

**"Psicofarmacología Psicodinámica IV"**  
**Actualizaciones 2005**

JULIO MOIZESZOWICZ

**Compilación del XIV Curso Intensivo-Interactivo  
de Actualización en Psicofarmacología Clínica**

PASEO LA PLAZA, BUENOS AIRES, 2004

Moieszowicz, Julio  
Psicofarmacología psicodinámica IV : actualizaciones 2005 / Julio  
Moieszowicz...[et.al.]. - 1a ed. - Buenos Aires : el autor, 2005.  
208 p. ; 23x16 cm.

ISBN 987-43-9579-6

1. Psicofarmacología  
CDD 615.78

### **Psicofarmacología Psicodinámica IV. Actualizaciones 2005**

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, electrónicos, electrostáticos, magnéticos o cualquier otro, de manera total o parcial, con finalidad de lucro o sin ella.

DERECHOS RESERVADOS © 2005,  
por Dr. Julio Moieszowicz

ISBN 987-43-9579-6

Editor: Dr. Julio Moieszowicz  
Diseño y diagramación: DG María Elena Abugauch  
Corrección: Rodolfo Loiacono

### **IMPRESO EN ARGENTINA**

Se imprimieron **2.000** ejemplares en el mes de agosto de 2005.

**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. Conveniría 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. Tratamientos psicofarmacológicos en la actual vulnerabilidad mental.**  
                          Prof. Dr. Julio Moizeszowicz
- 31                    **2. Tratamiento de la agresividad**  
                          Dra. Patricia Frieder
- 47                    **3. De la perturbación psíquica a la adaptación: Neurobiología  
                          de la Resiliencia**  
                          Dr. Sergio Guala, Ma
- 69                    **4. Avances en genética y terapéutica en Enfermedad de Parkinson**  
                          Prof. Dr. Oscar Gershanik
- 81                    **5. Los ciclos hormonales y la depresión en la mujer.**  
                          **Síndrome disfórico premenstrual y depresión perimenopáusica**  
                          Dra. Myriam Monczor
- 93                    **6. ¿Existe tratamiento para el paciente suicida?:**  
                          **De la neurobiología a la clínica.**  
                          Dr. Gabriel Handlarz
- 107                   **7. Antipsicóticos, nuevos mecanismos de acción: Agonistas  
                          parciales dopaminérgicos, aripiprazole; Antagonistas a neurotensina,  
                          neuroquinina y otros**  
                          Dr. Marcelo Marmer
- 111                   **8. Módulo interactivo de psicofarmacología basada en la evidencia**  
                          Dr. Fernando González
- 121                   **9. Neuroanatomía del PTSD y del Estrés Extremo**  
                          Dr. Gabriel Fraticola
- 131                   **10. Trastorno por Estrés Extremo**  
                          Dra. Silvia Bentolila

- 145            **11. Tomografía por emisión de fotones (SPECT): su uso actual en psiquiatría**  
Dra. Silvia Vázquez
- 155            **12. Tomografía por emisión de positrones (PET): su utilidad en los diagnós-  
ticos diferenciales**  
Dra. Roxana Galeno
- 163            **13. Programa interactivo de preguntas y respuestas**  
Porcentajes de respuestas del auditorio  
Respuestas correctas

Coordinadora de la actualización científica 2005: Dra. Patricia Frieder

## Cuerpo docente

### Julio Moizeszowicz

Médico psiquiatra graduado en la UBA (1965), realizó estudios especializados de psicofarmacología en Alemania (1968-1971). 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 de la Asociación Psicoanalítica de Buenos Aires, profesor de psicofarmacología del Curso de Especialistas de la Asociación de Psiquiatras Argentinos. Fue médico clínico residente del Instituto Universitario de Investigaciones Médicas (director: Dr. A. Lanari), 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 I, II, III y IV. Estrategias terapéuticas y psiconeurobiológicas*, Ediciones Paidós, Buenos Aires; de *Psicofarmacología y Territorio Freudiano. Teoría y clínica de un abordaje interdisciplinario*, en colaboración con Mirta Moizeszowicz, Editorial Paidós, Buenos Aires; de *Psicofármacos en Geriatría*, en colaboración con Myriam Monczor, Editorial Mc Graw Hill-Interamericana, Buenos Aires. Es editor de *Psicofarmacología Psicodinámica IV. Actualizaciones 2002, 2003, 2004, 2005*. Fue miembro de la New York Academies of Sciences y de la Asociación Psicoanalítica de Buenos Aires. Es miembro de la American Psychiatric Association, de Who is Who, Marquis Publication, de la Asociación Médica Argentina 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 mismo programa y de Salud Mental en la Facultad de Medicina de la UBA. Es miembro de Apsa. Es docente de FundoPsi.

### **Gabriel Fraticola**

Jefe de trabajos prácticos de farmacología y salud mental de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. (UBA)

### **Patricia Diana Frieder**

Médica psiquiatra graduada en la UBA (1977). Es docente en la Fundación de Docencia e Investigación Psicofarmacológica (FundoPsi). Fue docente adscrita de Salud Mental (UBA) y médica en los Servicios de Psicopatología de los hospitales Italiano e Israelita. Es miembro de Apsa, de la American Psychiatric Association y de la Comisión Directiva de FundoPsi.

### **Roxana Galeno**

Médica psiquiatra graduada en la Universidad de Mendoza. Se desempeña como médica en el Instituto de Salud Mental y en la Escuela de Medicina Nuclear de Mendoza. Es docente en la Universidad del Aconcagua y en FundoPsi. Es miembro de la Aap y de Apsa.

### **Oscar Gershanik**

Jefe del Servicio de Neurología y de la Sección Enfermedades Extrapiramidales del Centro Neurológico Hospital Francés. Director científico de la Fundación "Alfredo F. Thomson". Director de la carrera de Médico Especialista en Neurología de la Facultad de Medicina (UBA). Director del Laboratorio de Parkinson Experimental del Instituto de Investigaciones Farmacológicas (Ininfa-Conicet).

### **Fernando González**

Médico psiquiatra graduado en la UBA (1983). Fue residente en el Servicio de Psicopatología del Hospital Italiano. Es miembro de la American Psychiatric Association, de la World Federation of Biological Psychiatry y de Apsa. Es docente en 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), EE.UU. Desarrolla la tesis doctoral en psiconeurobiología en la Universidad de San Luis. Fue vicepresidente de la Fundación Lumen Familis. Es asesor científico de la Secretaría del Menor y la Familia, del Poder Judicial de la Nación y del 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.

### **Gabriel Handlarz**

Médico psiquiatra graduado en la UBA (1983). Es docente en FundoPsi. Fue docente de Salud Mental (UBA) y médico del Servicio de Psicopatología del Hospital Israelita. Es miembro de la American Psychiatric Association y de Apsa. Es docente en FundoPsi.

### **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 miembro, docente en la Escuela de Psicoterapia para Graduados y en FundoPsi.

### **Myriam Monczor**

Médica psiquiatra graduada en la UBA (1984). Es docente en la Fundación de Docencia e Investigación Psicofarmacológica (FundoPsi). Fue docente de Salud Mental (UBA) y coordinadora de los equipos de psicofarmacología y de urgencias en el Servicio de Psicopatología del Hospital Israelita. Es miembro de Apsa y de la American Psychiatric Association. Es docente en FundoPsi.

### **Silvia Vázquez**

Jefa del departamento de Diagnóstico por Imágenes de Medicina Nuclear (FLENI).

# c1.

## Tratamientos psicofarmacológicos en la actual vulnerabilidad mental

JULIO MOIZESZOWICZ

Para poder analizar la vulnerabilidad mental en la época actual es necesario contestar una serie de preguntas básicas a la luz de la evidencia científica actual:

1. ¿Qué influencia tienen los eventos estresantes vitales en la aparición y/o el desarrollo de los trastornos mentales?
2. ¿Qué influencia tiene la vulnerabilidad genética familiar y adquirida en la aparición y/o desarrollo de los trastornos mentales?
3. ¿Si se tiene en cuenta la vulnerabilidad genética, el estrés y los cambios sociales actuales, existe evidencia de mejoría con los tratamientos psicofarmacológicos?
4. ¿Los estudios clínicos controlados, con sus respectivas escalas, que se realizan en enfermos seleccionados proporcionan suficiente evidencia médica para su aplicabilidad en la psicofarmacología clínica?

Clásicamente, todas las enfermedades mentales tienen vulnerabilidades; sin embargo, desde el punto de vista social, priman los trastornos de la ansiedad, los afectivos, los de los impulsos y los adaptativos. Recientemente empezaron a manifestarse en mayor proporción otros tipos de alteraciones de las conductas que permanecían reprimidas, quizás porque el medio ambiente actual es más permisivo.

El *marketing* se desarrolla intensamente, promovido por la industria y el consumo deseoso del individuo. Se generan, así, conductas difíciles de reprimir a ciertos impulsos placenteros: por ejemplo, el consumo de tabaco o alcohol, que constituyen actos perjudiciales para el individuo, conllevan un deterioro significativo de la actividad social y laboral, sin que en este tipo de población pueda -con el uso adecuado de la racionalidad- impedir un deseo tan perjudicial hacia el organismo.

Otros impulsos como, por ejemplo, la **ludopatía compulsiva**, sin llegar a constituir patologías francas tienen equivalentes más permisivos, como son los juegos de azar.

El aumento de salas de juego abiertas durante las 24 horas del día y las ofertas promocionadas por entidades financieras y el Estado se constituyen en “transgresiones socialmente aceptadas”. Las variadas crisis financieras se incrementaron en los últimos años, con la lógica frustración y pérdidas económicas y sociales que evidenció este tipo de conductas.

El **acoso** o las molestias de manera persistente, con intrusiones o comunicaciones vía telefónica o por Internet, realizadas por conocidos de circunstancia, ex parejas, etc., que implican repetido contacto visual, auditivo o físico, que logran producir “miedo en el otro” son consideradas como “una conducta pasajera de rasgos obsesivos”.

Desde el punto de vista neurobiológico la relación entre el eje límbico-hipófiso-suprarrenal (HPA) y las conductas humanas fue cambiando a través del tiempo.

Se pasó de la clásica “tolerancia” u **homeostasis**: resistencia a los cambios para conservar el estado de equilibrio fisiológico, a la de adaptación o **alostasis**: estabilidad a través del cambio, para terminar en la actualidad con el concepto de **resiliencia**: capacidad de adaptarse de los sistemas biológicos a un alto grado de perturbación y recuperarse al estado anterior. Es decir, que ya no se exige una adaptación al medio, sino que la exigencia es la de poder contestar con un cambio.

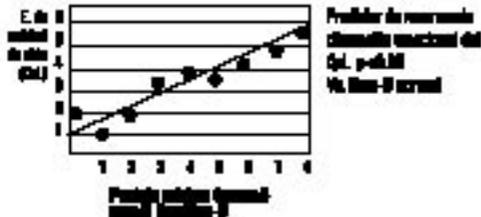
Para poder catalogar y medir de manera no-paramétrica estas conductas, las clásicas escalas de medición como, por ejemplo, son las de depresión de Hamilton o la de Montgomery-Åsberg, son muy útiles para el estudio de las respuestas a los tratamientos psicofarmacológicos, pero no así para determinar el procesamiento emocional dentro de categorías de calidad de vida social.

Las escalas que determinan la repercusión de los eventos estresantes y las de calidad de vida son mucho más precisas en detectar este tipo de alteraciones. Su sensibilidad en la detección de síntomas patológicos es mayor cuando se las compara con la escala de depresión de Hamilton, ya que registran puntajes patológicos cuando la escala de síntomas depresivos de Hamilton no detecta o no registra cambios notorios. (cuadros 1, 2)

**CUADRO 1. Escala de eventos estresantes vitales (18)**

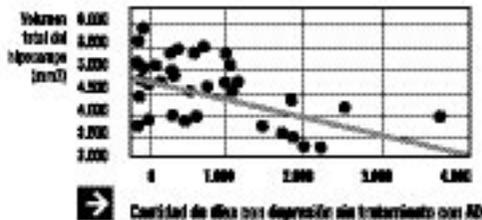
<p>N: 2.385 parejas de esposas/esposas (1984-1994) 134.083 mujeres/hombres</p>	<p>Asalto-atracos. Divorcio-separación. Graves problemas económicos. Graves problemas de vivienda. Situación grave y/o injuria en la salud. Pérdida de la relación laboral. Problemas judiciales. Pérdida de la autoestima. Grave conflictividad en la relación de pareja. Huelga. Serias dificultades laborales.</p>
<p>Valoración por grado y “medida de lo que sucede”.</p>	
<p>Grado: 1   leve 2   moderada/baja 3   moderada/alta 4   severo</p>	

**CUADRO 2. Relación entre la escala de calidad de vida (QoL) y la depresión de Hamilton**



La gravedad de estas alteraciones sobre las conductas humanas se pone en evidencia por la repercusión de los síntomas sobre el eje HPA, con las consiguientes alteraciones en las áreas asociativas prefrontales, que producen alteraciones, en particular, sobre las áreas hipocampales, destinadas al almacenamiento de la memoria de los procesamientos emocionales. La depresión, el estrés, el trauma psicológico, etc., pueden ocasionar este tipo de alteraciones. (cuadro 3)

**CUADRO 3. Correlación entre la pérdida de volumen del hipocampo (RMN) y la depresión sin tratamiento con antidepresivos (AD)**



Esta pequeña zona de la corteza prefrontal, que en la raza humana está más desarrollada que en otras especies, está constituida por células piramidales. Aquí se alojan el 85% de las asociaciones que se consideran como las que evalúan el procesamiento emocional, como es, por ejemplo, el reconocimiento de caras y facciones de otros seres humanos.

Ello significa que desde el nacimiento el bebé reconoce la cara, en especial la de la madre “dadora”. El procesamiento emocional, con las clásicas observaciones de Freud y Winnicott, sobre el llamado **maternaje** es posible evidenciarlo.

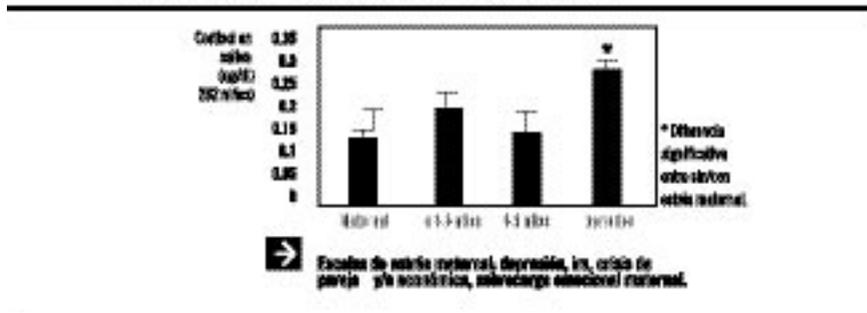
En la actualidad la medición de los potenciales evocados y los estudios gráficos con la reconstitución de dibujos y figuras que reproducen la fisonomía de la cara, ubicando a través de gráficos los ojos, la nariz y la boca en diferentes posiciones dentro del dibujo que se muestra a la mirada del bebé, permite diferenciar qué tipo de atención dispensa el bebé a su mamá.

En niños autistas estas diferencias entre caras familiares y no familiares no presentan diferencias en los potenciales evocados, lo que podría señalar alteraciones precoces en el procesamiento emocional de la corteza prefrontal.

Por otra parte, sólo si se altera la posición de los ojos, por ejemplo se los coloca debajo de la boca, en el contexto de la cara, existen cambios en la atención del recién nacido.

En otro estudio realizado en niños con alteraciones de la conducta en el curso de un jardín de infantes, cuyas madres habían presentado estrés durante la gestación (depresión, ira, crisis de pareja, económica, sobrecarga emocional, etc.), se pudo demostrar un aumento significativo de los niveles de cortisol en la saliva de los niños, en comparación con la de sus hermanos. (cuadro 4)

**CUADRO 4. Niveles de cortisol aumentados en niños, expuestos a estrés materno durante el embarazo. (n= 453 madres) (3)**



Desde hace tiempo se conoce que el nivel aumentado del cortisol produce daño sobre la neurogénesis. Este daño, que puede hacerse extensivo desde la depresión a cualquier tipo de estrés (como pueden ser la desnutrición, el abuso, el maltrato o las carencias de los “maternajes socio-educativos adecuados) aumenta la vulnerabilidad en la primera infancia.

El estrés al que ratitas de experimentación no pueden escapar, como es la prueba en una cubeta de agua, eleva el cortisol hasta agotarlo, provocando que dejen de nadar en la cubeta, que se torna “inescapable” para poder sobrevivir.

¿Podrían atribuirse al Yo postulado en la teoría freudiana las asociaciones psíquicas adquiridas prefrontales y al Ello impulsivo el sistema límbico, que regis-

tra imágenes asociativas psíquicas del Yo que se torna inoperante a las conductas que debían ser las “adecuadas” de protección, en momentos que el deseo de satisfacción aparece como “inescapable”?

Algunas explicaciones comienzan a aparecer en la investigación neurobiológica, como es la posibilidad de que exista una transmisión no-genómica de conductas adquiridas. Se pudo evidenciar que la disminución de los receptores a glucocorticoides, como consecuencia de “estrés psíquicos”, produce alteraciones en los mensajeros del ARN en el hipocampo de la rata. Estas alteraciones se manifiestan al separar de sus madres a las crías, acostumbradas a recibir las conductas de acicalamiento al nacer.

En el año 2001, luego del atentado a las Torres Gemelas en Nueva York, considerado como un estrés agudo, apareció publicado en el *New England Journal of Medicine* una estadística telefónica que comparó los índices de depresión y estrés postraumático de la población, que vivía cerca y lejos del World Trade Center, con años anteriores al mismo.

Los índices de estrés postraumático en los barrios cercanos al atentado fue del 7,5% en comparación con el 3,6% del año anterior; en tanto que los de depresión se elevaron al 9,7% en comparación con el 4,9% del año 2000.

En cambio, en las sociedades que viven en estrés crónico diario, el trastorno adaptativo es un ejemplo de alteración que se caracteriza porque dentro de los 3 meses existe un malestar mayor de lo esperable, un deterioro significativo de la actividad, síntomas depresivos, ansiosos y de conducta, con deterioro significativo de la actividad social y laboral, y dificultad para concentrarse.

La dificultad para resistir a un impulso, a una motivación, a la tentación de llevar a cabo un acto perjudicial hacia uno o hacia terceros, ¿causa deterioro significativo de la actividad social o laboral? ¿Es congruente con el estado de ánimo y puede ser tolerado hasta convertirse en un trastorno adaptativo al medio que origina otras patologías?

Los abordajes para estos trastornos son múltiples; sin embargo, sólo nos referiremos al psicofarmacológico, ya que la psicoterapia, la psicoeducación y la protección social que un Estado debe realizar sobre su población, no es ámbito de esta clase.

Es conocido que, por ejemplo, los impulsos a beber alcohol, fumar o jugar pueden ser considerados disruptivos o congruentes con el nivel individual-familiar, pero en general la consulta es por la imposibilidad de control de ellos por el enfermo y su familia.

