Es por ello que las nuevas investigaciones se orientan a la investigación de antidepresivos duales, que al tener efectos más equilibrados sobre serotonina y noradrenalina, minimizan estos efectos adversos y maximizan la eficacia clínica, no sólo disminuyendo las escalas sintomáticas de la depresión sino que permitiendo una mejor calidad de vida, evitando las recaídas en el largo plazo. Por ello en la actualidad se utilizan las escalas de calidad vida, dado que la sensibilidad de las escalas de Hamilton o Montgomery Äsberg no alcanzan a diferenciar los matices socio-familiares adecuadamente.

En el cuadro 4 se observa un estudio con meta-análisis en los que se evaluaron aproximadamente 7.000 pacientes en forma comparativa similar entre placebo, IRSS y duales, donde aparecen diferencias significativas entre los grupos estudiados, en beneficio de los antidepresivos de tipo dual.

Comprándose la afinidad *"in vitro"* la afinidad y selectividad de diferentes antidepresivos (milnacipran, duloxetina, venlafaxina, citalopram, amitriptilina y nortriptilina) sobre los transportadores de serotonina, noradrenalina y dopamina, se observó que el perfil del milnacipran resultó el más parecido al de los antidepresivos tricíclicos, comparado con venlafaxina y duloxetina.

En un estudio donde se evaluó el tratamiento con milnacipran sobre el sistema catecolaminérgico, a través de la medición del 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (Mopeg), como expresión central de l metabolismo de noradrenalina), en pacientes depresivos, se pudo comprobar la mayor eficacia del milnacipran (por medio de la escala de depresión de Hamilton), en aquellos pacientes que presentaban

CUADRO 4. Eficacia de los antidepresivos Duales en un estudio de meta-análisis comparativo con Placebo e IRSS



(Remisión ≥7 en la la E. Hamilton-Depresión, n: 7.000 pacientes. "Nemeroff Ch,et al., 2003

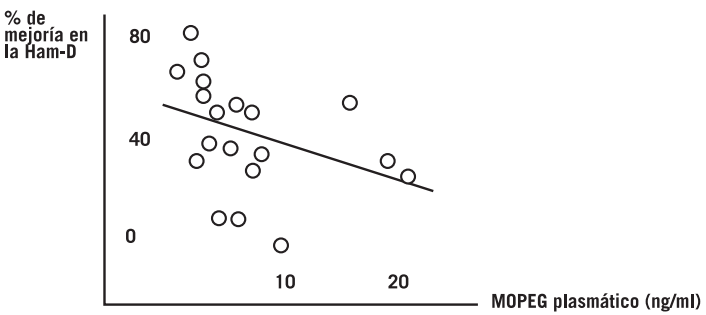
niveles bajos de Mopeg, como expresión de un sistema noradrenérgico inhibido (cuadro 5).

Esto sugiere un diferente patrón de respuesta con cada antidepresivo respecto de las neuronas noradrenérgicas y los niveles de Mopeg, que podría utilizarse como predictor de respuesta.

Los estudios en el largo plazo demuestran, que es posible disminuir la recurrencia depresiva, cuando se continúan administrando los antidepresivos en períodos muy posteriores al episodio agudo.

En un estudio llevado a cabo con el antidepresivo milnacipran en comparación doble ciega con placebo por espacio de una año, evaluado con la escala de depresión de Hamilton y una escala de calidad de vida (cuadro 6), se pudo demos-

CUADRO 5. Eficacia del Milnacipran en relación al MOPEG.
Dismuniciones más acentuadas en la E. de Hamilton-depresión en pacientes con MOPEG elevados (n:20)



"Associations Between baseline Plasma MHPG…" J. Clinical Psychopharmacology Shinkai et al.2004; 24: 11-17

CUADRO 6. Escala de calidad de vida (QoL)
(DIP, Depression Impact Profile, versión francesa de SIP)

ITEMS: 136
Valoración por: Síntomas desde ausente a presencia severa por dimensiones que se expresan como scores

Score de s. físicos	Score psicosocial	Score global
1.Deambulación	1.Interacción social	
2.Motilidad	2.Comunicación	
3.Cuidado corporal	3.Conductas emocionales	
4.Movimientos	4.Capacidad de alerta	
5.Alientación	5.Tareas hogareñas	
6.Trabajo	6.Recreación	
7.Sueño	7.Tiempo libre	

"Validation study of a quality of Life instrument …" Mesbach, Hamon, Chwalow H. de l´Hotel-Dieu , Paris www.perso.wanadoo,fr

trar la disminución de las recurrencias depresivas con milnacipran (16.3%) en comparación con el grupo placebo (26.3%) (cuadros 7 y 8)

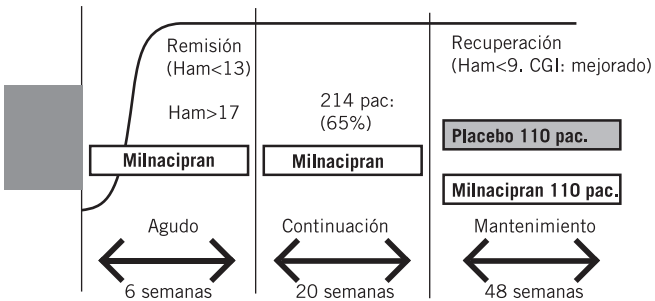
Las diferencias se acentuaron más cuando se los agrupó por la remisión de la depresión (puntajes en la escala de Hamilton-D bajos, sin síntomas residuales de la depresión), pero se analizaron los ítems de la escala de calida de vida. Se pudo diferenciar entonces, la mejoría de que aquéllos pacientes que habían tenido puntajes elevados en la "sociabilidad", "recreación", "alerta", etc., al completar el tratamiento con milnacipran durante 12 meses (cuadro 9).

Depresión y Dolor

Un aspecto interesante que se está investigado en los antidepresivos duales, es su eficacia sobre los síntomas dolorosos que acompañan a la depresión.

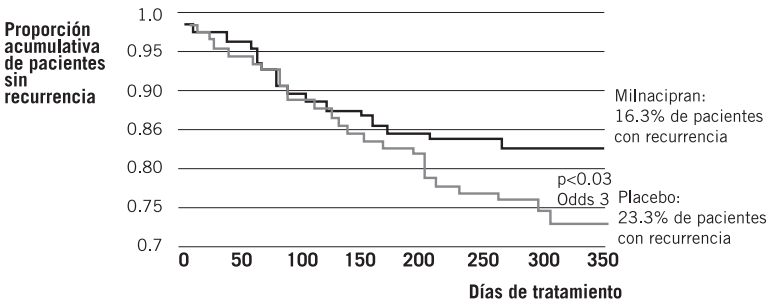
Existe una relación entre el dolor y la depresión. Las neuronas serotoninérgi-

CUADRO 7. Eficacia de Milnacipran en la recurrencia depresiva.Tratamiento durante 12 meses en comparción con placebo (I).