Quedan pocas dudas de la necesidad del tratamiento psicofarmacológico, ya que la satisfacción en el ámbito mental implica peligrosidad para la vida física.

En un estudio publicado en el *Lancet*, que abarcó a 29.000 personas seguidas durante 9 años, se comprobó que aquellos que presentaron **infarto de miocardio** mostraron 3,3 veces más colesterol, 2,9 veces más tabaquismo y 2,6 veces

mayores índices de estrés y depresión que el grupo control, de 14.000 personas que no presentaron infarto.

Es decir que, por ejemplo, los trastornos de los impulsos orales (obesidad y tabaquismo) y los del ánimo tendrían que tratarse de manera precoz, no sólo por los médicos internistas, sino de manera primaria por los profesionales de la salud mental, para intentar impedir este maltrato hacia la salud física y con la vida, ya que no es, precisamente, el sufrimiento mental o el medio, sino las alteraciones producidas por los deseos del propio individuo los responsables de los trastornos.

El buscador de sensaciones, con sus conductas desinhibidas y riesgos innecesarios, que generan un estado de satisfacciones con aumento de la adrenalina-dopamina, hace de estas patologías un final común neuroquímico pasible de tratamiento psicofarmacológico.

Se conoce estadísticamente que determinados eventos estresantes vitales pueden ser más perjudiciales que otros, al punto tal que algunos de ellos predicen la aparición de trastornos depresivos y/o de ansiedad.

En un estudio que abarcó a 7.322 parejas de mellizos, donde los controles normales son los propios hermanos genéticos se evaluaron diferentes dimensiones estresantes como por ejemplo: las pérdidas afectivas, las humillaciones, considerarse atrapado por una situación (estrés “inescapable” etc.). (cuadro 5)

Existe una relación directa con las dimensiones estudiadas, como son las pérdidas y las humillaciones, para la aparición de los trastornos depresivos. El miedo y la peligrosidad crónica se relacionan con la aparición de los trastornos de ansiedad.

Las investigaciones desarrolladas por Sapolsky en monos, en su hábitat natural, comprobaron que los **monos mejor conectados socialmente y sin agresividad presentaban niveles bajos de cortisol** y que la prueba de estimulación a la dexametasona era negativa (el estímulo del corticoide exógeno disminuye el cortisol circulante como efecto inhibitorio sobre la ACTH hipotálamica), en tanto que los que se mostraban asociales y aislados dentro del clan tenían la prueba positiva -la dexametasona no inhibía la descarga de ACTH y la misma seguía estimulando la producción del cortisol endógeno-. (cuadro 6)

Estas aseveraciones en animales de experimentación pueden tener un correlato clínico a través de los estudios realizados por Marmot en los empleados públicos de Inglaterra.

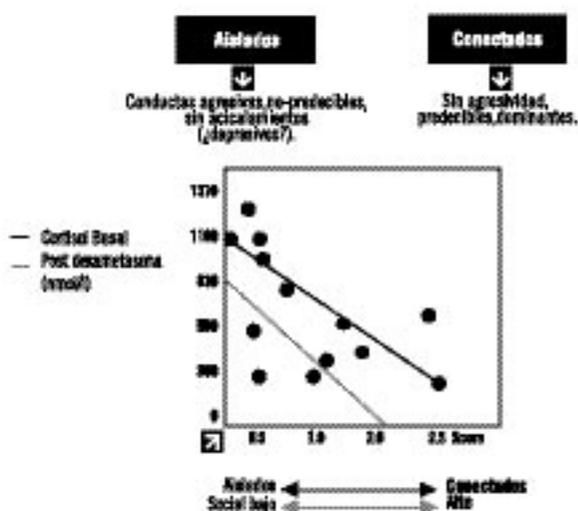
Se hizo el seguimiento de 7.032 empleados públicos durante 5 años para determinar las muertes por eventos cardiológicos en ese período. **Los empleados de menor jerarquía en la línea pública presentaron un bajo nivel de autonomía, con un 50% de mayor riesgo cardiovascular que los de mayor jerarquía.**

Los eventos estresantes vitales difieren según como se los analice.

Si se compara a las pacientes que presentaron el primer episodio depresivo

**CUADRO 5. (18)** n: 7.322 parejas de monjes (394-3974) 96.692 personas/monjes

Factores estrésantes vitales (en años vitales) predictores de DM y TAB	<p><b>DM PERDIDAS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Fallocimiento.</li> <li>■ Separación por decisión propia o acuerdo.</li> <li>■ Pérdida afectiva moderada.</li> <li>■ Pérdida afectiva leve (inc. muerte).</li> </ul> <p><b>HUMILLACIONES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Separación iniciada por el ser querido con pena. Reconocimiento de que será prolongada o definitiva.</li> <li>■ Actos delictivos leves de la pareja.</li> <li>■ Rechazo por la pareja (verbal e físicos).</li> </ul> <p><b>ENTRAPADO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Prolongado.</li> <li>■ Prolongado con empeoramientos.</li> <li>■ Inescapable.</li> </ul> <p><b>TAG EPILISBROS POTENCIALES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 0: Ninguna</li> <li>■ 1: Menor</li> <li>■ 2: Moderada</li> <li>■ 3: Alta</li> <li>■ 4: Severa</li> </ul>
--	--

**CUADRO 6. Reactividad del eje HPA en monos sin cautiverio (29)**

con las siguientes recurrencias, con respecto de las hermanas mellizas que no manifestaron síntomas de depresión, la importancia de los eventos del desencadenamiento de la depresión depende del riesgo genético previo.

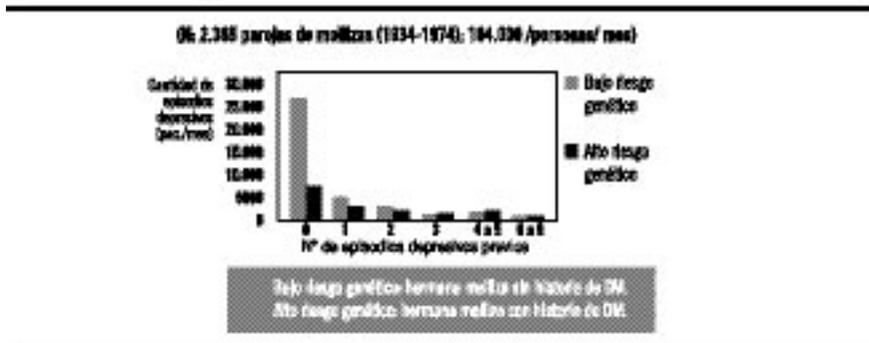
Se considera **riesgo genético** alto cuando una de las mellizas presenta historia de depresión mayor y **riesgo genético bajo** cuando no la presenta.

**Los eventos estresantes tienen mayor probabilidad de desencadenar el episodio depresivo en las que presentan bajo riesgo genético.** (cuadros 7 y 8)

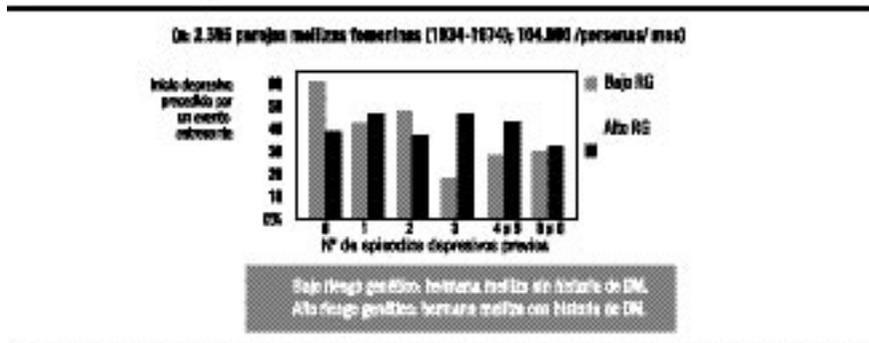
¿Qué relación guarda el comienzo de los episodios depresivos con los eventos estresantes vitales en general?

Existen diferencias, como se mencionó más arriba, entre las mujeres que presentaron bajo y alto riesgo genético para el desencadenamiento del primer episodio depresivo. A partir del segundo episodio depresivo en adelante, ambos riesgos genéticos (alto y bajo) se equiparan, no teniendo correlación la aparición de los episodios futuros con los eventos estresantes vitales de los pacientes.

**CUADRO 7. Inicio depresivo en relación a los eventos estresantes (18-19)**



**CUADRO 8. Inicio depresivo en relación a los eventos estresantes (18-19)**



Ello puede significar la existencia de un “aprendizaje mental” (¿del tipo *kindling*?) en el desarrollo de los futuros episodios depresivos.

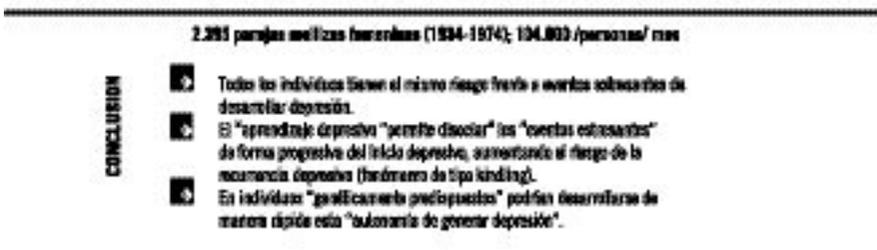
**Sin embargo, todos los individuos tienen el mismo riesgo de desarrollar depresión frente a eventos estresantes.**

El aprendizaje depresivo permite disociar los eventos estresantes de forma progresiva del inicio depresivo, aumentando el riesgo de la recurrencia depresiva. **En individuos genéticamente predispuestos se podría desarrollar de manera rápida esta autonomía de generar depresión.** (cuadro 9)

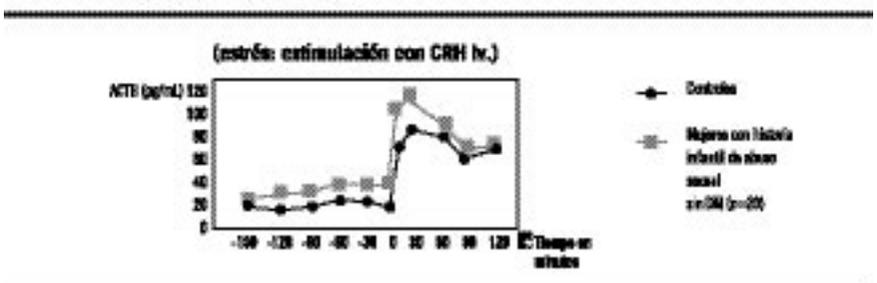
Los estudios de mujeres con estrés postraumático (historia de abuso sexual infantil) aparecen con mayor vulnerabilidad a la prueba de hormona liberadora de ACTH, como consecuencia de la liberación de cortisol endógeno.

Cuando se realiza la prueba de estimulación por el factor liberador de ACTH, el eje HPA está sensibilizado y libera mayor cantidad de ACTH-cortisol ante un estrés provocado, comparado con mujeres depresivas sin estrés traumático previo. (cuadro 10)

**CUADRO 9. Relación entre la cantidad de episodios depresivos previos y eventos estresantes (19)**



**CUADRO 10. Reactividad del eje HPA en mujeres adultas con historia de abuso sexual infantil (17)**

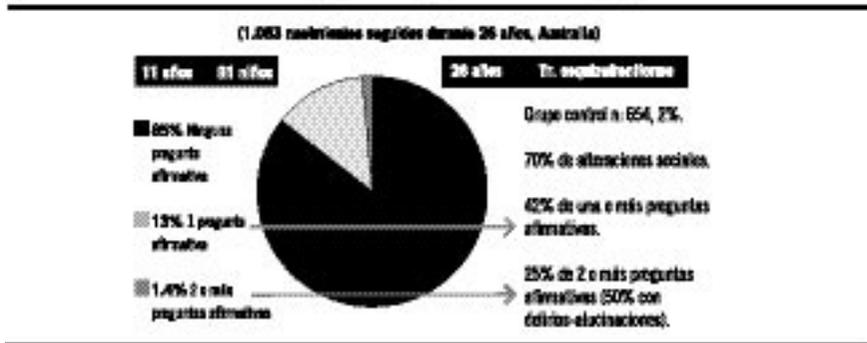


Con respecto a la esquizofrenia, se siguieron durante 15 años a niños que a los 11 años de edad se les preguntó:

- 1) ¿Alguien pudo leer alguna vez tus pensamientos?
- 2) ¿Pudo alguien enviarte mensajes a través de la radio o la televisión?
- 3) ¿Alguna vez pensaste que alguien te podía seguir o espiar?
- 4) ¿Podes escuchar voces que los demás no oyen?

Estas preguntas, muchas veces consideradas como “normales para la edad” revelaron, 15 años después, que el 42% del 13% (de 1.083 nacimientos en Australia) que contestó como afirmativa una pregunta tenían trastornos esquizofreniformes y el 50% del 1,4% de los que habían contestado 2 o más preguntas afirmativas tenían trastornos esquizofreniformes, con un 50% de delirios y alucinaciones. (cuadro 11)

**CUADRO 11. Predictores del espectro esquizofreniforme (38)**



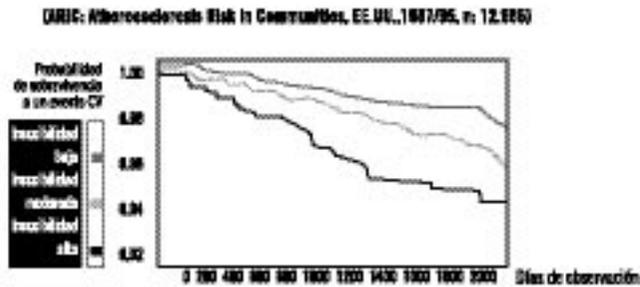
Con respecto al seguimiento de las personalidades con características de irascibilidad, un estudio reveló que de 12.986 (6 años después) tenían menor supervivencia a los eventos cardiovasculares aquellos que presentaban el puntaje más alto en las escalas de agresividad. (cuadro12)

Las escalas de irascibilidad pueden ser usadas como predictores, presentando un peor pronóstico con mayor número de eventos cardiovasculares en los enfermos con consumos elevados de alcohol y tabaco. También presentan agravamiento, pero en menor proporción, los hipertensos, los diabéticos y los hipercolesterolémicos. (cuadro 13)

Las benzodiazepinas siguen siendo una medicación muy utilizada, pese a las recomendaciones realizadas por su potencial poder adictivo y la producción de alteraciones mnésicas, que siempre fueron motivos de discusión, dado que no se pudieron comprobar de manera fehaciente. (cuadro 14)

En una estadística realizada en 130.000 prescripciones de pacientes depresivos por la Administración de los Veteranos en EE.UU., se demostró que el 41% de las recetas era para mayores de 65 años, el 40% para ser usada en comorbilidades clínicas y el 46% en comorbilidades psiquiátricas. El 36% presentaba aso-

**CUADRO 12 . Predisposición a la ira y al riesgo cardiovascular: sobrevivida (38)**



**CUADRO 13. Escala de irascibilidad (“enojo, ira, estrés”) y riesgo cardiovascular (39)**

(Atherosclerosis Risk in Communities, ARIC 1987/95, EE.UU.)

	Población N: 12.966	Puntajes bajas a moderadas	Puntajes altos
Fumadores		20%	31%
Alcohólicos		55%	61%
Hipertensos		35%	37%
Diabéticos		11%	13%
Colectaral		37%	36%

ciaciones con antidepresivos, el 78% las seguía usando durante 3 meses y el 61% durante 6 meses. (cuadro 15)

Si los inconvenientes mencionados más arriba fuesen totalmente veraces y a se hubiesen evidenciado en poblaciones tan numerosas en el tiempo transcurrido desde su aparición, que data de más de 50 años.

A ello se agrega que los clásicos manuales-guías de tratamiento sostenían en 1998 que los IRSS “*eran la mejor opción de tratamiento farmacológico para el pánico por carecer de efectos cardiovasculares, anticolinérgicos y de privación.*”. Si embargo, la queja de los pacientes en tratamientos prolongados lo constituyen las alteraciones del apetito y de la sexualidad.

El masivo de uso de benzodiazepinas para contrarrestar los síntomas de ansiedad, irascibilidad y pánico de manera rápida siguen vigentes hasta el día de hoy, aunque el tratamiento a largo plazo implique el uso de los antidepresivos de nueva generación. Los inconvenientes derivados de ellos incrementa la exigencia médico-paciente del uso de las benzodiazepinas en el largo plazo.

Existe aún un hiato entre los estudios clínicos y la práctica clínica psicofarmacológica, que debería realizarse por periodos determinados, en acuerdo con el paciente, estableciendo los “pro y contra” de cada medicación benzodiazepínica y/o antidepresiva, regida por la experiencia práctica del que receta y del que consume.

Ello se evidenció en un estudio que determinó qué tipo de pacientes son los que un protocolo de ensayos clínicos exige para el estudio de un nuevo antidepresivo. En la selección se fueron descartando pacientes que se consideraban “complejos”, pero que en realidad son los que en la práctica corriente concurren a la consulta de un psiquiatra clínico, quedando finalmente como “depresivos puros” menos del 10 % de la muestra que se quería estudiar. Por lo tanto, los clásicos estudios “bajo protocolo” dan escasa cuenta de la práctica clínica psiquiátrica. (cuadro 16)

**CUADRO 14. Ansiolíticos y antidepresivos más prescritos en EE.UU.**

(National disease and therapeutics index, 2001, EE.UU.)

Benzodiazepinas		Miles de recetas	Dosis promedio 10 años
Alprazolam	15%	(31)	1.2 ± 1.4 mg
Lorazepam	10%	(21)	1.3 ± 1.5 mg
Clonazepam	9%	(13)	1.5 ± 1.3 mg
Diazepam	4%	(13)	4.0 ± 9.0 mg
Antidepresivos		Miles de recetas	Dosis promedio 10 años
Paroxetina	12%	(25)	22 ± 16 mg
Venlafaxina	6%	(13)	64 ± 65 mg
Sertralina	6%	(28)	27 ± 16 mg
Citalopram	4%	(17)	

**CUADRO 15. Prescripciones de benzodiazepinas por médicos clínicos en 128.029 pacientes depresivos**

(Registro de recetas del Veterans Administration EE.UU., durante 3 meses del año 2003)

41% mayores de 65 años.	36% AD + BZ
40% con comorbilidades clínicas.	78% BZ durante 3 meses
46% con comorbilidades psiquiátricas (PTSD, ansiedad, abuso de sust.).	61% BZ durante 6 meses

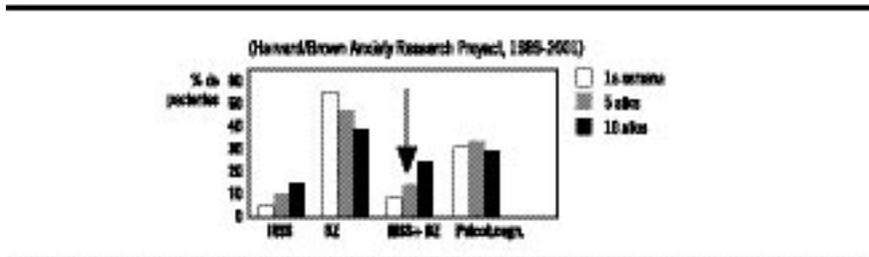
**CUADRO 16. Pacientes depresivos "clínicos" vs. "puros" (n= 346) (36-37)**



En los últimos 5 a 10 años, si bien existe un aumento de las prescripciones de los IRSS, el mayor incremento en el tratamiento de la ansiedad lo constituyeron la asociación de los antidepresivos con las benzodiazepinas. (cuadro 17)

Posiblemente la explicación del mayor uso no sólo habrá que buscarla en el mejoramiento de la ansiedad psíquica, sino en la mejoría clínica que las benzodiazepinas ejercen sobre los fenómenos objetivos y subjetivos de los síntomas cardíacos.