(Rouillon y col.: International Cl. Psychopharmacology,.2000; 58: 171-180)

CUADRO 8. Eficacia de Milnacipran en la recurrencia depresiva.Tratamiento durante 12 meses en comparción con placebo (II).



(Rouillon y col.: International Cl. Psychopharmacology,.2000; 58: 171-180)

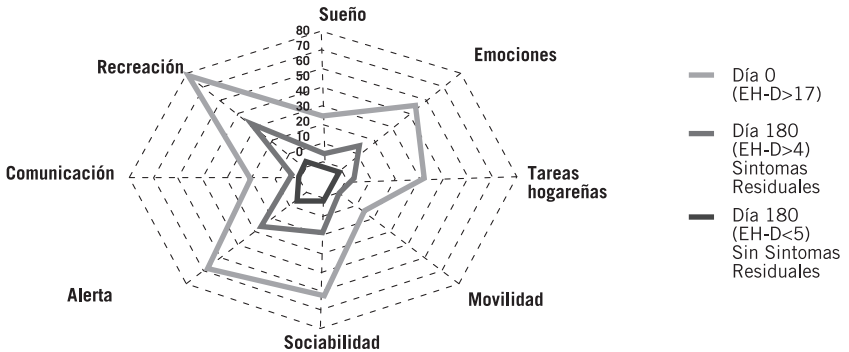
cas, provenientes de los núcleos del rafe se proyectan mediante vías ascendentes en la corteza frontal. Allí regulan el humor. Los ganglios basales regulan movimientos y las áreas límbicas las emociones, particularmente la ansiedad.

Estas proyecciones también llegan al hipotálamo donde regulan el apetito, peso, impulsos sexuales, placer y el ciclo sueño-vigilia (cuadro 10).

Los cuerpos neuronales noradrenérgicos están localizados en el locus coeruleus. Se proyectan por medio de vías ascendentes a áreas similares a las vías serotoninérgicas y a otras áreas específicas corticales, donde regulan la cognición y atención. Otra vía en el cerebelo modula los movimientos motores (cuadro 11).

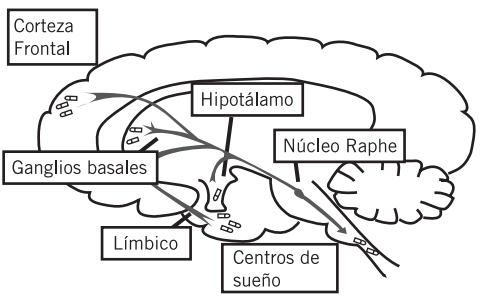
Normalmente, las sensaciones asociadas al funcionamiento habitual del cuerpo, como son la digestión, los movimientos intestinales o las aferencias rutinarias del sistema músculo-esquelético, se suprimen de la conciencia, para que la atención se dirija a eventos externos más importantes.

CUADRO 9. Mejoramiento de la Escala de calidad de vida en pacientes tratados con Milnacipran (n: 214)



(Rouillon y col.: International Cl. Psychopharmacology,.2000; 58: 171-180)

CUADRO 10. Vías serotoninérgicas del dolor en el cerebro



Sthal S. J Clin Psychiatry 63:5, May 2002

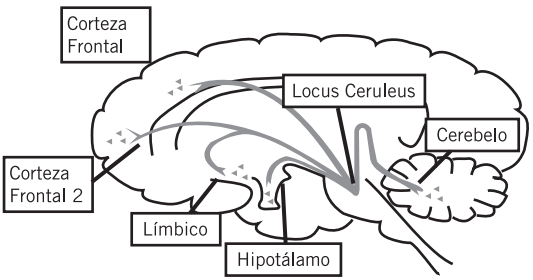
Todo ello estaría modulado por vías de NA y 5-HT descendentes, que ayudan a suprimir dichas sensaciones, aún cuando causan leve disconfort (cuadro 12).

Cuando estas vías se desequilibran, aparece una inhibición insuficiente que puede permitir que estas aferencias sensoriales de rutina sean interpretadas como no confortables o aún como síntomas físicos dolorosos.

La disfunción de las neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas afectan tanto las vías ascendentes como las vías descendentes, y producen síntomas psicológicos, somáticos y físicos dolorosos (cuadro 13).

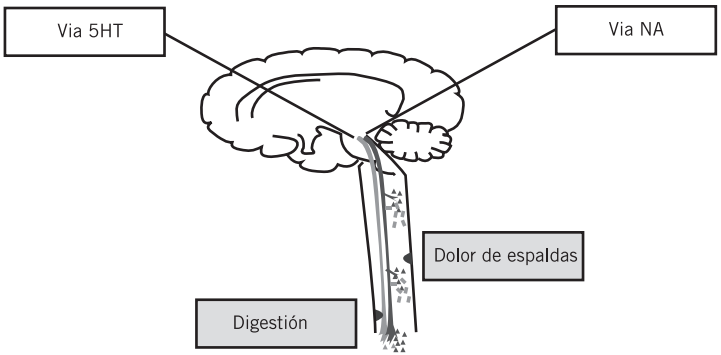
No necesariamente todas las vías estarán afectadas en todas las personas. El dolor y la depresión podrían tener mecanismos subyacentes comunes y, en algunos pacientes inicialmente se expresan como dolor crónico y en otros inicialmente como depresión.

CUADRO 11. Vías noradrenérgicas del dolor en el cerebro



Sthal S. J Clin Psychiatry 63:5, May 2002

CUADRO 12. Acciones de las vías serotoninérgicas y noradrenérgicas descendentes sobre el dolor periférico



Sthal S. J Clin Psychiatry 63:5, May 2002

La desregulación de las vías ascendentes se acompaña de síntomas como son el ánimo deprimido, la dificultad para concentrarse, el retardo psicomotor, la agitación, la culpa, los pensamientos de muerte, la pérdida del apetito, síntomas vegetativos e insomnio, etc...

Los antidepresivos tienen un efecto antiálgico independiente de que los pacientes tengan o no depresión.

Desde hace tiempo se conoce la utilidad del antidepresivo tricíclico amitriptilina, conocido por su mecanismo de acción dual, que muy utilizado como terapéutica de combinación para síntomas de dolor crónico, en especial la migraña), pero que fue paulatinamente abandonado por sus efectos adversos cardiotóxicos.

Los nuevos antidepresivos duales (en especial venlafaxina y milnacipran), evidenciaron ser en estas patologías dolorosas.

¿La depresión duele?

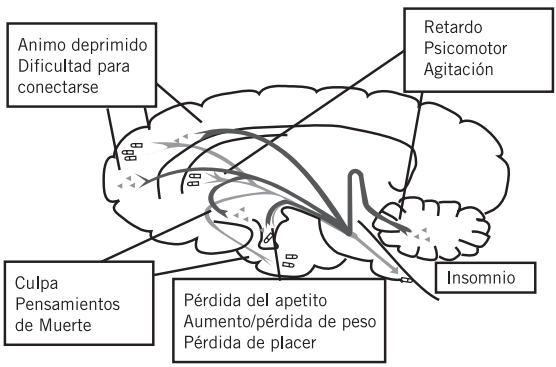
En atención primaria, el 80% de los pacientes deprimidos presentan exclusivamente síntomas físicos como son las cefaleas, el dolor abdominal/estomacal, los dolores músculo-esqueléticos (cervical, lumbar, articular), así como los dolores generalizados no específicos.