**CUADRO 17. Tendencias del tratamiento de la ansiedad (n= 443) (4)**



Si se tiene en cuenta que la **variabilidad cardíaca (tiempo que existe entre el espacio RR y la presión arterial sistólica)** está regulada por los baroreceptores y ellos están influidos muy sensiblemente por los estados emotivos, el dolor, la atención visual y el procesamiento emocional, y son las benzodiazepinas las que disminuyen la sensibilidad de los mismos, podría atribuirse el por qué del consumo masivo de las BZ.

Los **baroreceptores** son un conjunto de terminales nerviosas que se encuentran en la pared de las aurículas, vena cava, senos carotídeos y arco aórtico, que regulan la presión arterial. Esta variabilidad es posible medirla a través de la onda pulsátil que se registra para cada latido desde un sensor digital.

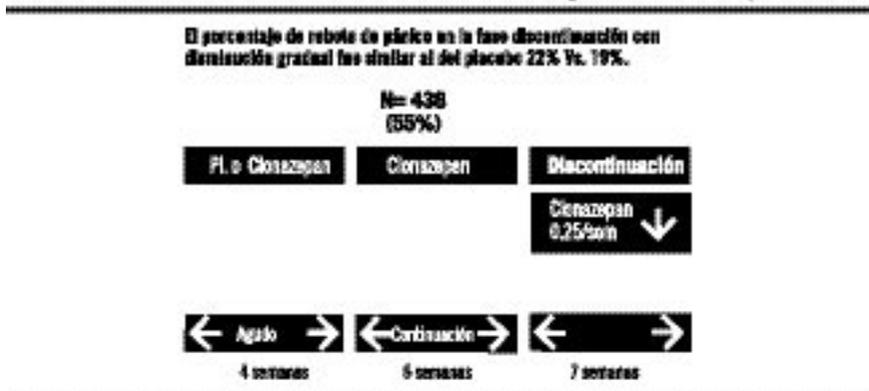
Este índice muestra diferencias entre sujetos normales y emocionales, en la presión sistólica, en la frecuencia cardíaca y en la noradrenalina circulante.

El **alprazolam y el clonazepam** son los más comúnmente usados para este tipo de trastornos.

Con el alprazolam debe vigilarse las dosis al comienzo del tratamiento, ya que con dosis mayores a 4, 8 o 12 mg al comienzo del tratamiento pueden aparecer alteraciones en la precisión cognitiva y/o viso-motora

De discontinuarse el clonazepam debe hacerse en forma muy gradual, para evitar el efecto rebote, especialmente en el desorden de pánico. (cuadro 18)

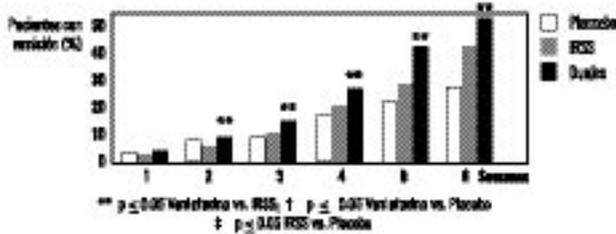
**CUADRO 18. Prevención del rebote con la discontinuación gradual de clonazepam (48)**



La diferencia entre antidepresivos de tipo **IRSS y duales** es objeto, en la actualidad, de estudios multicéntricos para poder determinar efectos colaterales en el largo plazo.

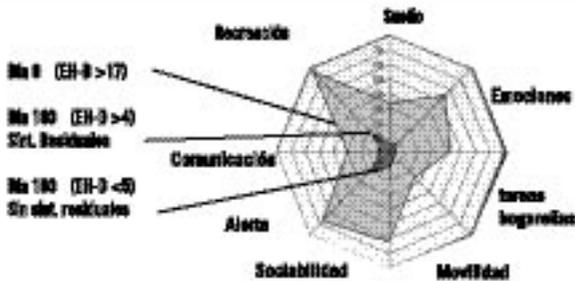
Existen estudios con meta-análisis, donde se pueden apreciar algunas diferencias entre ambos grupos. (cuadro 19)

**CUADRO 19. Diferencias entre IRSS dales en pacientes que presentaron remisión de la depresión ( $\geq 7$  en la escala de Hamilton-D) (N=7.000) (41)**



Con el **milnacipram** la diferencia a largo plazo se puede observar al año frente a los placebos y también a través de las escalas de evaluación, no solamente la de Hamilton, sino sobre la variabilidad en la escala de vida social de los pacientes depresivos. (recreación, sueño, emociones, sociabilidad) (cuadro 20).

**CUADRO 20. Mejoría a los 180 días de los puntajes de la escala de vida en pacientes tratados con milnacipran (n: 214) (42)**



Existen **fármacos de diferentes mecanismos de acción** con eficaces efectos ansiolíticos. (cuadro 21)

Además, los nuevos desarrollos permitirán abordar la depresión y la ansiedad desde otras vías de abordaje neuroquímico como se observa en los cuadros 22 y 23.

Se pensaba que la neurotransmisión se realizaba por un **código genético** preestablecido de manera fija, es decir, que no se actuaba sobre los neurotransmisores desde el punto de vista genético; sin embargo, Borodinsky demostró que en las neuronas embriogénicas del sapo se puede alterar el código genético de los

neurotransmisores según la toxicidad cálcica, sin que la neurona cambie su potencialidad. Sigue en estudio, con resultados prometedores para la depresión, la **estimulación magnética transcraneal**, que estimula el cerebro a través de impulsos magnéticos y permite que se genere una energía que puede ser convulsiva o no convulsiva. Se está desarrollando más la estimulación no-convulsiva, ya que hay estudios en fase III con buenos resultados.

**CUADRO 21. Psicofármacos con efectos ansiolíticos**

<b>Benzodiazepinas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. Convencionales: lorazepam, bromazepam, diazepam, etc.</li> <li>2. De alta potencia: alprazolam, clonazepam</li> </ul>
<b>Antidepresivos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. Tricíclicos: amitriptilina.</li> <li>2. ISRS: paroxetina, sertralina, fluoxetina, citalopram, escitalopram</li> <li>3. Duales: venlafaxina, milnacipran, duloxetina</li> </ul>
<b>Progabérgicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>lanicetina, gabapentina, tiagabina, pregabalina</li> </ul>
<b>Antipsicóticos atípicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>arazapina (aridolol)</li> </ul>

**CUADRO 22. Nuevos desarrollos en el tratamiento del estrés y la depresión**



**CUADRO 23. Nuevos desarrollos antidepresivos**

<input checked="" type="checkbox"/> <b>Agonistas</b> Agonista serotonérgico, serotonérgico 5-HT <sub>2c</sub>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Fraxotina</b> Agonista dopaminérgico
<input checked="" type="checkbox"/> <b>Anticuerpo P</b> Antígeno RE3	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Módulo de</b> Potenciador de 5-HT
<input checked="" type="checkbox"/> <b>Mitriptina</b> Antígeno CB1	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Antagonistas</b> parciales de D <sub>1</sub> y noradrenalina Antidopérgico
<input checked="" type="checkbox"/> <b>Elicina</b> Antígeno EL (ácido rico en leucina)	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Antagonistas</b> serotonérgicos transcortisol



## Conclusiones

### 1) ¿Existe evidencia médica de que los eventos estresantes inciden en la aparición y mantenimiento de los trastornos mentales “clásicos” y los “de última generación”?

Existe evidencia médica de que los eventos estresantes inciden en la aparición y mantenimiento de trastornos mentales “clásicos” y los “de última generación” (stalking o acoso; gambling o juegos; estrés con/sin resiliencia; sensation seeking behavior o buscador de sensaciones, etcétera).

### 2) ¿Qué influencia tiene la vulnerabilidad genética familiar y adquirida en la aparición y/o desarrollo de los trastornos mentales?

Existe evidencia de mayor incidencia en la aparición y desarrollo de trastornos mentales en los individuos vulnerables genéticamente y evidencias genéticas probables en los trastornos mentales adquiridos, en especial en aquellos que hayan sufrido fenómenos traumáticos.

### 3) ¿Qué posibilidad terapéutica brindan los psicofármacos, teniendo en cuenta la vulnerabilidad genética, el estrés y los cambios sociales actuales?

El tratamiento psicofarmacológico permite mejorar los síntomas clínicos por ahora, modificando los neurotransmisores. Existe evidencia experimental de que los transportadores (de Na, 5-HT, etc.) puedan modificar el código genético. Los

psicofármacos pueden regular las cantidades neuroquímicas del aparato mental, contribuyendo a la aparición del mundo representacional.

**4) ¿Los estudios clínicos controlados (con sus respectivas escalas), que se realizan en enfermos seleccionados, proporcionan suficiente evidencia médica para su aplicabilidad a la psicofarmacología clínica?**

Si bien los estudios clínicos demuestran evidencia terapéutica, ello no es suficiente. Las evidencias médicas no pueden ser trasladadas de manera automática a la psiquiatría clínica “cotidiana”, sin una “traducción” adecuada para su aplicación práctica. Diagnóstico clínico y “escucha del paciente” son imprescindibles para el uso precoz de los psicofármacos. Falta aún el desarrollo de estudios comparativos a largo plazo. De lograrse, la industria farmacéutica y el Estado (como contralor), podrían contribuir al mejoramiento de la calidad en la vida mental de la población.

## Bibliografía

1. **Argyropoulos S. V., Nutt D. J.:** “The use of benzodiazepines in anxiety and other disorders”; *European Neuropsychopharmacology*, 1999; 6: 407-412.
2. **Bjelland I., Tell G. S. y col.:** “Folate, Vitamin B12, Homocysteine, and the MTHFR 677C-T Polymorphism in Anxiety and Depression”; *Arch. Gen. Psychiatry*, 2003; 60: 618-626.
3. **Borodinsky L. N., Root C. M. y col.:** “Activity-dependent homeostatic specification of transmitter expression in embryonic neurons”; *Nature*, 2004; 429: 523-530.
4. **Bruce S. E., Vasile R. G. y col.:** “Are Benzodiazepines Still the Medication of Choice for Patients With Panic Disorder With or Without Agoraphobia?”; *Am. J. Psychiatry*, 2003; 160: 1432-1438.
5. **Byrne M., Agerbo E. y col.:** “Parental Age and Risk of Schizophrenia”; *Arch. Gen. Psychiatry*, 2003; 60: 673-678.
6. **Costello E. J., Mustillo S. y col.:** “Prevalence and Development of Psychiatric Disorders in Childhood and Adolescence”; *Arch. Gen. Psychiatry*, 2003; 60: 837-844.
7. **Davidson R. J., Irwin W. y col.:** “The Neural Substrates of Affective Processing in Depressed Patients Treated With Venlafaxine”; *Am. J. Psychiatry*, 2003; 160: 64-75.
8. **Driessen M., Herrmann J. y col.:** “Magnetic Resonance Imaging Volumes of the Hippocampus and the Amygdala in Women With Borderline Personality Disorder and Early Traumatization”; *Arch. Gen. Psychiatry*, 2000; 57: 1115-1122.
9. **Essex M. J., Kleim M. H. y col.:** “Maternal Stress Beginning in Infancy May Sensitize Children to Later Stress Exposure: Effects on Cortisol and Behavior”; *Biol. Psychiatry*, 2002; 52: 776-784.
10. **Frasure-Smith, N., Lespérance F.:** “Depression and Other Psychological Risks Following Myocardial Infarction”; *Arch. Gen. Psychiatry*, 2003; 60: 627-636.
11. **Glassman A. H., Shapiro P. A.:** “Depression and the Course of Coronary Artery Disease”; *Am. J. Psychiatry*, 1998; 155: 1-11.

12. Heim C., Newport D. J. y col.: "Altered Pituitary-Adrenal Axis Responses to Provocative Challenge Tests in Adult Survivors of Childhood Abuse"; *Am. J. Psychiatry*, 2001; 158: 575-581.
13. Heim C., Newport D. J. y col.: "Pituitary-Adrenal and Automatic Responses to Stress in Women After Sexual and Physical Abuse in Childhood"; *JAMA*, 2000; 284: 592-597.
14. Hirschfeld R. M. A.: "The Comorbidity of Major Depression and Anxiety Disorders: Recognition and Management in Primary Care"; *Primary Care Companion, J. Clin. Psychiatry*, 2001; 3: 244-254.
15. Isensee B., Wittchen H. y col.: "Smoking Increases the Risk of Panic"; *Arch. Gen. Psychiatry*, 2003; 60: 692-700.
16. *JAMA*: "Mental Stress During Daily Life Triggers Myocardial Ischemia"; 1997; 277: 1558-1559.
17. Kendler K. S., Hettema J. M. y col.: "Life Event Dimensions of Loss, Humiliation, Entrapment and Danger in the Prediction of Onsets of Major Depression and Generalized Anxiety"; *Arch. Gen. Psychiatry*, 2003; 60: 789-796.
18. Kendler K. S., Thornton L. M. y col.: "Genetic Risk, Number of Previous Depressive Episodes, and Stressful Life Events in Predicting Onset of Major Depression"; *Am. J. Psychiatry*, 2001; 158: 582-586.
19. Kendler K. S., Thornton L. M. y col.: "Stressful Life Events and Previous Episodes in the Etiology of Major Depression in Women: An Evaluation of the "Kindling" Hypothesis"; *Am. J. Psychiatry*, 2000; 157: 1243-1251.
20. Kim-Cohen J., Caspi A. y col.: "Prior Juvenile Diagnoses in Adults With Mental Disorder"; *Arch. Gen. Psychiatry*, 2003; 60: 709-717.
21. Kotliar C., Gómez Llanbí H.: "Depresión y Enfermedad Cardiovascular: mecanismos fisiológicos y análisis de los efectos cardiovasculares de los antidepresivos de última generación"; *Farmacología Cardiovascular*, 2004; 3: 17-19.
22. Leserman J., Petitto J. M. y col.: "Impact of Stressful Life Events, Depression, Social Support, Coping, and Cortisol on Progression to AIDS"; *Am. J. Psychiatry*, 2000; 157: 1221-1228.
23. McEwen B. S.: "Protective and Damaging Effects of Stress Mediators"; *The New England Journal of Medicine*, 1998; 338: 171-179.
24. McEwen B. S.: "Sex, stress and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process"; *Neurobiology of Aging*, 2002; 23: 921-939.
25. Meltzer H. Y., Alphas L. y col.: "Clozapine Treatment for Suicidability in Schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT)"; *Arch. Gen. Psychiatry*, 2003; 60: 82-91.
26. Merikangas K. R., Zhang H. y col.: "Longitudinal Trajectories of Depression and Anxiety in a Prospective Community Study"; *Arch. Gen. Psychiatry*, 2003; 60: 993-1000.
27. Reinherz H. Z., Paradis A. D. y col.: "Childhood and Adolescent Predictors of Major Depression in the Transition to Adulthood"; *Am. J. Psychiatry*, 2003; 160: 2141-2147.
28. Rozanski A., Blumenthal J. y col.: "Impact of Psychological Factors on the Pathogenesis of Cardiovascular Disease and Implications for Therapy"; *Circulation*, 1999; 99: 2192-2217.
29. Sapolsky R. M.: "Glucocorticoids and Hippocampal Atrophy in Neuropsychiatric Disorders"; *Arch. Gen. Psychiatry*, 2000; 57: 925-935.
30. Sheline Y. I., Gado M. H. y col.: "Untreated Depression and Hippocampal Volume Loss"; *Am. J. Psychiatry*, 2003; 160: 1516-1518.
31. Stahl S. M.: "Don't Ask, Don't Tell, but Benzodiazapines Are Still the Leading Treatments for An-

- xiety Disorder"; J. Clin. Psychiatry, 2002; 69: 756-757.
32. **Step toe A., Marmot M.:** "Burden of Psychosocial Adversity an Vulnerability in Middle Age: Associations With Biobehavioral Risk Factors and Quality of Life"; Psychosomatic Medicine, 2003; 65: 1029-1037.
  33. **Uhlenhurth E. H., Balter M. B. y col.:** "International Study of Expert Judgment on Therapeutic use of Benzodiazepines and other Psychotherapeutic Medications: VI. Trends in Recommendations for the Pharmacotherapy fo Anxiety Disorders, 1992-1997"; Depression and Anxiety, 1999; 9: 107-116.
  34. **Wight E., Lasher Sisson T. y col.:** "Pharmacokinetics and Psychomotor Performance of Alprazolam: Concentration-Effect Relationship"; J. Clin. Pharmacol., 1997; 37: 321-329.
  35. **www.mc.vanderbilt.edu:** "Baroreflejo".
  36. **Zimmerman M., Mattia J. I.:** "Differences Between Clinical and Research Practices in Diagnosing Borderline Personality Disorder"; Am. J. Psychiatry, 1999; 156: 1570-1574.
  37. **Zimmerman M., Mattia J. I. y col.:** "Are Subjects in Pharmacological Treatment Trial of Depression Representative of Patients in Routine Clinical Practice?"; Am. J. Psychiatry, 2002; 159: 469-473.
  38. **Poultron y col.:** "Children self report in Schizophrenia", Archives General Psychiatry 2000; 57: 1053-1058.
  39. **Williams y col.:** "Anger Proneness Predicts Heart Disease Risk", Circulation 2000; 101: 2034-2039.
  40. **Móroz y col.:** "Efficacy, Safetyand Gradual Discontinuarion of Clonazepam"; Journal Cl. Psychiatry 1999; 60: 604-612.
  41. **Nemeroff y col.:** "Comprehensive Pooled Analisis of Remission Data Venlafaxine vs. IRSS", Annual Meeting APA, San Francisco, 2000"
  42. **Delini Stula y col.:** "Milnacipran: un antidepressivo selectivo", Human Psychopharmacology 2000; 15: 255-260.

## c2.

# Agresividad y violencia. Aspectos neurobiológicos y abordaje psicofarmacológico

PATRICIA FRIEDER

### Introducción

La impulsividad, la agresividad y la violencia constituyen en la sociedad actual un problema de salud pública y una amenaza a la seguridad, y existen evidencias de que en muchos casos la violencia se asocia a desordenes mentales. En realidad, la impulsividad y la agresión son comportamientos naturales y esenciales para la supervivencia de las especies, pero existe una variedad de conductas inapropiadas derivadas de la impulsividad y de la agresividad, que se presentan en diversos trastornos psiquiátricos. Existen mecanismos cerebrales que controlan la impulsividad y comprender estos mecanismos permite diseñar las estrategias adecuadas para tratar estas conductas inapropiadas.