La presencia de dolor lumbar y otros dolores músculo-esqueléticos predicen una mayor severidad del episodio depresivo. En general, los pacientes con dolores crónicos tienen más riesgo de ansiedad y depresión. También pueden referir fatiga o falta de energía.

La depresión sería una enfermedad que produciría síntomas en el cuerpo y en la mente: síntomas físicos (dolor) y emocionales (vegetativos).

El rol de los síntomas físicos ha sido incorporado en el DSM-IV TR 2000, como síntomas asociados: preocupación excesiva sobre la salud física y quejas sobre dolor (dolor de cabeza, articular, dolor abdominal, u otros dolores).

CUADRO 13. Síntomas asociados a las vías serotoninérgicas y noradrenérgicas del dolor en el cerebro



Sthal S. J Clin Psychiatry 63:5, May 2002

Los pacientes pueden presentarse con distintas manifestaciones del síndrome somático funcional como fibromialgia, dolor cervical, síndrome de colon irritable, trastorno de la articulación témporo-maxilar, dolor músculo-esquelético, glosodinia, cefalea tensional. Estos síndromes dolorosos pueden o no estar asociados con depresión.

Los antidepresivos duales, como actúan en ambas vías (serotoninérgica y noradrenérgica), parecen ser los más efectivos en este tipo de pacientes, tanto en los que presentan dolor, como en las patologías depresivas severas. Numerosos casos clínicos de antidepresivos duales y su eficacia en los síntomas dolorosos ha sido comprobada.

Existen estudios con milnacipran, uno en pacientes con osteoartritis y espondilosis degenerativa, y otro con depresión y glosodinia con muy buenos resultados (cuadro 14) y con venlafaxina (cuadro 15).

CUADRO 14. Duales ¿en depresión con dolor? (II)

Milnacipran

Tanikawa y col: Int J Psych Clin Pract 6:255,2002
17 pacientes con depresión, espondilosis degenerativa, y osteoartritis
50 mg de milnacipran,
10 (58%) pacientes mejoraron de la depresión y el dolor

Toyofuku A: Int J Psych Clin Pract 6:256,2002
10 pacientes con depresión y glosodinia
50 mg de milnacipran
8 (80%) pacientes mejoraron de la depresión y la glosodinia

Kranzler JD: Final results of milnacipran phase II study in fibromyalgia. Cypress Bioscience, San Diego USA, 2003
Estudio doble-ciego controlado con pacebo:
Disminuyeron el dolor:
Grupo Milancipran 37%, Grupo Placebo 14% ($p<0.05$)

CUADRO 15. Duales ¿en depresión con dolor? (I)

Venlafaxina

Adelman y col Headache 40 (7): 572-580, 2000
Cefaleas, migrañas crónicas: 170 pacientes con Venlafaxina XR 75-150 mg

Diamond S: Headache Quarterly 6 (3): 212-214, 1995
97 pacientes con Venlafaxina 75 mg Bid Fibromialgia: 15 pacientes con Venlafaxina XR 150 mg

Referencias bibliográficas

Adelman LC. y col.: "Venlafaxine extended release (XR) for the prophylaxis of miagraine and tension-type headache: A retrospective study in clinical setting", Headache 2000; 407: 572-580.

Ansari A.: "The efficacy of newer antidepressants in the treatment of chronic pain: a review of current literature", Harv Rev Psychiatry 2000; 7: 257-277.

Baumann P, Larsen C: "The pharmacokinetics of citalopram", Rev Comtemp Pharmacotherap 1995; 6: 287-295.

Barkin RL., Fawcett J.: "The management challenges of chronic pain: the role of the antidepressants", Am J Ther 2000; 7: 31-47.

Burke W.: "Fixed dose study of escitalopram in the treatment of depression", Poster Annual Meeting of the American Psychiatric Association (APA), New Orleans, USA, May 5-10, 2001.

Burke WJ., Gergel L., Bose A: "Fixed dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients", J Clinical Psychiatry 2002; 3: 331-336.

Dekte MJ, Lu Y, Goldstein DJ y col.: "Duloxetine 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial", J Clinical Psychiatry 2002; 63: 308-315.

Denninger JW., Mahal Y. y col.: "The relationship between somatic symptoms and depression", New Research Abstracts of the 155th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Philadelphia, May 21,2002.

Drewes P., Thijssen I,, Mengel H: "A single-dose, cross-over pharmacokinetic study comparing racemic citalopram (40 mg) with the S-enantiomer of citalopram (escitalopram, 20 mg) in healthy mate volunteers", Poster Annual Meeting of the New Clinical Data Evaluation Unit (NCDEU), Phoenix, USA, May 29-June 1, 2001.

Dwight MM. y col.: "An open clinical trial of venlafaxine treatment of fibromyalgia", Psychosomatics 1998; 39 (1): 744-746

Fava M., Dunner DL., Greist JH. y col.: "Efficacy and safety of mirtazapine in major depressive disorder patients after SSRI treatment failure: an open-label trial", J Clinical Psychiatry 2001; 62: 413-420.

Feinmann C.: "Pain relief by antidepressants: possible models of action", Pain 1985; 23: 1-8.

Frieder P: "Antidepresivos Duales" en Julio Moizeszowicz, "Psicofarmacología Psicodinámica IV Actualizaciones 2002.", Ediciones Roche, Buenos Aires, 2002.

Gorman J.: "Comparison of efficacy in placebo-controlled trials of escitalopram and citalopram", Poster Annual Meeting of the American Psychiatric Association (APA), New Orleans, USA, May 5-10, 2001.

Gorman J., Korotzer A.: "Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder", Pooled analysis of placebo-controlled trials. Academic Supplement 2002; 40-44.

Hindmarch I.: "The enantiomer debate: current status and future directiones", Hum Psychopharmacol Clin Exp 2001; 16: S101-S104.

Iyengar S., Li DL., Lee DH. y col.: "Efficacy of duloxetine, a potent and selective 5-HT/NE reuptake inhibitor, in rat models of persistent and neuropathic pain", Poster 20th annual meeting of the American Pain Society; Phoenix, Arizona April 19, 2001

Kranzler JD.: "Final results of milnacipram phase II study in fibromyalgia", Cypress Bioscience San Diego, USA, 2003.

Lopez-Ibor J., Guelfi Pletan y col.: "Milnacipram and selective serotonin reuptake inhibitors in major depression", Int Clin Psychopharmacol 1996; 11 (suppl4): 41-46.

Max MB., Culnane M. y col.: "Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood", Neurology 1987; 37: 589-596.

Max MB., Lynch SA. y col.: "Effects of desimpramine, amitryptiline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy", N England J Medicine 1992; 326: 1250-1256.

Nemeroff CB., Shatzberg AF., Goldstein D.J y col.: "Duloxetine for the treatment of major depressive disorder", Psychopharmacol Bull 2002; 36: 106-132.

Owens MJ., Knight DI., Nemeroff CB: "Second Generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine", Biol Psychiatry 2001; 50: 345-350.

Poirier MF. y col: "Double-blind comparative study of the action of repeated administration of milnacipram versus placebo on cognitive functions in healthy volunteers", Hum Psychopharmacol Clin Exp 2004; 19: 1-7

Rapaport M., Bose A., Zheng H.: "Escitalopram prevents relapse of depressive episodes", Poster Annual Meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit (NCDEU), Boca Raton, USA, June 10-13, 2002.

Raskin J., Goldstein DJ. y col.: "Duloxetine in the Long Term treatment of Major Depressive Dirsorder", J Clinical Psychiatry 2003; 64: 1237-1244.

Rouillon F., y col.: "Milnacipram recurrence prevention study group. Milnacipram efficacy in the prevention of recurrent depression: a 12 month placebo-controlled study", Int Clin Psychopharmacol 2000; 15: 133-140.

Sanchez C, Larsen C y col.: "Escitalopram, the most selective serotonin reuptake inhibitor – in vitro data. Poster 2nd Annual Meeting of te Scandinavian College of Neuropsychopharmacology (SCNP), Juan Les Pins, France, April 10-13, 2002.

Shinkai K, Yoshimura R. y col: "Associations Between Baseline Plasma MHPG (3-methoxy-4.hidroxyphenylglycol) Levels and Clinical Responses with respect to Milnacipram versus Paroxetine Treatment", J Clin Psychopharmacol 2004; 24:11-17.

Simon GE., Von Korff M. y col.: "An international study of the relation between somatic symptoms and depression", N England J Medicine 1999; 341: 1329-1335.

Sthal SM., Gergel I, Li D.: "Escitalopram in the Treatment of Panic Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial", J Clinical Psychiatry 2003; 64: 1322-1327.

Sthal SM: "Does Depression Hurt? [Brainstorms] J Clinical Psychiatry 2002; 63: 273-274.

Sthal SM: "The Psychopharmacology of Painful Physical Symptoms in Depression [Brainstorms] J Clinical Psychiatry 2002; 63: 382-383.

Sthal SM: "Antidepressants and Somatic Symptoms: Therapeutic Actiones are Expanding Beyond Affective Spectrum Disorders to Functional Somatic Syndromes [Brainstorms], J Clinical Psychiatry 2003; 64: 745-746.

Sthal SM; "Here Today and Not Gone Tomorrow: The Course of Chronic Pain and other Central Sensitization [Brainstorms]", J Clinical Psychiatry 2003; 64: 863-864.

Tanikawa H.: "Efficacy of milnacipram in patients with chronic orthopeadic pain includign degenerative spondylosis and osteoarthritis", Int J Psych Clin Pract 2002; 6: 255.

Thase ME., Entsuah AR., Rudolph RL.: "Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors", British J Psychiatry 2001; 178: 234-241.

Toyofuku A.: "Efficacy of milnacipram for glossodynia patients", Int J Psych Clin Pract 2002; 6: 256.

Vaishnavi S., Nemeroff Ch. y col: Milnacipram: "A Comparative Analysis of Human Monoamine Uptake and Transporter Binding Affinity", Biol Psychiatry 2004; 55:320-322.

Wong DT., Bymaster FP.: "Dual serotonin and noradrenaline uptake inhibitor class of antidepressants potential for greater efficacy or just hype?", Prog Drug Res 2002; 58: 169-222.

c11.

Espectro de acción de los antipsicóticos en trastornos no-esquizofrénicos

Marcelo Marmer

Agitación psicomotriz

La agitación psicomotriz es una alteración inespecífica de la conducta, y por lo tanto, no constituye un diagnóstico. Es una manifestación de diferentes trastornos que posee un componente afectivo y un curso fluctuante.

Se expresa clínicamente por una inquietud motora, con aumento de la respuesta a estímulos internos o externos, irritabilidad, inapropiada actividad verbal o motora, con disminución del sueño y una fluctuación de los síntomas a lo largo del tiempo.

Se la puede asociar con algunas de las alteraciones bioquímicas en el sistema nervioso central: en la depresión agitada la respuesta al GABA está disminuida y aumentada a la serotonina; en la manía hay un aumento de la dopamina circulante; en la psicosis aguda el aumento de dopamina es lo característico y es lo que se asocia directamente con la agitación.

El tratamiento clásico de la agitación psicomotriz fueron los neurolépticos convencionales. Sin embargo, la mayoría de los antipsicóticos han sido efectivos. De los convencionales, la *clorpromazina* fue la más utilizada por sus efectos sedativos. Pocos estudios han podido comprobador, hasta la fecha, que el haloperidol es superior a los demás antipsicóticos.

Los antipsicóticos atípicos no tienen que llegar a ser sedativos para ser antipsicóticos anti-agitación o para el tratamiento de conductas impulsivas. Las dosis utilizadas de *haloperidol* varían entre 10-25 mg/día.

La *risperidona* es una molécula muy estudiada y con muy buenos resultados, su dosis oscila entre 4-6 mg/día.

Para la *olanzapina* las dosis útiles son altas, de 10-20 mg/día.

La *clozapina* es útil en la agitación en dosis de 100-600 mg/día, dosis menores no han sido efectivas.

La *quetiapina* posee un alto índice de tolerabilidad, no produce hiperprolactinemia, ni aumentos de peso importantes. Es de utilidad para pacientes agitados, luego del momento agudo, debido a que su titulación es larga. La dosis es de 300-400 mg/día.

La *zyprasidona* también es útil en la agitación y es, por ahora, el único atípico que tiene presentación en ampollas para ser utilizadas en la urgencia de pacientes agitados. Las dosis son de 10-20 mg.

Con respecto a las benzodiazepinas (BZD), el *lorazepam* sólo es superior al haloperidol en el síntoma de agresión y no en el resto de los síntomas de agitación.

La combinación de BZD con antipsicóticos es superior en las primeras horas, especialmente, si es necesario agregar sedación. La sedación en sí misma no es el objetivo que se busca para el tratamiento de la agitación, como muchas veces se supone.

La Asociación Psiquiátrica Americana recomienda el uso de BZD para la abstinencia del alcoholismo y en el delirio de origen anticolinérgico, donde los antipsicóticos podrían empeorarlo por sus efectos anticolinérgicos. En la toxicidad por cocaína, son útiles como profilácticas de las convulsiones, ya que los antipsicóticos pueden llegar a disminuir el umbral convulsivo. Es importante señalar que casi todos los psicoestimulantes incrementan la aparición de síndromes extrapiramidales cuando se los asocia al uso de antipsicóticos.