Los objetivos de esta presentación son:

- 1) describir los mecanismos básicos de la neurobiología de la impulsividad y la agresividad;
- 2) determinar cuándo la conducta impulsiva se vuelve patológica;
- 3) reseñar el tratamiento actual de la impulsividad-agresividad.

### Definiciones

**Agresividad:**

Es una conducta hostil o amenazante para sí mismo, para otras personas u objetos, que puede ser:

- verbal (ruidos fuertes, gritos, maldiciones amenazas);
- vocal;

- física contra objetos (golpear puertas, arrojar ropas, comida, objetos, romper objetos, muebles, ventanas, incendiar, marcar, etc.);
- física contra otros: heteroagresiva ( patear, pegar, empujar, escupir, morder, utilizar armas, etc.);
- física contra sí mismo: autoagresiva (cortarse, quemarse, arrojarse contra el piso, arrancarse el cabello, golpearse la cabeza, etc.);
- sexual.

**Impulsividad:**

Tendencia a actuar sin considerar las consecuencias para sí o para otros.

**Violencia:**

Ejercicio de la fuerza física para abusar o dañar a otra persona u objeto.

**Agitación:**

Es una actividad motriz excesiva, asociada a un sentimiento de tensión interna generalmente improductiva y repetitiva (como caminar o frotarse las manos).

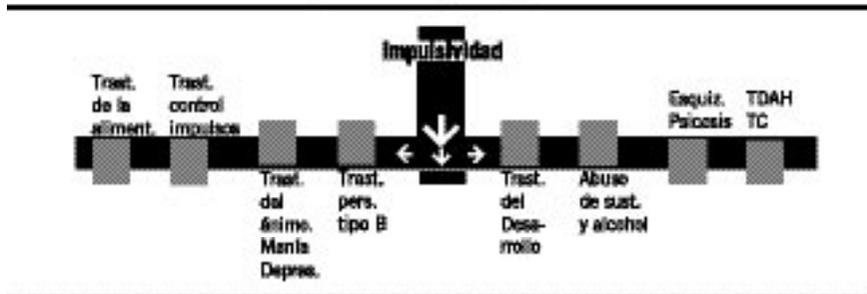
A su vez, la violencia puede ser **premeditada**, que se caracteriza por ser: racional, a sangre fría y generalmente no es el objeto de tratamiento psicofarmacológico, salvo cuando está asociada a ideas delirantes que generan agresión premeditada (Ej. voces que le ordenan agredir a alguien), o **impulsiva**, que es irracional y explosiva, y puede ser tratada con psicofármacos.

Existe, además, un tipo de agresividad asociada a trastornos neurológicos (delirium, tumores cerebrales, traumatismos de cráneo, epilepsia, infecciones, demencia, accidentes cerebrovasculares). Son todas patologías en las que puede haber manifestaciones de agresividad e impulsividad.

También hay fármacos que pueden generar conductas agresivas y violentas: sedativos, hipnóticos, analgésicos, corticoides, estimulantes, etcétera.

Finalmente, en todos los trastornos psiquiátricos puede aparecer la impulsividad como un síntoma predominante (cuadro 1):

**CUADRO 1. Trastornos con impulsividad (DSM IV)**



- en los trastornos del ánimo (manía, pero también en la depresión que lleva al suicidio);
- en los trastornos de personalidad del tipo B (trastorno límite y en la personalidad antisocial);
- en los trastornos del desarrollo, autismo, abuso de sustancias y alcohol;
- en la psicosis, específicamente en la esquizofrenia, en los trastornos por déficit atencionales, en los de conducta, en los de la alimentación y en los de control de los impulsos.

## Neurobiología de la conducta impulsiva

La iniciación de una conducta requiere un balance entre la generación de esa conducta y la adaptación de la misma al contexto, y un screening o selección inicial, que ocurre por fuera de la conciencia en menos de la mitad de un segundo e involucra un filtro que influye en la corteza prefrontal, en la amígdala y en otras regiones cerebrales. La impulsividad ocurre cuando este proceso falla y lleva a actos destructivos, como violencia y suicidio.

En realidad, ningún comportamiento es impulsivo en forma innata, puede ser impulsivo o planeado, **lo importante es la falta de reflexión o de consideración por las consecuencias**. Esto puede ocurrir porque el filtro esté defectuoso, o estando normal pero sobrecargado, debido a una sobrestimulación, como en el caso de las drogas o el estrés.

Entonces, hay un screening que es preintencional, es anterior a la conciencia y luego se produce la deliberación consciente, la elección de la conducta y finalmente la acción.

Cuando este balance fracasa se actúa sin reflexionar, lo cual implica que la impulsividad es el fracaso del balance entre generación y screening de la conducta, lo que impide que la conducta motivada se adapte al contexto externo o interno.

¿Es este *screening* inconsciente y precede a la decisión consciente?

Esta pregunta pudo ser respondida a través de un estudio en el cual sujetos normales frente a un juego de cartas, en el que tenían que elegir entre una situación de riesgo -perder o ganar mucho-; antes de la elección consciente ya tenían una respuesta anticipatoria registrada a través de los niveles medidos por la conductancia cutánea, a diferencia de sujetos con lesión prefrontal, que no tenían esta respuesta anticipatoria de la respuesta galvánica epidérmica.

Este estudio demostró que el screening inconsciente precede a la elección consciente y funciona para asegurar que el comportamiento se adapte al contexto.

Otra forma de valorar la impulsividad es como una incapacidad para retrasar la recompensa, prefiriéndose una pequeña recompensa inmediata a una mayor, pero más tardía, y también como una incapacidad para conformar el comportamiento al contexto, retrasando la acción hasta que el contexto sea chequeado.

Existen dimensiones desde la impulsividad de una conducta normal a una patológica:

- rasgos impulsivos;
- síntomas impulsivos;
- trastornos impulsivos.

Todos ellos abarcan la **esfera cognitiva** (reaccionar sin un plan y sin medir las consecuencias), la **esfera afectiva** (el fracaso en resistir las tendencias o impulsos dañinos) y una **esfera atencional** (incapacidad para mantener una conducta observadora).

Los rasgos impulsivos están presentes en casi todos los trastornos psiquiátricos. Los síntomas impulsivos son fundamentalmente actos impulsivos agresivos, las autoinjurias impulsivas y la conducta suicida impulsiva.

La personalidad impulsiva tiene las siguientes características (cuadro 2):

**CUADRO 2. Impulsividad como característica de la personalidad (12)**



- labilidad afectiva;
- impetuosidad;
- falta de orientación hacia el futuro;
- búsqueda de sensaciones;
- comportamientos arriesgados;
- extroversión;
- ausencia de precauciones.

El trastorno del control de los impulsos, según el DSM-IV, incluye los siguientes:

- 1) compras compulsivas;
- 2) juego patológico;
- 3) cleptomanía;

- 4) tricotilomanía;
- 5) trastorno explosivo intermitente;
- 6) piromanía;
- 7) compulsiones sexuales.

Hay predominancias por género. Predominan en el sexo masculino el juego patológico, el trastorno explosivo intermitente, la piromanía y las compulsiones sexuales, y en las mujeres, la cleptomanía, la tricotilomanía, la autoinjuria, las compras compulsivas, los atracones, etcétera. (cuadro 3)

**CUADRO 3. Trastorno de control de los impulsos: predominancia por género**

Hombres	Mujeras
Juego patológico (3%)	Cleptomanía (0,6%)
Tr. explosivo intermitente (2,4%)	Tricotilomanía (1%)
Piromanía	Autoinjurias (0,07%)
Compulsiones sexuales	Compras compulsivas (1 al 6%)
	Atracones (35%)

Estos trastornos del control de los impulsos tienen en común que hay un fracaso en resistir un impulso o tendencia que puede ser dañina para sí y para los otros. Antes del acto hay una sensación incrementada de tensión; durante el acto hay una experiencia de placer, de gratificación y alivio; muchas veces luego del acto hay arrepentimiento y autorreproches.

Hay mucha comorbilidad entre estos trastornos del control de los impulsos y los pacientes suelen presentar varios simultáneamente. Por ejemplo, el juego patológico está asociado al abuso de sustancias y alcohol (9 al 15 %); la cleptomanía a la bulimia nerviosa; la agresión al uso de sustancias; la tricotilomanía a los trastornos de la alimentación.

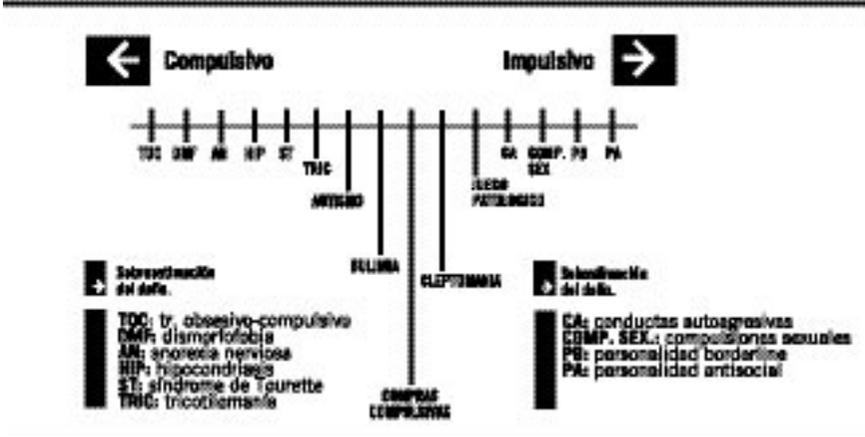
Hollander plantea que existe un espectro de las manifestaciones impulsivo-agresivas, tomando la impulsividad y la agresividad como síntomas comunes a una gran variedad de trastornos. (cuadro 4)

También lo considera desde un modelo dimensional que comienza desde lo más compulsivo a lo más impulsivo. En un polo habría una sobrestimación del daño (como se observa en los trastornos obsesivo-compulsivos, la dismorfofobia, la hipocondría) y en el otro una subestimación del daño, como se observa en las personalidades antisociales, borderline, compulsiones sexuales, juego patológico, cleptomanía. (cuadro 5)

**CUADRO 4. Trastorno de control de los impulsos: predominancia por género (2)**



**CUADRO 5. Impulsividad: un modelo dimensional (2)**



¿Cuáles son los factores que contribuyen a la generación de la impulsividad y la agresividad?

Factores genéticos, del medio ambiente, los trastornos psiquiátricos y el abuso de sustancias.

Los **factores genéticos** que se han estudiado están ligados a mutaciones y polimorfismos en las enzimas transportadoras de serotonina, de dopamina y de noradrenalina. Algunos receptores, en la MAO, en la COMT, en la triptófano-hidroxilasa y en la tiroxina-hidroxilasa, que son los precursores de la síntesis de la serotonina y de las catecolaminas. Hay polimorfismos genéticos asociados a un aumento de violencia, agresividad e impulsividad.

## Neuroquímica de la agresividad

Se ha postulado que distintos neurotransmisores podrían estar involucrados. (cuadro 6)

**CUADRO 6. Neuroquímica de la agresión**



Existen dos tipos de **óxido nítrico sintetasa**, la neuronal y la endotelial. La primera está asociada con un aumento de la agresividad y la segunda con una disminución.

La **vasopresina** está asociada a aumentos de la agresividad y la fluoxetina bloquearía esta acción.

La **testosterona** incrementada se asocia a conductas violentas, tanto en primates como en seres humanos, y se encuentra elevada en pacientes alcohólicos, violentos o delincuentes.

Los más estudiados por su relevancia en el tratamiento de la impulsividad y la agresividad son: la serotonina, el GABA y las catecolaminas.

Existe numerosa evidencia que demuestra que cuando la serotonina está disminuida hay un incremento de la impulsividad y de la agresividad.

Hay estudios en animales que lo confirman: por ejemplo, en ratones con KO del receptor 5HT 1B hay aumento de la impulsividad y en los seres humanos y primates la disminución de la serotonina se asocia a un aumento de la impulsividad, en parte relacionada con la inhibición que produce la serotonina sobre la función dopaminérgica, que es en definitiva quién produce la iniciación y la activación de las conductas.

El incremento de las catecolaminas, tanto de la función noradrenérgica cuanto de la dopaminérgica, se encuentra asociado con el aumento de la impulsividad como estado, que se observa tanto en el síndrome maníaco como con el uso de estimulantes. También estarían aumentadas en el juego patológico.

Con respecto al balance entre los **aminoácidos excitatorios e inhibitorios**,

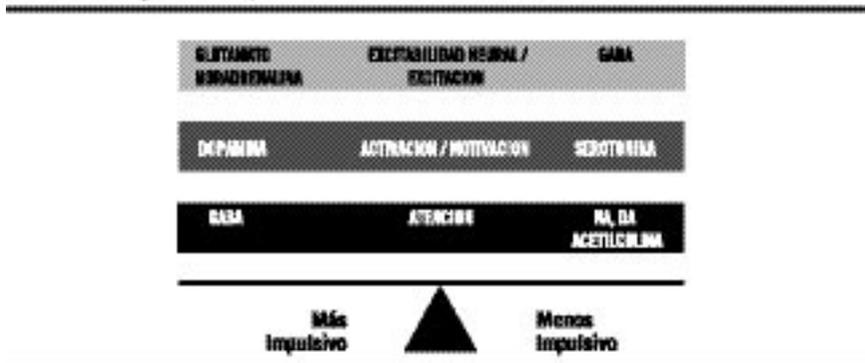
**el glutamato**, que es un aminoácido excitatorio, aumenta el arousal y facilita la actividad catecolaminérgica, que es balanceada por el GABA, que es un aminoácido inhibitorio.

Existen casos en que la estimulación aislada del GABA-A puede incrementar la impulsividad al disminuir la atención. Ello se observa, fundamentalmente, con el uso del alcohol y las benzodiazepinas, los llamados **efectos paradójales de las benzodiazepinas**, generalmente descriptos en niños, pacientes añosos y pacientes con deterioro orgánico. Es decir, que normalmente el GABA tiene una acción sedativa e inhibitoria, pero a veces puede producir aumento de la agresividad.

Debe existir un adecuado balance entre los distintos neurotransmisores que regulan las conductas:

- la dopamina actúa en la activación de las conductas y debe ser inhibida por la serotonina;
- los aminoácidos excitatorios deben ser contrarrestados por el GABA.
- cuando este equilibrio no se logra, aparecen las conductas impulsivas. En niños con trastornos por déficit atencional cuando se les mejora la atencionalidad, a través de los fármacos noradrenérgicos y dopaminérgicos, disminuye la impulsividad. (cuadro 7)

**CUADRO 7. Impulsividad, factores balanceadores (4-5)**



¿Cuáles son las áreas cerebrales que tienen que se asocian a la iniciación de las conductas?

- 1) desde el área tegmental ventral se proyecta la inervación dopaminérgica;
- 1) desde el locus coeruleus la inervación noradrenérgica;
- 2) desde el hipotálamo lateral se regulan las conductas de estimulación del apetito;
- 3) se considera al núcleo accumbens el centro de recompensa; y
- 4) se considera al núcleo caudado estar involucrado en la iniciación y timing de las conductas.

Las áreas que intervienen en la regulación, la inhibición, el screening de la conducta se relacionan, fundamentalmente, con la inervación serotoninérgica a partir del núcleo del rafe.

La corteza prefrontal actúa en el filtrado e inhibición de las conductas y el hipotálamo ventral en la inhibición de conductas del apetito. El cíngulo anterior regula la atención.

Con respecto a los factores de maduración y crecimiento, se observa que a medida que los niños se desarrollan y crecen disminuye la impulsividad. Los sistemas inhibitorios se desarrollan más lentamente que los sistemas facilitatorios.

**Existe una importante correlación con la impulsividad de los padres y son factores de riesgo, del incremento de la agresividad, las situaciones traumáticas, el abuso temprano y la exposición prenatal a drogas.**

### Impulsividad y abuso de sustancias

¿El abuso de sustancias causa impulsividad o la impulsividad causa el abuso de sustancias?

Numerosos estudios correlacionan el abuso de sustancias y alcoholismo con otros trastornos psiquiátricos. (cuadro 8)

**CUADRO 8. Comorbilidad entre trastornos psiquiátricos y abuso de sustancias**

➔ Diagnostico	➔ Abuso de Sustancias
Personalidad Antisocial	84 %
Tr. Bipolar I	61 %
Esquizofrenia	47 %
Tr. del control de los impulsos	
Tr. explosivo intermitente	100 %
Cleptomanía	50 %
Juego compulsivo	42 %
Compulsiones	37 %

Los pacientes psiquiátricos con intentos de suicidio presentan un incremento de la impulsividad, del abuso de drogas, de alcohol y de cigarrillos. En pacientes con personalidad borderline, la impulsividad es un predictor de intentos de suicidio y es frecuente el abuso de sustancias.

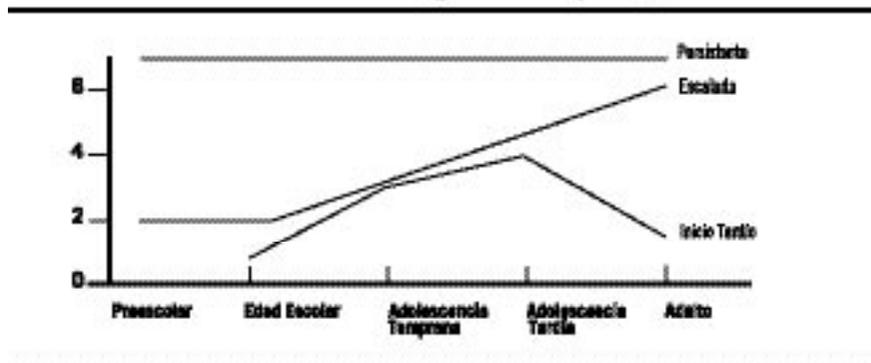
Cuando se comparan pacientes con depresión y alcoholismo con una población depresiva pero no-alcohólica los primeros presentan un incremento despro-

porcionado de las tendencias suicidas e impulsivas, existiendo una importante correlación entre impulsividad, suicidio y abuso de sustancias.

El suicidio impulsivo tiene que ver con la desesperanza y la impulsividad. En los crímenes violentos hay un alto uso de alcohol y drogas (15% de robos, 26% de asaltos agravados, 37% de violaciones).

Es decir, que hay un círculo vicioso entre impulsividad, abuso de sustancias, suicidio y violencia. (cuadro 9)

**CUADRO 9. Patrones de desarrollo de la agresión: subtipos (11)**



En los adolescentes delincuentes hay una alta prevalencia de trastornos psiquiátricos, trastornos de conducta, trastornos por abuso de sustancias, trastornos de ansiedad y del ánimo.

### Tratamiento de la agresividad-impulsividad

Para el tratamiento hay que determinar primero la etiología orgánica o psicológica que contribuye a la agresión, delinear el contexto biopsicosocial en que ocurre la conducta y considerar un tratamiento de abordaje múltiple, que impliquen estrategias psicofarmacológicas y psicosociales (cuadros 10 y 11).