En general un medicamento es útil para el tratamiento de la agitación psicomotriz cuando reduce el tono dopaminérgico, noradrenérgico y se incrementa el tono serotoninérgico.

El aumento de este tono disminuye el nivel de agresividad y agitación en los pacientes con trastornos fronterizos o límites de la personalidad. También el incremento del tono gabaérgico aumentaría la actividad de tipo "filtro talámico", atenuándose de esta forma la agitación sin importar cuál es la etiología de la misma.

El efecto antiagresivo de los antipsicóticos atípicos estaría mediado por una regulación descendente de tipo bloqueante de los receptores serotoninérgicos

Tratamiento de la agitación psicomotriz:

1. ***Benzodiazepinas, antipsicóticos convencionales y atípicos, son efectivos para el tratamiento de la agitación de diferentes etiologías.***
2. ***El lorazepam sólo es superior al haloperidol en la agresividad.***
3. ***La combinación de benzodiazepinas y neurolépticos convencionales es superior en las etapas agudas, cuando es necesario agregar la sedación***

Trastorno Bipolar

En la agitación de los episodios maníacos severos o episodios mixtos, si bien es recomendable comenzar con carbonato de litio o divalproato, se torna muchas veces imprescindible, la combinación con un antipsicótico.

La Asociación Psiquiátrica Americana recomienda el siguiente algoritmo en el trastorno bipolar:

Episodios leves de manía

Uso de antipsicóticos atípicos, como la olanzapina, en monoterapia en sustitución de litio o divalproato, en pacientes que no han tenido un tratamiento previo. (Puede ser de utilidad, la combinación con una BZD durante un breve período de tratamiento).

Episodios severos de manía

Carbonato de litio o divalproato en combinación con un antipsicótico. (Puede ser de utilidad, la combinación con una BZD durante un breve período de tratamiento).

En casos de no poderse controlar los síntomas en dos semanas se puede agregar otro estabilizante del ánimo (carbamazepina, oxcarbamazepina), o cambiar a otro antipsicótico, si el utilizado no mostró una buena eficacia. (Puede ser de utilidad, la combinación con una BZD durante un breve período de tratamiento).

La clozapina es especialmente útil en episodios refractarios.

En la bipolaridad los antipsicóticos más estudiados son la risperidona y la olanzapina. En ciclos rápidos de enfermedad bipolar, numerosos pacientes requieren de la combinación de diferentes anticíclicos o la del estabilizante del ánimo con un antipsicótico.

Existen estudios comparativos de olanzapina con placebo que muestran la superioridad de la olanzapina en dosis de 8 mg/día, en monoterapia en pacientes con síntomas maníacos y depresivos y en pacientes bipolares de tipo I y II, con resistencia, por frecuentes recaídas con síntomas residuales o con respuestas inadecuadas al carbonato de litio, divalproato o carbamazepina.

Trastorno límite, fronterizo o *borderline* de la personalidad

El tratamiento de este trastorno implica el mejoramiento en los siguientes síntomas:

- la afectividad,
- de la cognición,
- de la impulsividad,
- de las conductas agresivas

En los últimos años aparecieron numerosos estudios con los antipsicóticos atípicos como son la risperidona y la olanzapina.

La clozapina ha sido útil en síntomas como automutilación, agresión en dosis de 300mg/día.

Trastorno obsesivo-compulsivo

El *haloperidol* demostró eficacia en pacientes refractarios a la monoterapia con IRSS. En un estudio controlado de pacientes con TOC, tratados con IRSS al que se le agregó risperidona, menores a 3 mg/día, fue superior a la comparación con

el placebo, en la reducción de síntomas del TOC, en pacientes depresivos No hubo diferencia con los pacientes que presentaron tics o personalidad esquizotípica

La quetiapina demostró que el 71% de los pacientes mejoraron, por loa cual se la puede utilizar como potenciadora en casos de TOC refractario.

Algunos estudios demostraron que la clozapina como monoterapia puede, en determinados tipo de pacientes exacerbar los síntomas obsesivos.

La olanzapina demostró ser potenciadora de los IRSS en dosis altas de hasta 20mg/día, en pacientes que no habían respondido a la risperidona previamente.

Para elegir el antipsicótico es conveniente tener en cuenta que cada droga tiene un perfil único farmacológico y efectos adversos diferentes.

No todas ellas tienen la misma acción en receptores, por lo tanto se debe determinar cual es el síntoma que requiere prioridad en el tratamiento, y por supuesto depende mucho la elección del antipsicótico atípico en combinación con un IRSS para el TOC de la tolerabilidad de cada uno de los antipsicóticos atípicos.

Se conoce la coexistencia de TOC con esquizofrenia. El índice de 3,5% de pacientes esquizofrénicos con síntomas obsesivo-compulsivos ascendió al 13% en los estudios recientes, señal un mayor estudio en esta comorbilidad.

En otro estudio, se comprobó que el 14% de pacientes con TOC, tenían síntomas psicóticos y el 4% reunían criterios para diagnóstico con esquizofrenia

Los circuitos cerebrales involucrados en ambas patologías confluyen en la zona que es la región ventral anterior y mediodorsal del tálamo, que es el filtro de la información sensorial que se dirige a la corteza prefrontal.

Es un dato a favor de la coexistencia el hecho de que la mejoría sintomática no depende en forma exclusiva de la cantidad de serotonina disponible en el espacio intersináptico. Los IRSS no son exclusivamente los que podrían mejorar el TOC ya que los receptores serotoninérgicos postsinápticos en neuronas dopaminérgicas puede inhibir las descargas y la liberación de dopamina en regiones como corteza y en el núcleo estriado, que significa una alteración de la dopamina en el TOC. Habría hiperdopaminergia en los ganglios basales, y ello sería la causa subyacente de las compulsiones.

Trastornos afectivos

En la depresión se ha demostrado que tanto la risperidona en dosis bajas como la olanzapina incrementan la respuesta terapéutica y se comportan como potenciadoras de los IRSS en pacientes con depresión resistente o con síntomas psicóticos.

Referencias biblográficas

Allen Michael H: "Managing the Agitated Psichotic Patients: A reappraisal of the evidence", Journal Clinical Psychiatry 2000; 61 (Suppl2): 45-51.

American Psychiatric Association: "Treating Bipolar Disorder. Practice Guidelines for treatment of Psychiatric Disorders", American Psychiatric Press, 2002.

Atcama M y cols: "Quetiapine augmentation in patients with treatment resistant obsessive compul-

sive disorder: a single blind, placebo controlled study", International Clinical Psychopharmacology 2002, 17: 115-119.

Chengappa KN y cols: "Clozapine reduces severe self mutilation and aggression in psychotic patients with borderline personality disorder", Journal Clinical Psychiatry 1999; 60 (7): 477- 484.

Cornelius JR y cols: "Haloperidol vs. Phenelzine in continuation therapy of borderline disorder", Psychopharmacology Bull. 1993; 29(2): 333-337.

Findling RL y cols: "A double blind pilot study of risperidone in the treatment of conduct disorder", J American Academy Child Adolesc Psychiatry 2000; 39(4): 509-516.

Gerd H. y cols: "Conventional and newer neuroleptics in the treatment of schizophrenia spectrum disorders", Neurology Psychiatry and Brain Research 1999; 7: 15-26.

Hilger E y cols: "Quetiapine in the treatment of borderline personality disorder", World J Biol Psychiatry 2003; 4(1): 42-44.

Hummel B y cols: "Clozapine as add on medication in the maintenance treatment of bipolar and schizoaffective disorders", Neuropsychobiology 2002; 45 (Suppl 1): 37-42.

Lindenmayer PD: "The Pathophysiology of Agitation", Journal Clinical Psychiatry 2000; 61 (suppl14).

Maina G y cols: "Antipsychotic augmentation for treatment resistant obsessive-compulsive disorder: what if antipsychotic is discontinued?", International Clinical Psychopharmacology 2003; 18; 1-9.

Meltzer H: "Treatment of Schizophrenia and Spectrum Disorders: Pharmacotherapy, Psychosocial Treatments and Neurotransmitter Interactions", Biol. Psychiatry 1999; 46: 1321-1327.

Rocca P y cols: "Treatment of borderline personality disorder with risperidone", Journal Clinical Psychiatry 2002; 63(3): 241-244.

Tohen M y cols: "Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania", American J Psychiatry, 2002; 159: 1011-1017.

Vieta y cols: "Olanzapine as long term adjunctive therapy in treatment-resistant bipolar disorder", J Clinical Psychopharmacology 2001; 21(5): 469-473.

Zanarini MC y cols: "Olanzapine treatment of female borderline personality disorder patients: a double blind, placebo controlled pilot study", Journal Clinical Psychiatry 2001; 62: 849-854.

c12.

Psicofarmacología basada en la evidencia
Consultas al auditorio por el sistema interactivo

Deterioro cognitivo del espectro esquizofrénico en el largo plazo. ¿Tratamiento con antipsicóticos discontinuo o permanente?
Prof. Dr. Julio Moizeszowicz

Diferencias diagnósticas y de tratamiento entre el Trastorno por Estrés Extremo (Disorders of Extreme Stress Not Otherwise Specified, DESNOS) y el Trastorno por Estrés Post-traumático (Post-Traumatic Stress Disorder, PTSD)
Dra. Silvia Bentolila

Diferencias clínicas de neuroimágenes y de tratamiento entre los trastornos cerebrales degenerativos y vasculares
Dr. Conrado Estol

Profilaxis y repercusiones en la presión arterial y en el sistema cardiovascular por el uso de antidepresivos de última generación. ¿Riesgos o beneficios para los pacientes depresivos en el tratamiento de largo plazo?
Dra. Carol Kotliar

Esquizofrenia: ¿qué hay de nuevo en lo neurobiológico y genético?
Dra. Emilia Suárez

Tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar. ¿Existe evidencia clínica suficiente?
Dra. Myriam Monczor

Evidencias en similitudes y diferencias de los antidepresivos de última generación
Dra. Patricia Frieder

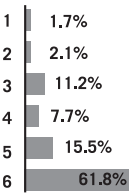
Diferencias del Trastorno por Déficit de Atención en el niño y el adulto. Consideraciones diagnósticas y terapéuticas
Dr. Claudio Michanie

Aspectos neurobiológicos y clínicos en el tratamiento del paciente fronterizo o *borderline*
Dr. Sergio Guala

Espectro de acción de los antipsicóticos en trastornos no-esquizofrénicos
Dr. Marcelo Marmer

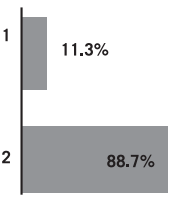
1) Señale durante qué lapso de tiempo trata el espectro esquizofrénico en la recurrencia (a partir del segundo brote) Tratamiento discontinuo

1. 0-3 meses
2. 3-6 meses
3. 6-12 meses
4. 1-2 años
5. 2-4 años
6. + de 4 años (tratamiento permanente)



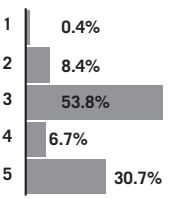
2) Señale qué antipsicóticos utiliza para tratar la recurrencia del espectro esquizofrénico (a partir del segundo brote)

1. Aps convencionales
2. Aps atípicos



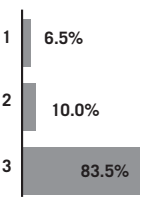
3) El déficit cognitivo en la esquizofrenia:

1. Es de rara aparición.
2. No influye en el pronóstico de la EQ.
3. Señala un mal pronóstico de la EQ.
4. Es la manifestación de síntomas positivos de la EQ.
5. Es la manifestación de síntomas negativos de la EQ.



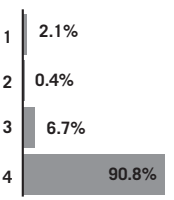
4) Los Aps convencionales:

1. Mejoran el déficit cognitivo con el tratamiento a largo plazo.
2. Mejoran los síntomas esquizofrénicos y el déficit cognitivo.
3. Mejoran los síntomas esquizofrénicos y tienen escasos efectos sobre el déficit cognitivo.



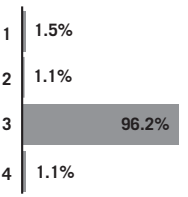
5) ¿Cuáles de los siguientes criterios son necesarios para el diagnóstico de Trastorno por Estrés Extremo?

1. Alteración en la regulación de los afectos, modulación de la agresión, conductas autoagresivas, excesiva toma de riesgos.
2. Sentimiento de incapacidad, de culpa, de vergüenza, de minusvalía, somatizaciones.
3. Amnesia, episodios disociativos, desesperanza, despersonalización, incapacidad de confiar, revictimización, victimización de otros.
4. 1 + 2 + 3 son correctas.



6) ¿Cómo se implementa el tratamiento del trastorno por estrés extremo?

1. Psicofarmacológicamente.
2. Con psicoterapia para movilizar la memoria traumática.
3. En tres etapas:
   a) estabilización (con o sin Tratamiento Psicofarmacológico).
   b) procesamiento de la memoria traumática.
   c) reintegración y rehabilitación.
4. Con terapia cognitivo- conductual.

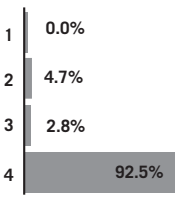


---

7) ¿Qué afirmaciones sobre Enfermedad de Alzheimer y Demencia Vascular son correctas?

a. Los clasificaciones diagnósticas (NINDS-AIREN, Hachinski, DSM-IV, ICD-9) no las definen confiablemente.
b. La evaluación clínica no puede diferenciar en forma confiable la demencia degenerativa de la vascular.
c. Las medicaciones disponibles tienen un efecto clínico modesto pero objetivable.
d. La interacción entre enfermedad cerebrovascular y Enfermedad de Alzheimer no es totalmente conocida.
e. Trabajos recientes postulan un origen vascular de la Enfermedad de Alzheimer.