No existen tratamientos específicos, ni tratamientos aprobados por la FDA, para la impulsividad o agresividad.

El objetivo del tratamiento consiste en:

- disminuir la activación excesiva;
- reforzar la inhibición conductual que está fracasando;
- disminuir o prevenir la sobrestimulación;
- tratar, cuando se pueda, los trastornos subyacentes.

### CUADRO 10. Tratamiento de la agresividad

- Determinación de la etiología orgánica o psicológica que contribuye a la agresión.
- Definir el contexto biopsicosocial en el que ocurre la conducta.
- Documentar la conducta con escalas (OAS, OASS).
- Desarrollar un plan de tratamiento de abordaje múltiple (farmacológico y psicosocial).

### CUADRO 11. Factores que influyen en las decisiones del tratamiento de la agresividad e impulsividad

- ¿Premeditada o impulsiva?
- ¿Causada por una condición médica no psiquiátrica (toxicidad, abstinencia, delirium, demencia, infección, trastorno metabólico)?
- ¿Asociada a un trastorno psiquiátrico del eje I del DSM-IV?
- ¿Asociada a un trastorno de personalidad?
- ¿Aguda/fluctuante o crónica?
- ¿Sobrestimulación?
- ¿Contexto ambiental: legal, relaciones, problemas económicos?
- ¿Contexto personal: características de la personalidad, conflictos?

Se debe recordar que la respuesta de la conducta impulsiva a los fármacos es similar independientemente del diagnóstico de la enfermedad, lo que implica que pueden utilizarse diversos fármacos con propiedades antiagresivas y antiimpulsivas, y combinarlos entre sí.

La noradrenalina y la dopamina se encuentran incrementadas en la impulsividad y la serotonina se encuentra disminuida, por lo que se deben equilibrar estos sistemas mediante los psicofármacos que aumenten el sistema inhibitorio y antagonicen a los sistemas activadores. (cuadro 12)

Los fármacos con acción antiagresiva y antiimpulsiva se detallan en el cuadro 13.

Cuando es posible hacer el diagnóstico adecuado del trastorno subyacente, se utilizarán los tratamientos específicos. (cuadro 14)

Existen numerosos estudios doble ciego que avalan la eficacia de los diferentes fármacos. (cuadros 15 y 16)

El **litio** fue el primer fármaco del que se describió un efecto específico, no sedativo, sobre la impulsividad y fue estudiado en un amplio rango de diagnósticos y situaciones, desde prisioneros a pacientes con trastornos de conducta, con gran efectividad. Actuaría incrementando la actividad serotoninérgica.

## CUADRO 12. Tratamiento para la agresividad impulsiva (Mecanismos básicos)



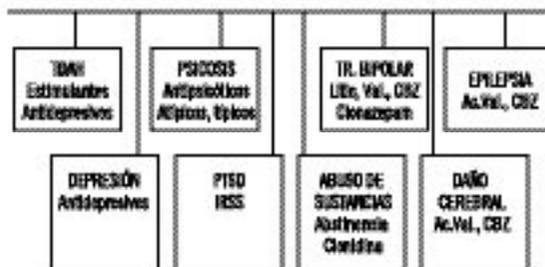
- ☑ Incremento de un sistema inhibitorio: serotonina.
- ☑ Inhibición de un sistema activador: dopamina.
- ☑ Estabilización de las fluctuaciones de los sistemas inhibitorios y/o excitatorios.
- ☑ Protección contra la sobrestimulación.

## CUADRO 13. Fármacos antimpulsivos

- ☑ IRSS
- ☑ Liso
- ☑ Anticonvulsivantes
- ☑ Antipsicóticos atípicos y neurolepticos
- ☑ B-bloqueantes (propranolol), agonistas  $\alpha_2$  (clonidina)
- ☑ Antagonistas opiáceos (naltrexona)
- ☑ Agonistas dopaminérgicos (estimulantes, bupropión)

## CUADRO 14. Evaluación diagnóstica

### Intervenciones no farmacológicas (terapia individual, grupal, familiar, colegios especiales)



**CUADRO 15. Tratamiento psicofarmacológico de la impulsividad (estudios controlados doble ciego comparativos con placebo)**

Referencias	Droga	Sujetos	Edad (años)	Duración	Respuesta
Shaw, 1975	Liño	Prisioneros	16-24	12 semanas	Lb>Pbo.
Carpwell, 95	Liño	Ti. conducta	5-12	6 semanas	Lb>Pbo.
Malone, 2000	Liño	Ti. conducta	10-17	4 semanas	Lb>Pbo.
Riblin, 1997	Liño	Ti. conducta	12-17	7 semanas	Lm>Pbo.
Coccaro, 1997	Risperidona	Tr. pánico	Adultos	12 semanas	Flu.>Pbo.
McDougle, 96	Fluoxetina	Autismo	Adultos	24 semanas	Fluox.>Pbo.
Vartiainen, 95	Citalopram	Esquizofrenia	Adultos	24 semanas	Cit.>Pbo.
Berritt, 1997	Fenitoína	Prisioneros	Adultos	6 semanas	Fenitoína>Pbo
Tariot, 1998	Carbamazep	Demencia	>60	6 semanas	CBZ>Pbo.
Donovan, 2000	Olivelirato	TDMTC	10-18	6 semanas	DM>Pbo.
Covey, 1996	Carbamazep	Ti. conducta	5-12	6 semanas	CBZ>Pbo.
Katz, 1999	Risperidona	Demencia	>54	12 semanas	Risperidona
De Deyn, 99	Risperidona	Demencia	56-97	12 semanas	>
McDougle, 98	Risperidona	Autismo	18-43	12 semanas	Flu.
Finding, 2000	Risperidona	Ti. conducta	5-15	10 semanas	

Los **inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (IRSS)**, son los fármacos más comúnmente utilizados para incrementar la actividad serotoninérgica. Han sido estudiados en una amplia gama de trastornos con impulsividad y mostraron gran eficacia en los trastornos de personalidad del tipo B, y como coadyuvantes -asociados a los antipsicóticos- en la esquizofrenia.

Los **antiepilépticos** actuarían en el balance del GABA y los aminoácidos excitatorios a favor del GABA, protegiendo contra la sobrestimulación, y cuando la agresividad está asociada a las convulsiones, elevando el umbral convulsivo.

El **valproato** es el más utilizado y han aparecido estudios con topiramato en juego patológico y en trastornos de la alimentación. La **carbamazepina** se utiliza fundamentalmente en traumatismos de cráneo o en la agresividad neurológica, al igual que la **fenitoína**. También hay estudios recientes con **lamotrigina**.

Los **antipsicóticos** son un grupo de fármacos con gran efectividad para reducir la sobrestimulación y se consideran útiles en un amplio rango de patologías, generalmente asociadas a la psicosis o manía.

El uso de **antipsicóticos convencionales** es más limitado, por sus efectos extrapiramidales, disquinesias tardías y empeoramiento de la agresividad por acatisia. En la actualidad se utilizan fundamentalmente los **antipsicóticos atípicos**, por su mayor eficacia antiagresiva. Existen algunos antipsicóticos atípicos en solución oral e inyectable, de gran utilidad en situaciones agudas.

La **clozapina** posee un gran efecto antiagresivo y el estudio de Meltzer la relaciona con una franca disminución de la impulsividad y de la actuación suicida en este tipo de pacientes.

### CUADRO 18. Tratamiento psicofarmacológico de la impulsividad (estudios controlados con placebo - cont.)

Referencias	Drogas	Sujetos	Edad (años)	Duración	Respuesta
Greenstyle,86	Propafenol	Tl. orgánico control	27-75	11 semanas	Propafenol-Pbo
Greenstyle,86	Flisidol	Tl. orgánico control	28-76	30 días	Flisidol-Pbo.
Brown,1979	Meflohidato	TDAH	7-13	3 semanas	NFD-Pbo.
Muzina,1987	Meflohidato	TDAH	4-6	7-10 días	NFD-Pbo.
Makino,1988	Meflohidato	TDAH	6-13	1 día	NFD-Pbo.
Malder,1992	Meflohidato	TDAH	6-12	1 dosis	NFD-Pbo.
Schiffman,1975	Meflohidato	TDAH	3-4	3 semanas	NFD-Pbo.

La **naltrexona** se está usando para la dependencia alcohólica y el bloqueo de los efectos de los opiáceos en el juego patológico, la autoagresividad, las compulsiones sexuales y la cleptomanía, pero aún hay pocos estudios sobre esta droga.

### Conclusiones

La impulsividad, la agresión y la violencia constituyen en la sociedad actual un problema muy severo de salud pública y de amenaza a la seguridad; están presentes en una amplia gama de trastornos psiquiátricos como un síntoma, un síndrome, un polo del espectro compulsivo-impulsivo.

Los neurotransmisores que están involucrados serían la serotonina, las catecolaminas, los opioides, el glutamato y GABA, y hay avances en el tratamiento de los trastornos por control de los impulsos.

Como dijo Magda Campbell:

*“No debemos olvidar que ningún psicofármaco puede reducir los efectos de una familia o un ambiente adverso, hogares caóticos y grave psicopatología parental; la enfermedad social no puede ser tratada con psicofármacos”.*

### Bibliografía

1. **Hollander E.**: “Identifying the Spectrum of Impulse Control Disorders”. Presented at the 2004 Annual Meeting of the American Psychiatric Association.
2. **Hollander E.**: Poster presented at the 42nd Annual NCDEU Meeting: June 10-13, 2002; 14: 155-161.
3. **Hollander E.**; Evers M.: “New developments in impulsivity”, *Lancet*, 2001; 358: 949-950.
4. **Swann A.**: “Neurobiology of Impulsive Behavior 2”. Presented at the 2004 Annual Meeting of the American Psychiatric Association.

5. **Swann A.**: "Neuroreceptor Mechanisms of Aggression and Its Treatment", *J. Clinical Psychiatry* 2003; 64 (suppl 4): 26-35.
6. **Swann A.**: "Bipolar Disorder". In press.
7. **Bechara A.; Damasio H.; Tranel D.; Damasio A. R.**: "Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy", *Science* 1997; 275: 1293-1295.
8. **Moeller F. G.; Barratt E. S.; Dougherty D. H. et al.**: "Psychiatric Aspects of Impulsivity", *American J. Psychiatry*, 2001; 158: 1783-1793
9. **Stein D.**: "Clinical Issues of Impulsivity in Psychiatry". Presented at the 2004 Annual Meeting of the American Psychiatric Association.
10. **Allen T. J.; Moeller F. G.; Rhoades H. M.; Cherek D. R.**: "Subjects with a history of drug dependence are more aggressive than subjects with no drug use history", *Drug Alcohol Dependence*, 1997; 46: 95-103.
11. **Steiner H.**: "Aggression, Violence and Psychopathology: From Adolescence to Adulthood. Presented at the 2001 Annual Meeting of the American Psychiatric Association.
12. **Barratt E.**: "When does Impulsive Behavior Become Pathologic?". Presented at the 2004 Annual Meeting of the American Psychiatric Association.
13. **Grant J. E.; Won Kim S.**: "Effectiveness of pharmacotherapy for pathological gambling: a chart review", *Ann. Clin. Psychiatry*, 2002; 14: 155-161.
14. **Grant J. E.; Won Kim S.**: "An open-label study of naltrexone in treatment of kleptomania", *J. Clinical Psychiatry*, 2002; 63: 349-356.
15. **Pallanti S.; Guercioli L.; Sood E.; Hollander E.**: "Lithium and valproate treatment of pathological gambling: a randomized single-blind study", *J. Clinical Psychiatry*, 2002; 63: 559-564.
16. **Roth A.S.; Ostroff R. B.; Hoffman R. E.**: "Naltrexone as a treatment for repetitive self-injurious behavior: and open-label trial", *J. Clinical Psychiatry*, 1996; 57: 233-237.
17. **Campbell M.; Small A. M.; Green W. H.**: "Behavioral efficacy of haloperidol and lithium carbonate: a comparison in hospitalized aggressive children with conduct disorder", *Archives Gen. Psychiatry*, 1984; 41: 650-656.
18. **Vartiainen J.; Tiihonen J.; Putkonen A.**: "Citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor, in the treatment of aggression in schizophrenia", *Acta Psychiatr. Scandinavica*, 1995; 91: 348-351.
19. **Silver H.**: "Fluvoxamine as an adjunctive agent in schizophrenia", *CNS Drug Rev.*, 2001; 7: 283-304.
20. **Hollander E.; Allen A.; López R. P.**: "A preliminary double-blind, placebo controlled trial of divalproex sodium in borderline personality disorder". *J. Clinical Psychiatry*, 2001; 62: 199-203.
21. **Chengappa K. N.; Levine J.; Ulrich R.**: "Impact of risperidone on seclusion and restraint at a state psychiatric hospital", *Can. J. Psychiatry*, 2000; 45: 827-832.
22. **Chengappa K. N.; Vasile J.; Levine J.**: "Clozapine: its impact on aggressive behavior among patients in a state psychiatric hospital". *Schizophr. Res.*, 2002; 53: 1-6.

# c3.

## De la perturbación psíquica a la adaptación: neurobiología de la Resiliencia

SERGIO GUALA

### Introducción

Resiliencia es un término que proviene del latín (resilio/rebotar), que significa “volver”.

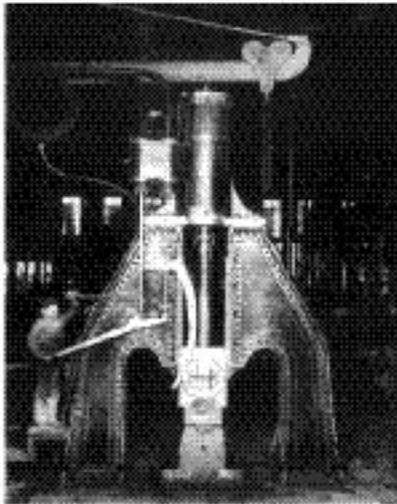
Se refiere a la capacidad de un material de recuperar su forma original luego de estar sometido a altas presiones. La física ha sido la primera ciencia en tratar la resiliencia, al estudiar objetos que siendo sometidos a diferentes presiones tenían la capacidad de no deformarse ni destruirse y de volver a su estado inicial, conservando sus particularidades y características generales. (cuadro 1)

Posteriormente fue la biología la ciencia que también ingresó este término en de su glosario; es así que la biología celular observó que ciertas células poseían características resilientes para defenderse de agentes bacterianos y agentes proapoptóticos. Dichas células, en vez de comenzar con el viaje de alteración intracitoplasmática, postmembrana e interferir en sus procesos intranucleares o simplemente destruirse, poseían capacidad resiliente en defensa de su organización general.

Finalmente, el término resiliencia llega a la psicología y a la psiquiatría con una transposición lícita, preguntándose que tenían en común -con los objetos resilientes estudiados por la física o con las células resilientes estudiadas por la biología- aquellas personas que aún sufriendo catástrofes, eventos estresantes, situaciones traumáticas (ex combatientes, duelos múltiples, violaciones, sobrevivientes en campo de concentración), eran capaces de adaptarse y responder a la situación contextual con un buen nivel operativo. No generando traumas ni estados depresivos mayores y no sólo no deformarse, sino aún utilizar estas experiencias para aprender y salir fortalecido.

### CUADRO 1. Características de la resiliencia

- ❑ **Física:** resilio (del latín volver / rebotar) capacidad de un material de recuperar su forma original después de estar sometido a altas presiones.
- ❑ **Psiquiátrica:** sujetos que viven situaciones de tragedia o estrés que no solo superan sino que las aprovechan y salen renovados y fortalecidos de ellas.
- ❑ **Biología:** capacidad de los sistemas biológicos de adaptarse a un alto grado de perturbación y recuperarse al estado anterior.



**La definición actual de resiliencia con mayor consenso es: “capacidad del ser humano para hacer frente a la adversidad de la vida, adaptarse, recuperarse, superarla e inclusive ser transformado por ella y resultar fortalecido”.**

La persona resiliente no parece ser afectada por las situaciones estresantes, como lo estaría una persona no resiliente.

#### Resiliencia y estrés decisional

Con relación a las situaciones de estrés, debería aclararse que no siempre la toma de decisiones de alto nivel es un factor de riesgo. Estudios realizados por el Centro Internacional de Salud de Inglaterra, donde se tomaron poblaciones comparativas de Rusia, EE.UU., Japón, Grecia, Suecia y Australia demostró que a menor jerarquía laboral menor es el tiempo de vida. Es decir, que los jefes, que toman decisiones complejas, viven más que los empleados que actúan sobre las decisiones simples. El promedio de vida es 4 veces superior entre los que logran un doctorado sobre los que ameritan una maestría.

El estrés de tomar decisiones es mucho más riesgoso que ejecutarlas. Los varones con maestrías y doctorados tienen la mitad del riesgo global que los que sólo completan los estudios universitarios.

Vale decir, que los sujetos con un pensamiento coherente son más resilientes

y poseen menor tasa de vulnerabilidad y de mortalidad que los sujetos incoherentes o con vidas poco rigurosas.

En un estudio realizado sobre 1.024 fallecimientos se observó que el 30% de reducción de la mortalidad global (accidentes cerebrovasculares, enfermedades cardiovasculares y cáncer) era entre los individuos con mayor coherencia y resiliencia.

La hipótesis sería que “vivir simple no significa vivir bien” y que el estado de sometimiento o el riesgo de ejecutar una tarea con alto nivel de estrés va provocando modificaciones neuroquímicas en el cerebro.

En un trabajo denominado “La construcción social del cerebro” se establece que la calidad de vida, el tipo de entrenamiento, la calidad de pensamiento y de construcción social del cerebro con relación al contexto y al medio ambiente define psiconeurobiológicamente el tipo de funcionamiento, tanto de la mente como del cerebro; de hecho hay trabajos en la enfermedad de Alzheimer en los que se informa que a mayor jerarquía de pensamiento y mayor actividad cognitiva, mayor es la resiliencia celular y menor la velocidad de deterioro.

### ¿De que depende que ciertas personas sean vulnerables y otras sean resilientes?

La vulnerabilidad es un estado de consolidación del efecto traumático, esto es, que cuando hay un efecto traumático hace que el individuo sea vulnerable y aumente la consolidación y el recall: es decir, la repetición del pensamiento traumático. Este sujeto va a tener un pensamiento intrusivo alto. Luego aumentará la reconsolidación; de esta forma va a repetir y vivir permanentemente dentro del recuerdo de la experiencia traumática. Mientras esto ocurre, se activan los centros cerebrales de vigilancia.