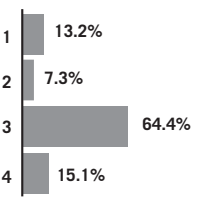
1. A es correcta
2. A + B + C son correctas
3. Ninguna es correcta
4. Todas son correctas



---

8) En pacientes con enfermedad de Alzheimer y enfermedad cerebrovascular, la sobrevida...

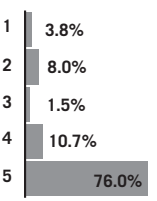
1. No cambia.
2. Es mayor debido a un efecto "protector" secundario a la hipoperfusión.
3. Es menor por efecto de los factores de riesgo vascular.
4. Es menor, independientemente del efecto de los factores de riesgo vascular.



---

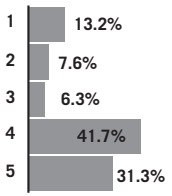
9) Para ustedes...

1. La depresión puede causar enfermedad cardiovascular.
2. La enfermedad cardiovascular puede causar depresión.
3. No existe relación fisiopatológica entre ambas.
4. Sólo existen evidencias que demostraron que la depresión puede aparecer post-infarto de miocardio empeorando el pronóstico.
5. 1 y 2 son correctas.



10) La hipertensión arterial se asocia a mayor riesgo de:

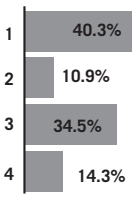
1. Enfermedad de Alzheimer.
2. Demencia.
3. Leucoarariosis.
4. 1 y 3.
5. 2 y 3.



---

11) Las situaciones de estrés se asocian frecuentemente a la elevación de la presión arterial (señale al respecto la opción correcta):

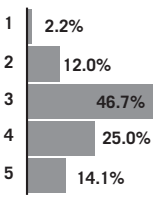
1. El estrés crónico aumenta persistentemente la presión arterial.
2. El estrés es el sustrato fisiopatológico de la hipertensión arterial nerviosa.
3. El estrés puede aumentar de modo agudo la presión arterial.
4. Sólo el estrés emocional se asocia a hipertensión arterial.



---

12) El objetivo del tratamiento anti-hipertensivo es alcanzar una presión arterial menor a 140-90mm/Hg. En nuestro país, ¿qué porcentaje de los hipertensos que reciben tratamiento estima usted que alcanzarán este objetivo?

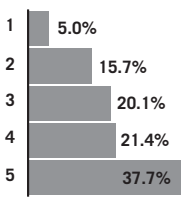
1. 100%
2. 80%
3. 50%
4. 25%
5. 14%



---

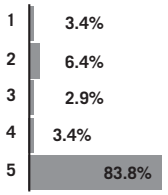
13) ¿Cuál es su interpretación diagnóstica acerca del incremento de la presión arterial?

1. HTA sisto-diastólica. Esto es un efecto secundario del tratamiento.
2. HTA sistólica aislada. Esto es un efecto secundario del tratamiento.
3. HTA sistólica aislada. No es un efecto secundario del tratamiento.
4. En cualquiera de las situaciones mencionadas anteriormente es indicación para suspender el tratamiento.
5. 2 y 4 son correctas.



14) El incremento de la mortalidad cardiovascular en el paciente con depresión puede atribuirse a:

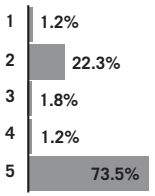
1. Incremento del tono vasoconstrictor coronario.
2. Disfunción endotelial mediada por factores neurohumorales.
3. Reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.
4. Desregulación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal.
5. Todas son correctas.



---

15) Señale los potenciales beneficios cardiovasculares del tratamiento antidepresivo en un hipertenso según el fármaco elegido:

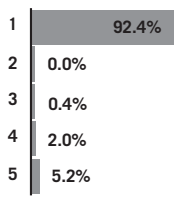
1. Con IRSS, incremento de la variabilidad del intervalo RR que se asociaría a reducción de la hiperactivación simpática y de la inhibición colinérgica.
2. Con IRSN, ídem a IRSS y además reducción de la presión de pulso (diferencia entre la sistólica y la diastólica).
3. Con IMAO hay reducción de la presión arterial y de la mortalidad coronaria en el paciente con infarto previo.
4. Con tricíclicos hay un efecto antiarrítmico.
5. 1 y 2 son correctas.



---

16) La esquizofrenia es un desorden atribuido a una causa:

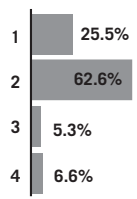
1. multifactorial
2. genética
3. degenerativa
4. vincular (“madre esquizofrenizante”)
5. del neurodesarrollo



---

17) ¿Cuál de las siguientes aseveraciones es la errónea?

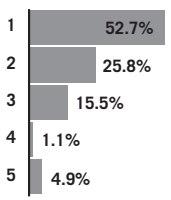
1.La esquizofrenia se asocia a una alteración en la poda (prunning) de sinapsis ocurrida en la adolescencia.
2. Se ha hallado evidencia de gliosis en cerebros de pacientes esquizofrénicos.
4. Existen evidencias de alteración del desarrollo neuronal.
5. Hay evidencias de alteraciones en la migración neuronal.



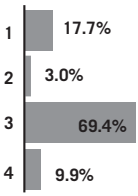
---

18) ¿Cuál es el estabilizante del ánimo que más utiliza en el tratamiento a largo plazo de sus pacientes bipolares?

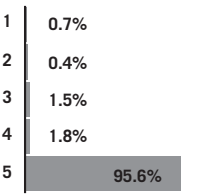
1. Litio
2. Divalproato
3. Carbamazepina
4. Oxcarbamazepina
5. Antipsicóticos



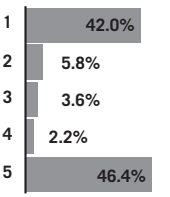
19) Indicar cuál es incorrecta:
1. El trastorno bipolar es deteriorante.
2. El suicidio es frecuente en bipolares.
3. Las comorbilidades no empeoran el pronóstico de trastorno.
4. Las alteraciones en neuroimágenes aparecen en depresión o manía.



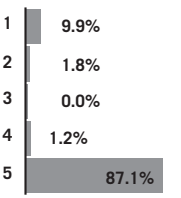
20) Indicar cuál es la correcta:
1. Pacientes con litemias bajas presentan más recaídas.
2. Pacientes con Divalproato tienen más adherencia al tratamiento que pacientes con litio a largo plazo.
3. El litio tiene mayor eficacia en pacientes con primer episodio maníaco.
4. Los antipsicóticos atípicos son útiles en manía y en depresión.
5. Todas son correctas.



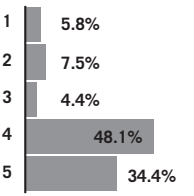
21) ¿Cuál de los siguientes IRSS son mezclas racémicas?
1. Citalopram
2. Fluoxetina
3. Sertralina
4. Paroxetina
5. 1 y 2 son correctas



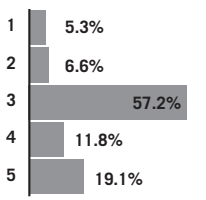
22) El Escitalopram fue estudiado en:
1. Depresión
2. Ansiedad generalizada
3. Trastorno de pánico
4. Ansiedad social
5. Todas son correctas



23) ¿Cuál de los siguientes antidepresivos no tiene acción dual?
1. Duloxetina
2. Milnacipran
3. Venlafaxina
4. Clomipramina
5. Reboxetina



24) ¿Cuál de las siguientes no es correcta?
1. Milnacipran y Duloxetina inhiben en forma equilibrada la recaptación de serotonina y noradrenalina.
2. La Venlafaxina a dosis bajas inhibe predominantemente la recaptación de serotonina.

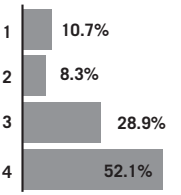


3. La Mirtazapina disminuye el apetito y el peso.
4. Los antidepresivos duales parecen ser más efectivos que los IRSS en pacientes graves.
5. El Milnacipran y la Duloxetina parecen ser más eficaces en el tratamiento de síntomas dolorosos.

---

25) En los últimos 2 meses: ¿a cuántos pacientes adultos con Trastorno por Déficit de Atención con hiperactividad ha atendido?

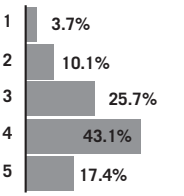
1. A más de 5 pacientes.
2. Entre 2 y 5 pacientes.
3. Entre 1 y 3 pacientes.
4. A ninguno.



---

26) La prevalencia estimada de este trastorno en adultos es:

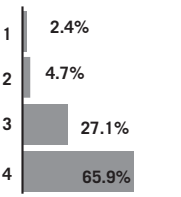
1. 0.04%
2. 0.4%
3. 1.5%
4. 4%
5. 7%



---

27) Respecto de los datos estadísticos, la chance global del Trastorno Borderline de Personalidad de ser tratado con éxito, en los últimos 15 años...

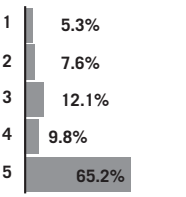
1. Empeoró.
2. Permanece sin cambios.
3. Es levemente mejor.
4. Mejoró significativamente.



---

28) En relación a los avances, tanto farmacológicos como de las guías de calidad, usted considera que el tiempo de tratamiento para el TBP en los últimos 15 años...

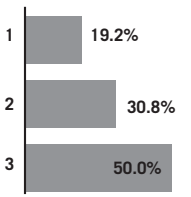
1. No varió.
2. Se acortó poco significativamente.
3. Se acortó significativamente.
4. Se prolongó poco significativamente.
5. Se prolongó significativamente.



---

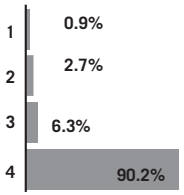
29) En pacientes que presentan agitación con el uso de antipsicóticos:

1. Deben combinarse con BZD en casos en que no exista actividad psicótica productiva.
2. Son útiles en casos de agitación porque contribuyen a la sedación.
3. Mejoran la agitación independientemente de la sedación.



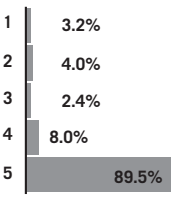
30) En relación al uso de antipsicóticos en pacientes con diagnóstico de Trastorno Fronterizo o *borderline* de la personalidad:

1. No se ha comprobado su eficacia.
2. Empeoran los síntomas depresivos.
3. En algunos casos reducen la impulsividad.
4. Reducen la impulsividad y en algunos casos los síntomas afectivos.



31) En el tratamiento de la agitación psicomotriz (marque la respuesta correcta):

1. La Clorpromazina es la droga más efectiva en el tratamiento de la agitación por su efecto sedativo.
2. Haloperidol a dosis usuales es superior a Clorpromazina.
3. Los antipsicóticos atípicos son al menos tan útiles como los convencionales. Puede haber diferencias por la vía de administración.
4. Hasta la fecha, Ziprasidona es el único atípico con presentación en ampollas.
5. 2, 3 y 4 son correctas.



Respuestas correctas del programa interactivo

1) opinión
2) opinión
3) 3
4) 3
5) 4
6) 3
7) 4
8) 4
9) 5
10) 4
11) ?
12) ?
13) 3
14) 5
15) 5
16) 1
17) 2
18) opinión
19) 3
20) 5
21) 5
22) 5
23) 5
24) 3
25) opinión
26) 4
27) 4
28) 5
29) 3
30) 4
31) 4

Esta actualización de la cuarta edición de *Psicofarmacología Psicodinámica IV. Estrategias terapéuticas y psiconeurobiológicas* se ha basado en el "XIII Curso Intensivo-Interactivo de Actualización en Psicofarmacología Clínica", que se llevó a cabo en el auditorio del Teatro Pablo Neruda del Complejo La Plaza, en Buenos Aires, en el año 2003. La misma es una reseña escrita y gráfica de los relatos científicos, que en forma de presentaciones interactivas realizan los docentes de la **Fundación de Docencia e Investigación Psicofarmacológica (FundoPsi)**, con otros destacados profesionales invitados, desde hace casi 15 años. Esta compilación abarca temarios específicos.

El Curso actualizó las nuevas patologías, como son los **Traumatismos por Estrés Extremo**, las **Diferencias clínicas y de Tratamiento entre los Trastornos Cerebrales Degenerativos y Vasculares Cerebrales,** los **Medicamentos Anticonvulsivantes,** que se han convertido en los estabilizadores del ánimo en sus nuevos usos psiquiátricos. La necesidad del **Tratamiento Discontinuo o Permanente de los Nuevos Antipsicóticos** se consideró como una puesta al día, con respecto al tratamiento del deterioro cognitivo del espectro esquizofrénico y con lo nuevo de lo **Neurobiológico-Genético** de este trastorno.

Los **Riesgos y/o Beneficios del Tratamiento Antidepresivo sobres Repercusiones en Presión Arterial y en el Sistema Cardiovascular** se examinaron desde el punto de vista cardiológico de manera específica. Se analizaron la **Utilidad de los Nuevos Antidepresivos** a la luz de la evidencia psicofarmacológica. El **Trastorno por Déficit de Atención** se consideró como una enfermedad evolutiva, de igual manera que el **Trastorno Fronterizo o *Borderline* de la Personalidad**, haciéndose una actualización, en ambos casos, en lo que respecta al tratamiento y lo neurobiológico del trastorno en la edad adulta. El **Cuestionario Interactivo**, que fuera realizado al auditorio oportunamente, con sus respuestas puede ser utilizado como un test de autoevaluación.

ISBN 987-43-6307-X
9 789874 363077

Auspiciado por Roche
Innovación para la salud