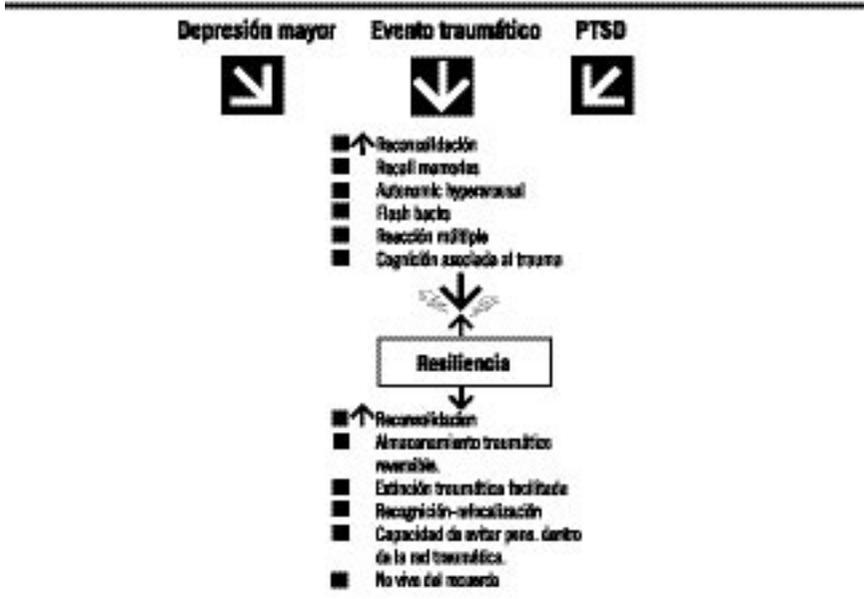
Se ha observado que con el uso de propranolol, administrado inmediatamente luego del trauma, se reduce la consolidación de memoria traumática. Desde el punto de vista clínico esto reduciría la capacidad de consolidar el trauma y aumentar la probabilidad de que el paciente no viva en el recuerdo traumático. (cuadros 2 y 3)

Respecto a la diferenciación neurobiológica del sujeto **proresiliente** con relación al sujeto **no-resiliente** se considera que el sujeto con baja resiliencia posee una alta reconsolidación (alta call memory). Esta call memory se define por la cantidad de repetición de la memoria traumática, es decir, las veces que este sujeto activa la central del trauma para recordar el evento traumático en forma consciente.

Desde el punto de vista clínico estos recordatorios traumáticos pueden aparecer como flashbacks y/o pensamientos intrusivos, que hacen retornar al sujeto permanentemente al trauma.

Esta reactivación de la memoria traumática genera un encendido autónomo de las regiones cerebrales que procesan la vigilancia y la evocación traumática, como son los núcleos de la amígdala, el locus coeruleus, el hipocampo y el neocórtex.

**CUADRO 2. Clínica de la resiliencia (I) (1)**



Este proceso no es voluntario y mantiene asociada la cognición al trauma, en forma más o menos permanente, generando a mediano plazo, aumento de vulnerabilidad.

El sujeto con resiliencia tiene baja reconsolidación con un almacenamiento traumático reversible, es decir, que no almacena el trauma y puede refocalizar. Además, posee extinción traumática facilitada, que permite la recongnición focalizada y evita pensamientos dentro de la red traumática; clínicamente no vive del recuerdo.

En síntesis, el sujeto con baja resiliencia posee alta reconsolidación, aumento del recall, de la descarga autonómica (*autonomic hyperarousal*), fenómenos de reacción múltiple, *flashback* y cognición asociada al trauma.

### Neuroquímica y resiliencia

El cortisol está relacionado con el aumento de la vigilancia, de la atención focal y de la hiperestimulación, asociado con la disminución del crecimiento y de la reproducción, como así también de la respuesta inmune. (cuadro 4)

El **cortisol** se muestra, tanto a nivel psiquiátrico cuanto biológico molecular, como una sustancia poco favorable al desarrollo de la resiliencia.

Respecto de los esteroides gonadales, la testosterona mejora la cognición y es proresiliente al facilitar los pensamientos asertivos.

**CUADRO 3. Clínica de la resiliencia (II) (B)**

**Cortisol**



**↔ Fisiología**

- ↑ Vigilancia
- Atención focal
- ↓ Decremento y reproducción
- ↓ Respuesta inmune

**↔ Enf. cardiovascular y vulnerabilidad**

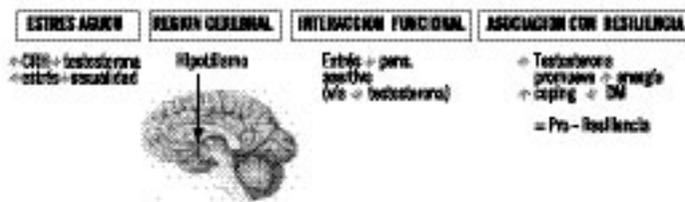
- ↑ Hipertensión
- ↑ Enf. vascular
- ↑ Dislipidemia
- ↑ Dicoagulación
- ↑ Fibrilo
- Riesgo muerte
- Antiinflamato
- ↔ Neurología
- ↑ Inmunosupresión
- ↑ Osteoporosis
- ↑ Dicoagulación
- ↓ Mi-CDs
- ↑ Apoptosis
- Riesgo fractura
- Riesgo dñr
- Artritis

**↔ Stress Vulnerabilidad**

- Hipertensión
- Dislipidemia
- Riesgo muerte
- Antiinflamato
- ↔ Psicología
- ↑ Fibrilo
- ↓ Memoria
- ↑ Depresión
- ↑ Apoptosis
- ↑ PTSD

**CUADRO 4. Psiconeurobiología de la resiliencia**

**↔ ESTRÓGENOS CONJUGALES - TESTOSTERONA**



**↔ ESTRÓGENOS**



Sin embargo, en algunos estudios se observó que sujetos bajo situaciones de estrés tenían menor tasa de **testosterona**. Si el sujeto tiene menor pensamiento asertivo, por vía de la disminución de la testosterona, va a tener menor capacidad de concentrarse en el pensamiento creativo o en el pensamiento lateral o en la búsqueda de soluciones. Desde el punto de vista clínico este sujeto quedaría con menores posibilidades de recursos o de utilización de sus recursos. El colapso sobre el pensamiento asertivo podría inducirlo a volver a procesar la memoria traumática.

En un estudio de Morgan se ha demostrado, tomando a 109 miembros de las tropas de elite americanas con sesiones de entrenamiento sobre supervivencia, captura e interrogatorios (es decir, escenarios de operaciones donde se logra vivir una situación casi traumática), que el cortisol aumenta a medida que aumenta el estrés, pero después desciende al mismo nivel anterior al estrés.

Mientras que la testosterona, que se encuentra en tasas normales antes de las sesiones de entrenamiento, desciende a medida que aumenta el estímulo estresante pero luego, al cesar dicho estímulo, no se recupera, quedando anormalmente baja y sin readaptación biológica compensatoria.

De esta forma el cortisol, que se eleva durante el estímulo estresante, tiende a recuperar sus valores normales una vez cesado el estímulo; en cambio la disminución de testosterona aumenta cuanto mayor es el estímulo estresante y no describe una curva de compensación preestímulo.

Este hecho podría explicar lo que es frecuentemente observado en la clínica: que sujetos recientemente estresados poseen bajo pensamiento asertivo, tendencia a repetición de esquemas, baja creatividad en el pensamiento y disfunción sexual. La explicación bien podría estar ligada a una disminución de la testosterona, que no llega a recuperar su concentración normal, aun habiendo cesado el estímulo estresante.

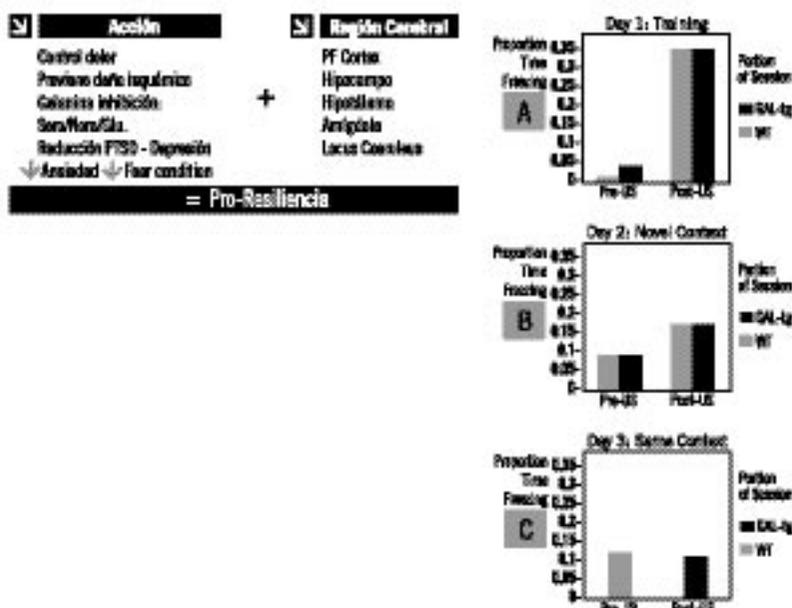
Con relación a la **dehidroepiandrosterona (DHEA)**, es sintetizada en el eje suprarrenales-gonadas y en el cerebro. Es conocida su acción de protección cardiovascular y de disminución del colesterol. Ejerce una acción proresiliente inhibiendo la sobreexpresión de glucocorticoides y de glutamato. Algunos autores reconocen su función en la reducción de la vulnerabilidad biológica general cerebral.

Otro factor considerado proresiliente es la **galanina**, un péptido de 30 aminoácidos originado en el intestino, que se encuentra presente en el sistema nervioso central, en arterias y en vasos sanguíneos. Desde el punto de vista de la fisiología general es proresiliente, ya que produce control del dolor y prevención del daño isquémico.

La acción central de la galanina se ejerce en las regiones prefrontal, hipocampo, hipotálamo, amígdala y locus coeruleus. Se ha demostrado su acción proresiliente ejercida, presumiblemente, a través de la inhibición de la sobreexpresión de glutamato. (cuadro 5)

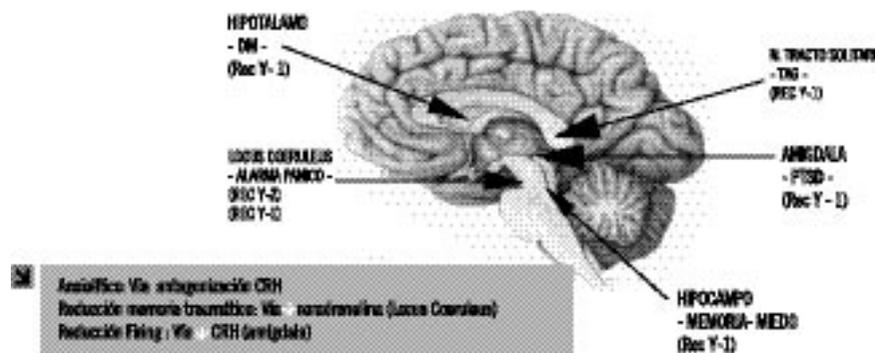
### CUADRO 5. Efectos neurobiológicos de la galanina (13)

(péptido de 30 aminoácidos del intestino presente en el SNC, arterias y vasos)



### CUADRO 6. Efectos neurobiológicos del neuropeptido Y (Y) (9)

(péptido de 36 aminoácidos, familia polipeptido pancreática, con actividad sobre el consumo de alcohol, ritmo circadiano, memoria, ansiedad, aprendizaje, miedo)



El **neuropéptido Y (NPY)** favorece la reducción de la sintomatología en PTSD (depresión, ansiedad y en el aprendizaje del miedo condicionado (fair condition)). Este es uno de los sustratos de mayor expresión y de mayor estudio con relación a la resiliencia.

El NPY, a través del receptor en el hipotálamo, es resiliente para depresión mayor, en amígdala a través del receptor Y1 y en el hipocampo para memoria y miedo (**cuadro 6**)

Es resiliente en receptor 1 para amígdala, 1 y 2 en locus coeruleus para alarma y pánico. El receptor Y1 para el tracto solitario, se muestra con factor proresiliente para el trastorno de ansiedad generalizada.

Thorsell ha demostrado, en un estudio, que los ratones transgénicos (a los que se les induce una alteración genética) con sobreexpresión del NPY, modifican el patrón de comportamiento. Se utilizó la muestra y se evaluó la respuesta al estrés.

El ratón que está con una sobreexpresión del NPY tiene menor reacción al estrés que el ratón que no la tiene, es decir, que a mayor NPY menor reacción al estrés; el ratón que ha sido modificado genéticamente es más proresiliente.

Los eventos tempranos tales como las experiencias estresantes, traumáticas, las separaciones traumáticas, la deprivación materna, alteran el factor NPY. Los ratones Fawn-Headed, que son los más estudiados para medir el miedo, tienen una alteración de vulnerabilidad, son prodepresivos y provulnerables. Estos ratones poseen una migración alterada con dificultad de concentración de NPY, poseen bajo NPY y se infiere que esta disminución podría aumentar su vulnerabilidad.

Con relación a las técnicas de exposición utilizadas por la psicología cognitiva, éstas demuestran ser factor estimulante de la resiliencia. Se podría inferir que el aumento del neuropéptido Y secundario a las técnicas de exposición gradual modificaría los valores del cortisol y del glucocorticoide.

Las observaciones llevadas adelante por Goul (2004) han demostrado el efecto devastador a nivel biomolecular de la **GSK3 $\beta$** . El efecto antiresiliencia estaría determinado por: disminución de resiliencia celular, supresión de factores de transcripción (TF), disminución de neurogénesis y disminución del volumen del hipotálamo, hipocampo, área líbica-talámica y córtico-estriatal. (cuadro 7)

Tanto el **ácido valproico** como el **litio** han demostrado acción farmacológica anti-GSK3 $\beta$ . (cuadros 8 y 9)

El ácido valproico ejerce efecto proresiliencia a través de los siguientes mecanismos:

1. aumento de BCL2;
2. disminución de GSK3 $\beta$ ;
3. aumento de MAP que secundariamente aumenta factores AP1 (que forma parte de la familia de factores de transcripción);
4. aumento de ERK-ELK (factores de transcripción) responsables secundariamente de promover aumento de NGF-BDNF (factores de crecimiento);
5. aumento de ERK que vía TrK (beta) produce crecimiento y diferenciación neural.

### CUADRO 7. Efectos neurobiológicos del neuropéptido Y (II) (23)

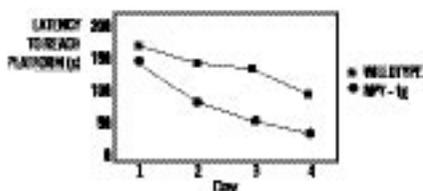
(acción del estrés sobre refuerzos transgénicos en la agresión del aprendizaje)

#### 1 RATON TRANSGENICO SOBREEJERCIÓN NEUROPEPTIDO Y

- Red. ansiedad
- Red. resp. al estrés
- Red. miedo

#### 2 ADAPTACION AL ESTRÉS

- Repetida exposición al estrés (10 días), provocó el aumento de NPY global

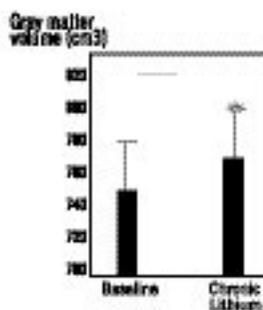
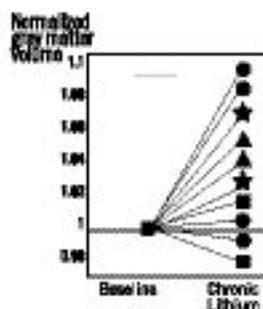


Resiliencia neuropéptido Y:

- 1) Reduce reacción al estrés.
- 2) Repetida exposición al estrés provoca aumento del NPY, genera la resiliencia y menor vulnerabilidad a la depresión mayor.

### CUADRO 8. Efectos proresilientes del litio (11)

Vía	Mecanismo Molecular
↑ NAA	↓ NAA provoca ↓ O <sub>2</sub> mitocondrial ↓ ATP (↓ glucosa) ↓ DM - TGF-
↑ Recap. Glu	↑ Glu. provoca ↑ ↑ Ca <sup>2+</sup> (alteración retículo endoplasmático)
↑ DMF	Crucial precursor de sobrevivencia celular Vía ACT - Myc - CREB - Akt - AMPK
↓ 1 β-R-1 β) alostera	↑ 1 β-OL-2 β) induce ↓ LTP DM - Estrés crónico
↓ PNC	↓ Signaling Pathway (PNC) — ↑ en stress
↑ BCL2	Restablece membrana mitocondrial regula homeost. Ca <sup>2+</sup> rel. end. regula tujido axonal regula poda neural aberrante
↓ GSK-3	Proteína inhib. TAU ↑ β-catenina ↓ staropirina (art. Caspase) ↑ PC12 cell
↓ Lesión mitocondria	Reduce oxidación-Via ↑ Ac. —
Protección art. media central	Red. oxidación vía ↑ ac. oxalico



**CUADRO 9. Efectos proresilientes del ácido valproico (11)**

Vía	Mecanismo homeocéfalo
↑ BCL-2	Ya descrito
↓ GSK3	Ya descrito
↑ GPR78	Supresión de ↑ Intracelular de calcio sagrada ↑ Ca <sup>2+</sup> E1. Neuroprotectorio (St. agud. crónico)
↑ MAP	MAP es el activador de AP1
↑ AP1	AP1 (familia de F. de transcr.)
↑ ERK-ELK	Responsables de ↑ NGF-BDNF
↑ ERK	ERK Vía de R. β produce crecimiento y diferenciación neural

**A**  
CELULA VIGILANTE

**B**  
CELULA CELULAR

**C**  
ATROFIA CELULAR

Con relación al litio el factor proresiliencia está determinado por aumento del NAA (N-Acetil-Aspartato). La disminución del NAA es perjudicial, porque provoca disminución del oxígeno mitocondrial y disminución de ATP.

Otros factores proresilientes del litio son el aumento del BDNF (crucial promotor de sobrevivencia celular vía ACT-MAP-CREB-AKT-AMPC), disminución de 1 β (IL-1 β), citoquina que induce disminución de LTP (Long Term Potentiation), disminución de PKC y de GSK3.

### Resiliencia y cáncer

Cuándo un paciente está con una enfermedad oncológica, ¿qué es lo que lo traumatiza para ser poco resiliente?

El primer disparador es el diagnóstico, el segundo el tratamiento y el tercero, los pensamientos intrusivos (recaída, tratamiento, diagnóstico, períodos de remisión, libre de enfermedad, de recurrencia, con una gran amenaza hacia su futuro de vida).

Los **pacientes proresilientes** se vuelven optimistas, aprovechan el tiempo, se ponen más espirituales, se fortifican, se humanizan, logran reconocimiento hacia todos los demás y están más agradecidos por vivir.

Estas son respuestas muy adecuadas y se observan en un alto porcentaje de pacientes con cáncer.

En cambio los **pacientes no-resilientes** tienen aumento de pensamiento in-

trusivo, incertidumbre, pesimismo, incredulidad, parálisis y abatimiento. Estos pacientes deben ser tratados rápidamente con terapia cognitiva especializada en psicooncología y con psicofármacos. La evidencia es que los antidepresivos de-sinhibitorios, los estimulantes, los ansiolíticos, los hipnóticos y los analgésicos son elementos fundamentales para ayudar al paciente.

Con relación a los estudios sobre resiliencia y cáncer la pregunta fundamental en la investigación es: *¿por qué algunos pacientes se muestran con alta resiliencia, mientras que otros se muestran altamente vulnerables, con depresión mayor y ansiedad generalizada severa?*

Se observó que los primeros impactos los constituyen el recibir el diagnóstico y los tratamientos (en particular los agresivos). Parry demostró el impacto del nuevo lenguaje y la terminología a la que el paciente tiene que acostumbrarse, tales como las amenazas, el período de remisión, de recurrencia, de recaída, de quimioterapia, de radioterapia, de cirugía, etcétera.

En general, estos términos se usan en forma cotidiana, casi automática, sin ser explicados adecuadamente, lo que genera alta incertidumbre y pensamientos intrusivos.

Otro elemento antiresiliente es condenar a los pacientes a ser los autores de su propia enfermedad. No pocas veces los pacientes sienten que son los culpables de generarse su enfermedad oncológica y, peor aún, algunas veces -sin evidencia- los pacientes escuchan de sus propios terapeutas que se han generado un cáncer.

En primer lugar esto tiene para el paciente un efecto antiresiliente y devastador, ya que genera altísimos pensamientos intrusivos de autoindignación y de culpa. Por otra parte, no existen trabajos de calidad A1 (con evidencia doble ciego) que hayan demostrado alguna vez que factores psicológicos hayan sido directamente asociados con un aumento de riesgo de desarrollo de la enfermedad oncológica.

Con relación a padres de hijos con cáncer, Dockerty observó que un porcentaje estadístico altamente significativo de padres de hijos con enfermedad oncológica han desarrollado buena resiliencia, si bien sostienen que han recibido un brutal impacto. Frecuentemente esta noticia en si misma generó reacciones de unidad y lucha.

Algo similar ocurre en matrimonios donde uno de los cónyuges padece cáncer. El pensamiento vulgar o la opinión no contrastada frecuentemente sostienen que la noticia de que uno de los miembros de la pareja se enferma produce un efecto devastador para la salud de la pareja, sin embargo la evidencia estadística demuestra lo contrario.

Frecuentemente los familiares o las parejas se encuentran con un espacio de alta generosidad y solidaridad, y desarrollan los más profundos sentimientos de valoración por la vida. Las encuestas abiertas anónimas han demostrado no sólo ser un factor de cohesión sino, además, un momento de reflexión y de reconsideración de lo que es la vida, y de la importancia que tienen los pequeños matices que antes no eran tenidos en cuenta.

**En definitiva, lo que demuestra la evidencia científica es que la amenaza a la resiliencia es básicamente para el paciente oncológico y no tanto para sus familiares.**

## Psiconeurobiología del abordaje múltiple del paciente oncológico

El paciente oncológico es un paciente de alta complejidad desde el punto de vista psicobiofarmacosocial. Frecuentemente se utiliza la expresión “hay que contenerlo”; sin embargo, esta expresión encierra un concepto abstracto y en general no bien definido. Los estudios de Lechner son contundentes en la necesidad de la atención psicológica y psicofarmacológica del paciente oncológico, que debe ser:

- en equipo, no individual;
- dinámica, no estática;
- intervencionista, no pasiva. (basada en la mejor decisión para la atención del paciente individual y no en la contención emocional abstracta)
- con estrategia terapéutica basada en el abordaje múltiple.

El paciente oncológico tiene, en realidad, su resiliencia amenazada y hay factores **proresilientes** que fueron estudiados según sus palabras claves:

- optimismo
- aprovechamiento
- espiritualidad
- fortificación
- humanización
- reconocimiento

Por su parte, fueron estudiados las palabras o conceptos claves, **como anti-resilientes**:

- incertidumbre
- pesimismo
- parálisis
- abatimiento.
- futuro
- recaída
- recurrencia

Los conocimientos sobre la neurobiología de la cognición permiten saber que la amígdala, el hipocampo, como así también otras regiones asociadas a la memoria del miedo, funcionan a través de estímulos.

Los pacientes con trastornos por estrés postraumático (PTSD) tienen una imagen relacionada con el trauma eventual que puede provocar modificaciones del ACTH, cortisol, etc., en las regiones específicas. En el paciente oncológico estas palabras amenazantes actuarían como factores desencadenantes de pánico

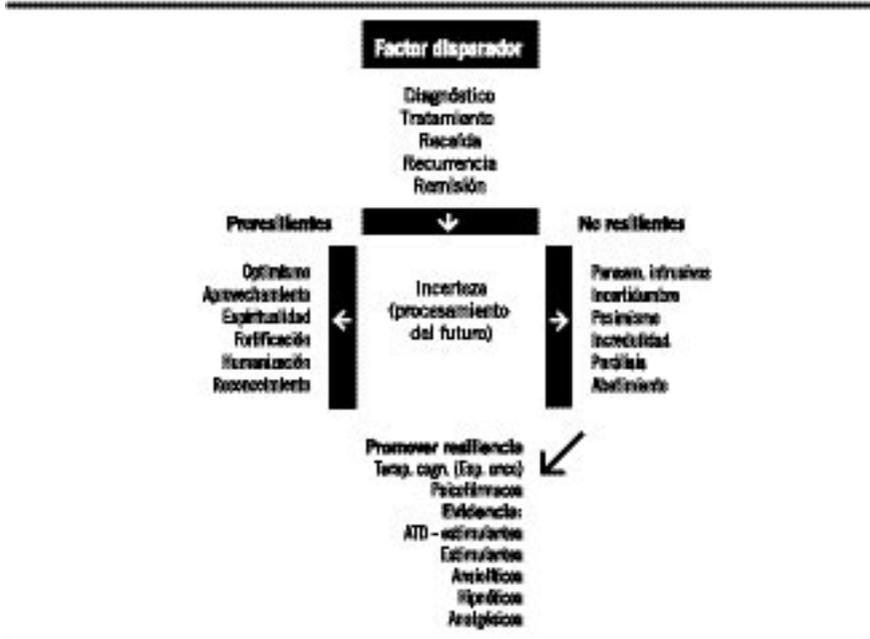
o miedo. Tan solo la mención de estas palabras o sus recuerdos van produciendo reacciones que precipitan ansiedad, miedo o pánico.

La intervención psicofarmacológica para controlar estos desajustes y para que los estímulos precipitantes adquieran menor impacto es, específicamente, lo que el consenso de los expertos y las observaciones de los centros especializados en psicooncología recomiendan.

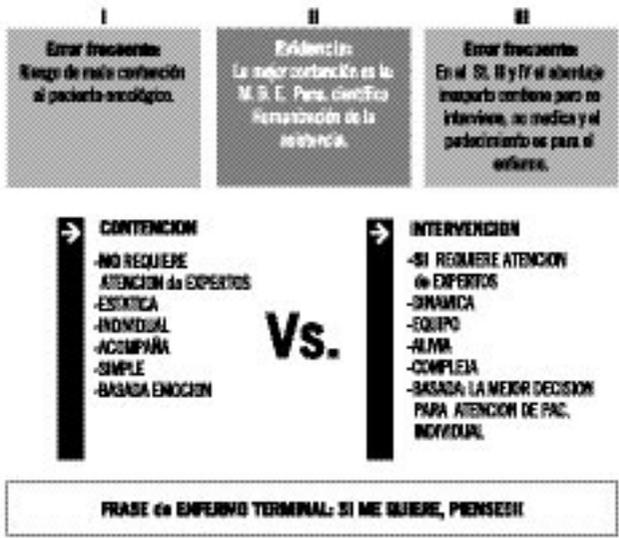
De esta forma, se puede promover resiliencia a través de un abordaje adecuado a nivel psicocognitivo y psicofarmacológico. Los ansiolíticos, los estimulantes, los antidepresivos, los hipnóticos, los analgésicos (AINES, derivados opiodes) forman parte de un arsenal eficaz en el abordaje del paciente oncológico. Toda acción psicoterapéutica o psicofarmacológica que interfiera el aumento y la repetición de pensamientos intrusivos son, en particular, beneficiosas. Los antidepresivos del tipo IRSS y duales se muestran eficaces en conseguir este objetivo.

Los nuevos trabajos sobre cognición y psicoterapia revelan que la incertidumbre es un factor generador de estrés. El paciente oncológico básicamente está expuesto a soportar altos niveles de incertidumbre. La ansiedad que se desprende del procesamiento de futuro con alto nivel de incertidumbre puede ser yugulada eficazmente por psicofármacos. (cuadro 10 y 11)

**CUADRO 10. Relaciones entre la incertidumbre del pensamiento y la resiliencia (17)**



**CUADRO 11. Error médico basado en la evidencia, en el enfermo oncológico (10)**



### Interacciones oncopsicofarmacológicas

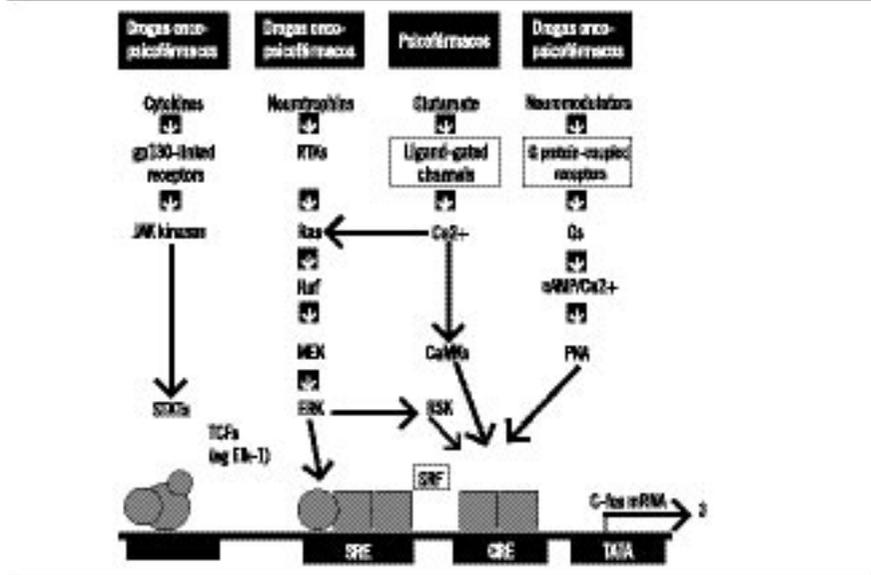
El abordaje psicofarmacológico del paciente oncológico requiere especificidad. En general, el abordaje psicofarmacológico del paciente oncológico se realiza en forma empírica; no se realiza o se lleva adelante con sobremedicación.

Es frecuente que el paciente oncológico se encuentre en un esquema terapéutico con: interferón, citarabina, antibióticos específicos, tamoxifeno, AINES, derivados morfínicos, derivados de interleuquinas, prácticas quirúrgicas, TENS, bloqueos radiculares, etc. Todo ello produce temor de medicar con psicofármacos y los trabajos de investigación demuestran que aun los pacientes que podrían beneficiarse con éstos no logran recibirlos, por una actitud demasiado prudente por parte del especialista.

Es cierto que podrían existir ciertas combinaciones entre fármacos oncológicos y psicofármacos que generasen interacciones no deseables. Una adecuada protocolización evitaría riesgos y sumaría beneficios.

Las interacciones entre grupos de drogas dependen de factores de inhibición metabólica, de potenciación de una sobre la otra, por los mecanismos post membrana, etc. Algunas drogas oncológicas como algunos psicofármacos modifican factores post membrana, tales como: citoquinas (gp130-linked receptors, JAK kinases, STA Ts), como también, por otro lado, mecanismos post membranas como neurotrofinas (mecanismos RTKs, Ras, Raf, MEK, ERK) pueden modificar a los psicofármacos. (cuadro 12)

**CUADRO 12. Interacciones onco-psicofarmacológicas (15)**



El grupo antidepressivo, tanto IRSS como duales, ha demostrado eficacia en el paciente oncológico para los siguientes usos:

- depresión ansiosa
- disminución de pensamiento automático e intrusivo
- potenciación analgésica
- antiemético
- antianoréxico
- mejoramiento de la compliance para quimioterapia y otras prácticas
- tratamiento de los hot flashes
- mejoramiento del sueño

El grupo de fármacos ansiolíticos también se mostró muy útil y su uso debe estar bien diferenciado. Es frecuente que se indiquen ansiolíticos en exceso y que luego se retiren en forma empírica por producir abatimiento o embotamiento; sin embargo el uso racional de éstos se muestra eficaz en las siguientes situaciones:

- depresión ansiosa
- pensamiento automático intrusivo
- síndrome de hiperalerta
- síndrome opositor desafiante

- potenciación analgésica
- mejoramiento del sueño

El grupo de anticíclicos y anticonvulsionantes tiene una indicación mucho más restringida; sin embargo, su utilización en forma específica puede producir enormes beneficios. Este grupo ha demostrado eficacia en las siguientes situaciones:

- existencia de trastorno bipolar previo o en combinación con enfermedad oncológica
- disminución de la impulsibilidad
- potenciación analgésica
- hipo incoercible
- mejoramiento del sueño

Con relación a los tres grupos expuestos, las guías de calidad recomiendan alta especificidad para el grupo tratante y extrema vigilancia psicofarmacológica.

Con relación a los psicofármacos y la enfermedad hematooncológica los trabajos de la escuela alemana observaron que este tipo de paciente posee un síndrome anémico, fatigado y exhausto (AFE, anemic, fatigated, exhausted).

Los pacientes hematooncológicos en los estadios III y IV aparecen con frecuencia fatigados, anémicos, abatidos, con pérdida de interés, pérdida de atención, insomnio, náuseas, vómitos, síndromes febriles, perplejos y exhaustos. (cuadro 13)

**CUADRO 13. Relación entre los estadios oncológicos y la resiliencia (10)**

**RESUESTA RESILIENTE**

SIGLAS INTERNACIONALES  
 SENSIG: P.S. - POSITIVE SEQUELAE  
 S.T. - SELF TRANSSCENDENCE  
 P.T.G. - POST-TRAUMATIC GROWTH  
 S.R.G. - ESTRESS RELATED GROWTH

**Afirmación:** la resiliencia depende de la coherencia social: "falsa".  
**Evidencia:** la resiliencia está asociada a estadios secundarios de contención

Estadio	Reacción al Estrés	Mejor evidencia terap. según estadio
St. I:	Alta Impacto	Psicoeducación (Información estadística de lesiones)
St. II:	Secuela positivas	Psicoterapia (sólo si es necesario)
St. III:	Albísimo Impacto	Psicofarmacos, Psicoterapia, Soporte
St. IV:	Abandono sintomático	Idem St. III. Fármacos son esenciales

**EVIDENCIA (estadio IV):**  
**ABORDAJE POR EXPERTOS MULTIDISCIPLINARIO-ASISTENCIA DE ALTA COMPLEJIDAD.**

Los fármacos de utilidad son:

- imipramina
- mianserina
- IRSS
- duales
- pemolina
- metilfedinato

### Psicooncología basada en el estadio

La evidencia demuestra que en el paciente oncológico desde el punto de vista psicobiofarmacológico debe ser protocolizada según el estadio del paciente oncológico. (cuadro 13)

Lechner, en el año 2003, con otros investigadores, ha establecido cuatro estadios que permiten estratificar las diferentes situaciones en las cuales puede encontrarse un paciente con enfermedad oncológica:

1. el estadio I corresponde al momento del diagnóstico;
2. el estadio II, que comienza luego del final del primer esquema terapéutico (este período es irregular, ya que puede ser el inicio de un periodo libre de enfermedad que puede mantenerse en el tiempo o finalizar al aparecer una recaída);
3. el estadio III se inicia con la aparición de la recaída o reaparición de la enfermedad;
4. el estadio IV empieza desde el inicio del paciente terminal hasta su deceso.

#### Estadio I

En este estadio la reacción estresante es de alto impacto. La mejor evidencia respecto de la terapéutica a seguir resulta ser la psicoeducación dada tanto por el oncólogo, como así también por la asistencia psicoterapéutica.

La psicoterapia basada en la información vicariante se muestra como más útil en estos pacientes. Desde el aspecto psicoterapéutico la información de lo que ocurre a otros pacientes con su mismo diagnóstico puede ser un factor altamente eficaz como técnica de reducción del estrés.

En este estadio los psicofármacos ansiolíticos pueden ser de gran utilidad; también se consideran útiles los antidepresivos en el paciente con una desadaptación funcional.

#### Estadio II

En este estadio los estudios internacionales demuestran que podría estar determinado por lo que se conoce como secuela positiva; es cuando el paciente al-

canza una adaptación adecuada, se encuentra compensado y con signos de resiliencia positiva, esperanza y optimismo.

En este estadio está contraindicada la psicoterapia revisionista y la recomendación es no insistir con que el paciente realice psicoterapia ni consuma psicofármacos.

Obviamente, si en este periodo se hiciese presente algún trastorno de ansiedad o del ánimo deberá ser tratado. Sin embargo, la situación vital del sujeto y de su familia puede verse modificada para bien durante el estadio II. Sentimientos de plenitud, trascendencia, espiritualidad, generosidad y afectividad son de aparición frecuente. El paciente en este período desarrolla resiliencia positiva y ésta alcanza a su medio ambiente, que también se encuentra favorablemente impactado por los cambios en el humor observados en el paciente.

Es frecuente que en este estadio el paciente diga que su vida cambió y que hoy aprovecha cada minuto de la vida. Con actitud empírica y poco científica muchas veces se insiste al paciente que este debe “estar contenido por una psicoterapia”. Se insiste en preguntas tales como qué significa para él “tener un cáncer”, “¿por qué se hizo un cáncer?”, “¿con qué asocia el cáncer?”, etcétera.

Estas intervenciones terapéuticas no están aconsejadas, sino que están contraindicadas, ya que han de provocar el fenómeno de recall o permanente retorno a la situación traumática, pudiendo provocar el encendido de la red neurobiológica del miedo, generando ansiedad y promoviendo consolidación del trauma.

En síntesis, si el paciente se muestra resiliente debe repetirse esta homeostasis entre la información traumática y la capacidad de acomodación, absorción y adaptación favorable del paciente.

### Estadio III

En este estadio, lamentablemente, la situación cambia respecto del estadio II. Este período se inicia cuando aparece enfermedad a distancia, luego de un periodo libre de enfermedad. Son frecuentes sentimientos de desesperación, futuro catastrófico, hiperalarma, hipervigilancia, depresión, ansiedad, hostilidad, incertidumbre, sensación de descontrol y pérdida de actitud resiliente. En los estudios se informa que el tipo de estrés es máximo, alcanzando el puntaje de estrés extremo. El tipo de reacción es de “alto impacto”.

La psicoterapia cognitiva orientada a modelos de adaptación al estrés y el abordaje psicofarmacológico, orientado a yugular los síntomas blanco que aparezcan, se hacen necesarios. Los antidepresivos IRSS, tales como la sertralina, la paroxetina y los duales, como la venlafaxina, pueden resultar de utilidad en el abordaje del espectro depresión-ansiedad.

Tanto los antidepresivos duales como los IRSS han sido informados como útiles para mejorar la adherencia al tratamiento. En este período se vuelven necesarios y fundamentales.

Palabras como recaída, reaparición de la enfermedad, enfermedad a distancia, metástasis, poseen para el paciente un posible efecto devastador y atentan poderosamente contra la actitud resiliente.

Pueden aparecer reacciones impulsivas y de hostilidad con las que el paciente y su medio ambiente ingresan en crisis. La combinación de IRSS y ansiolíticos es objetivamente útil. Es poco aconsejable el uso de antidepresivos sólo como monoterapia, ya que frecuentemente es necesaria para yugular los procesos de ansiedad la asociación con ansiolíticos específicos.

La forma clínica de la ansiedad, para estos pacientes, suele caracterizarse por picos durante el día, de aparición espontánea. Los hipnóticos resultan eficaces para el tratamiento de las disomnias.

La hipervigilancia diurna genera modificaciones glucocorticoideas y catecolaminérgicas que hacen difícil el apagado o turn-off necesario para la consolidación del sueño.

#### Estadio IV

Este estadio está relacionado con el paciente terminal. La reacción al estrés descrita es de fatiga, abatimiento, ansiedad y depresión. Es frecuente la presencia de situaciones médicas tales como dolor, anorexia, fiebre, alteraciones del medio interno. (hematológicas, renales, hepáticas, pulmonares, etc.)

El objetivo fundamental en este período es brindar al paciente la mejor calidad de vida “posible”.

Los antidepresivos, los ansiolíticos y los anticonvulsivantes resultan útiles para potenciar los analgésicos. Sin embargo, esto debe realizarse con suma vigilancia y por un equipo experto. La interacción de la terapéutica oncológica, la terapéutica del dolor y el abordaje psicofarmacológico debe estar orquestada con alta precisión.

La interacción medicamentosa es una variable a controlar. Como ya se señaló, los psicofármacos pueden también ser de utilidad para antagonizar los efectos secundarios de procedimientos oncológicos o quirúrgicos. Los antidepresivos desinhibitorios pueden resultar útiles para el paciente exhausto. Algunos autores proponen también el uso de psicoestimulantes, dado el escaso tiempo de manobra y la necesidad de contar rápidamente con una respuesta favorable.

Los efectos colaterales más frecuentes se presentan en general por interacción farmacológica. Es así que la somnolencia diurna, la hipersomnia, el abatimiento psicomotriz, la constipación, la boca seca, la alteración de la marcha, pueden ser indicadores de interacción cruzada con drogas oncológicas o las utilizadas para el tratamiento del dolor. (aínes, derivados opiodes)

Con relación a la mianserina, se ha mostrado eficaz en el paciente oncológico, tanto para inducir el sueño como también para la aplicación clínica de su efecto secundario, como es el aumento de peso.

La mirtazapina está indicada para yugular procesos de ansiedad e inducción

del sueño y además posee efecto antiemético y aumento del apetito y peso. Con relación a la venlafaxina, además de su utilidad clínica en el espectro depresivo ansioso, es eficaz para el control de los hot-flashes producidos por procedimientos oncológicos.

Respecto a los ansiolíticos, los de vida media prolongada pueden llegar a producir somnolencia diurna por interacción con el uso de derivados morfínicos.

Por su parte, los ansiolíticos de vida media corta podrían desproteger al paciente durante el día y promover reacciones de angustia interdosis. Por tal motivo la indicación se realizará de acuerdo a la mejor elección, según la situación del paciente individual.

Todo paciente complejo merece una asistencia basada en la evidencia, con medicina humanizada y llevada adelante por un equipo experto. Esto adquiere un carácter trascendental en la asistencia de un paciente terminal, a quien se lo debe acompañar, hasta el final de su vida, manteniendo la mayor dignidad y la mejor calidad de vida, ya que en nuestras manos está - en gran parte - cómo serán sus últimos minutos.

## Bibliografía

1. **Bowmen D.:** "Measures and Correlates of Resilience"; *Women & Health*, 2003; 38 (2).
2. **Cameron R.:** "Oncología Práctica"; Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1995.
3. **Charney D.:** "Psychobiological mechanismus of resilience and vulnerability. Implications for successful adaptation to extreme stress"; *American J. Psychiatry*, 2004; 161: 195-216.
4. **Chen G.:** "Mood stabilizers regulate cytoprotective mRNA-binding proteins in the brain: long term effects on cell survival and transcript stability"; *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2001; 4: 47-64.
5. **Dockerty J.:** "Impact of childhood cancer in the mental health patients"; *Medical and Pediatric Oncology*, 2000; 35: 475-483.
6. **Gazzaniga M.:** *The New Cognitive Neurosciences*, 2000; Cap 9: 111-119.
7. **Goul T.:** "Glycogen Syntethase Kinase-3. A target for novel bipolar disorder treatments"; *Journal Clin Psychiatry*, 2004; 65:1.
8. **Husum H.:** "Early life stress changes concentrations of neuropeptide Y and corticotrophin-release hormone in adult rat brain: lithium treatment modifies these changes"; *Neuropsychopharmacology*, 2002; 27, N° 5.
9. **Kask A.:** "The neurocircuitry and receptor subtipes mediatin anxiolytic-like of neuropeptide Y"; *Neuroscience and Beohavioral Reviews*, 2002; 26: 259-283.
10. **Lechtner S.:** "Do sociodemographic and disease-related variables influence benefit-finding in cancer patients"; *Psycho Oncology*, 2003; 12:491-499.
11. **Manji H. K.:** "Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders"; *Molecular Psychiatry*, 2000; 5: 578-593.

12. **Marmot M.:** "Status Syndrome"; Bloosbury Publishing, London, 2004.
13. **Möller Ch.:** "Anxiogenic-like galanin after amygdale administration in the rat"; *Neuropsychopharmacology*, 1999; 21: 507-512.
14. **Morgan Ch. A.:** "Hormone profiles in humans experiencing military survival trainings"; *Biological Psychiatry*, 2000; 47: 891-901.
15. **Nestler E.:** "Molecular Neuropharmacology"; 2001; 6: 117-137.
16. **Páyele C.; Bilbeny N.:** "El dolor. Aspectos básicos y clínicos"; Barcelona, Editorial Mediterráneo, 1997.
17. **Parry C.:** "Embracing uncertainty: an exploration of the experiences of childhood cancer survivors"; *Qualitative Health*, 2003; 13: 227-246.
18. **Rago L.:** "Alpha-helical CRF9-41 prevents anxiogenetic-like effect of NAY1 receptor antagonist B1BP3226 in rat"; *NeuroReport*, 1997; 8: 3645-3647.
19. **Roitt I.:** "Inmunology"; Mosby Editions, London, 1998.
20. **Stommel M.:** "Depression and functional status as predictors of death among cancer patients"; *Cancer*, 2002; 94: 2719-2727.
21. **Sulitzeanu D.:** "Inmunosuppressive factors in human cancer"; *Adv. Cancer Res.*, 1993; 60: 247-62.
22. **Surtees P.:** "Sense of coherence and mortality in men and women in the EPIC-Norfolk United Kingdom prospective cohort study"; *Am. J. Epidemiol.*, 2003; 158: 1202-1209.
23. **Thorsell A.; Michalkiewicz M. y col.:** "Behavioral insensitivity to restraint stress, absent fear suppression of behavior and impaired spatial learning in transgenic rats with hippocampal neuropeptide Y overexpression"; *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA (PNAS)*, 2002; 97: 12852-12857.
25. **Thorsell A.:** "Behavior and endocrine adaptation and up-regulation of NPY expression in rat amygdala following repeated restraint stress"; *Neuro Report*, 1999; 10: 3003-3007.
26. **Vlasveld L. y col.:** "Recombinant interleukin-2: basic and clinical aspects"; *Cancer Treat Rev.*, 1994; 20: 275-311.
27. **Young P.:** "Environmental enrichment inhibit spontaneous apoptosis, prevents seizures and is neuroprotective"; *Nature Medicine*, 1999; 5: 448-453.
28. **Zahner J. y col.:** "Erschöpfung and Müdigkeit -ein vernalässiges problem in der hämatoonkologie"; *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 2001; 151: 89-93.
29. **Zeltzer L.:** "Siblings of children with sibling adaptation to childhood cancer collaborative study"; *Medical and Pediatric Oncology*, 1996; 7: 98-107.

# c4.

## Avances en genética y terapéutica en la enfermedad de Parkinson

OSCAR S. GERSHNIK

### Genética

La enfermedad de Parkinson (EP) se define clásicamente como una enfermedad neurodegenerativa, de curso progresivo, de etiología desconocida, caracterizada por un síndrome clínico (bradicinesia, temblor, rigidez y cambios posturales), cuya patofisiología depende de una pérdida neuronal dopaminérgica con denervación nigroestriatal, déficit de dopamina y patología caracterizada por pérdida neuronal regional específica y presencia de cuerpos de inclusión citoplasmáticos (cuerpos de Lewy), con respuesta terapéutica característica a la levodopa.

El posible origen genético de la misma ha sido un tema de discusión de larga data, siendo Mjones, en 1949, uno de los primeros autores en plantear la posible existencia de casos familiares de la enfermedad atribuidos a factores genéticos. (1)

Esta hipótesis fue abandonada en parte desde la introducción de teorías etiológicas tóxico-ambientales que surgieron frente al hallazgo de casos de parkinsonismo indistinguibles de la enfermedad idiopática, causados por la exposición a fármacos de adicción contaminados con una sustancia denominada metil-fenil tetrahidropiridina (MPTP). (2)

El MPTP conducía a una muerte neuronal dopaminérgica altamente selectiva, a través de mecanismos de oxidación y de daño mitocondrial factores éstos que, a través de evidencias tanto directas como indirectas, se sabía participaban en la patogénesis de la enfermedad idiopática.

Sin embargo, diversos autores mantuvieron su interés en la exploración de la hipótesis genética, ya que indudablemente los estudios epidemiológicos demos-

traban la existencia de un número importante de casos con clara carga familiar. Estudios realizados en mellizos hetero y homocigotos no resultaron concluyentes para apoyar esta hipótesis. Recién en 1997, con el hallazgo de mutaciones en el gen codificante de la alfa-sinucleína en formas autosómicas dominantes de la enfermedad, comenzó una nueva era de desarrollo vertiginoso, que dio nuevamente sustento a la hipótesis etiológica genética de la enfermedad de Parkinson. (3)

De particular interés resultó el hecho de que la alfa-sinucleína fuese la primera proteína codificada por un gen mutado en la EP, ya que estudios inmunohistoquímicos demostraron que uno de los principales componentes de los cuerpos de Lewy era esta proteína, junto con la ubiquitina. (4)

Este hallazgo permitió vincular esta forma genéticamente determinada de la enfermedad con el resto de los casos presuntamente esporádicos, asumiendo así que podían tener mecanismos patogénicos comunes.

Desde el descubrimiento seminal de Polymeroupolos hasta el presente, se han identificado por lo menos 11 formas genéticamente diferentes de la EP. (5) Esto hace necesario un replanteo conceptual de la enfermedad, pudiendo plantear la hipótesis de que la misma es, en realidad, un fenotipo común de una entidad etiopatogénicamente heterogénea.

Este nuevo concepto permitiría, a priori, comprender la diversidad en la clínica, evolución, pronóstico y respuesta terapéutica de los pacientes portadores, de lo que hasta ahora se entendía como una enfermedad única y específica.

Por otra parte, el análisis de los mecanismos patogénicos vinculados a las distintas mutaciones identificadas ha permitido esbozar una hipótesis respecto a los posibles mecanismos patogénicos de la EP en general, (6, 7)

A la luz de estos hallazgos podemos establecer que lo que denominamos parkinsonismo idiopático o EP estaría conformado por:

#### Formas esporádicas

Podrían corresponder a formas no genéticas, producto de determinantes tanto endógenos cuanto exógenos, o que se tratase de formas cuya modalidad de transmisión hereditaria fuese poligénica o no-mendeliana, haciendo difícil su identificación como debidas a factores genéticos.

#### Formas hereditarias

Formas monogénicas, correspondiendo tanto a loci genéticos identificados o a genes cuya mutación ya ha sido determinada. (cuadro1)

En las formas denominadas PARK 1, PARK 2, PARK 4, PARK 5, PARK 6, PARK7 y PARK 8 se ha podido, no sólo identificar el gen involucrado, sino también a la proteína codificada por dicho gen y las mutaciones causales de la EP. (5,6)

Para la forma **PARK 1** se han descrito, hasta el momento, tres mutaciones puntuales, en las que sólo existe una sustitución de una base por otra (A53T, A30P y G46L). (5,6)

La proteína alfa-sinucleína, codificada por este gen, es una proteína de 140 aminoácidos, uno de cuyos fragmentos es un componente del amiloide encontrado en las placas seniles en la enfermedad de Alzheimer (precursor del componente No-A-Beta del amiloide). (6)

**Cuadro 1. Genes y loci vinculados a la EP familiar o hereditaria**

Locus	Ubicación cromosómica	Proteína	Patrón de transmisión	Cuerpos de Lewy
PARK 1	4q21	α-sinucleína	AD	SI
PARK 2	6q25.2-q27	Parkina	AR	Mayoritariamente NO
PARK 3	2p13	Desconocida	AD	SI
PARK 4	4p15	Alfa-sinucleína	AD	SI
PARK 5	4p14	UCH-L1	AD	¿?
PARK 6	1p36-p35	PINK-1	AR	¿?
PARK 7	1p36	DJ-1	AR	¿?
PARK 8	12p11.2-q13.1	Dardarina	AD	NO
PARK 9	1p36	Desconocida	AR	¿?
PARK10	1p32	Desconocida	¿?	¿?
PARK 11	2q36-q37	Desconocida	AD	¿?

Las mutaciones de la misma alterarían la conformación estructural de la proteína, lo que le daría carácter patogenético, favoreciendo depósitos fibrilares intracitoplasmáticos de difícil degradación por el sistema proteosómico. (7)

Esta forma fue la primera descubierta a través del análisis de un extenso pedigrí ítalo-estadounidense, que fuera exhaustivamente estudiado por Golbe y colaboradores. (8)

A pesar de haberse realizado exhaustivos estudios genéticos en diferentes poblaciones, no se pudieron identificar otros casos correspondientes a esta mutación. Ello indicaría una baja prevalencia de la misma como causal de EP. (cuadro 2)

**Cuadro 2. Características principales de la forma PARK 1 de la enfermedad de Parkinson**

- Pedigrís: 2 ítalo-estadounidenses (familiares en la Argentina), 3 griegos, 1 paciente alemán y, más recientemente, en una familia española.
- Transmisión masculina-masculina frecuente con penetrancia de 96%.
- Comienzo precoz. (47.5 años)
- Progresión rápida. (deceso 56.1 años)
- Temblor infrecuente.
- Compromiso cognitivo precoz; en el pedigrí español el cuadro es más compatible con demencia por cuerpos de Lewy.
- Respuesta típica a la levodopa.

La forma **PARK 2** es, hasta el momento, la más frecuente de todas las mutaciones causales de EP descritas, siendo sobre todo muy frecuente en casos precoces de la enfermedad. Se han encontrado múltiples variantes alélicas y diversas mutaciones del gen que codifica la proteína parking. (9)

Esta es una proteína de 465 aminoácidos que se comporta como una ubiquitin-ligasa, teniendo diversos sustratos, entre ellos la forma O-glicosilada de la alfa-sinucleína. (10) Las características clínicas más destacadas de esta forma de la EP se encuentran resumidas en el cuadro 3.

### **Cuadro 3. Características principales de la forma PARK 21 de la enfermedad de Parkinson**

- Múltiples pedigrís y casos esporádicos: distribución universal. (Argentina incluida)
- Alta tasa de consanguinidad.
- Comienzo precoz, (27 años; 7-64); > 50% de los casos < a 40 años. (77% < 20 años)
- Fenómenos distónicos y trastornos de marcha iniciales, cuadro simétrico, hiperreflexia MMII.
- Muy buena respuesta a la levodopa, fluctuaciones diurnas, beneficio del sueño.
- Disquinesias frecuentes, pero progresión lenta y de buen pronóstico.

Resulta extremadamente interesante que la forma **PARK 4** corresponda también al gen de la alfa-sinucleína, sólo que en estos casos no se trata de una mutación que afecta la conformación del producto proteico, sino que los portadores tienen dos copias extras del gen en el alelo que segrega con la enfermedad. (11)

Esto indicaría que la sobreexpresión de la proteína nativa también le confiere propiedades patogenéticas. (cuadro 4)

### **Cuadro 4. Características principales de la forma PARK 4 de la enfermedad de Parkinson**

- Pedigrís: 1 familia de origen germano-estadounidense (pedigrí Iowa o "Spellman-Muenter"), múltiples casos en 4 generaciones; más recientemente un pedigrí adicional de origen sueco-estadounidense.
- Comienzo precoz. (aprox. 45 años, 30-60 años)
- Cuadro clínico atípico. (pérdida de peso, deterioro cognitivo, hipotensión, fenotipo demencia con cuerpos de Lewy)
- Fenotipo alternativo: temblor postural.
- Rápida progresión.
- Respuesta típica a la levodopa.
- Cuerpos de Lewy. (abundantes en corteza cerebral, vacuolización cortical temporal, reducción marcada de ACTH)

Aun cuando todavía no está definitivamente confirmado, el gen afectado en la forma **PARK 5** sería el que codifica la enzima ubiquitin-carboxil-terminal-esterasa L1 (UCHL1), vinculado a los procesos de transporte y degradación proteica intracelular. (12) Resulta interesante recordar que, a su vez, la parkina (proteína afectada por la mutación PARK 2) es una ubiquitin-ligasa. (cuadro 5)

#### **Cuadro 5. Características principales de la forma PARK 5 de la enfermedad de Parkinson**

---

- Pedigrí: 1 familia de origen alemán (varios miembros afectados, 2 hermanos, tío y abuela paternos); penetrancia incompleta.
  - Comienzo relativamente precoz. (aprox. 50 años)
  - Cuadro clínico típico. (temblor de reposo, síndrome rígido-acinético, inestabilidad postural tardía)
  - Progresión típica.
  - Respuesta típica a la levodopa.
- 

La forma **PARK 6** corresponde a mutaciones en el gen PINK 1 (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten PTEN) -INDUCED PUTATIVE KINASE-1. (13) Esta kinasa es un derivado de PTEN cuya función es la de ser un factor supresor tumoral, aun cuando la misma carece de efectos sobre el crecimiento celular.

Se han descrito hasta el momento 8 mutaciones diferentes que serían responsables de la EP de herencia autosómica recesiva y comienzo precoz al igual que el PARK 2. Las mutaciones de esta proteína conducirían a disfunción mitocondrial, otro de los mecanismos patogénicos postulados como responsables de la muerte celular en la EP. Sería ésta la segunda causa más frecuente de parkinsonismo genético. Fue originalmente descrita en un pedigrí oriundo de Sicilia, Italia (pedigrí Marsala). (Cuadro 6)

#### **Cuadro 6. Características principales de la forma PARK 6 de la enfermedad de Parkinson**

---

- Comienzo precoz (32-48 años), algunos casos tardíos. (68 años)
  - Cuadro clínico típico.
  - Progresión lenta.
  - Respuesta típica y sostenida a la levodopa.
-

Mutaciones en un gen denominado DJ-1 son las responsables de la forma **PARK 7**. (14) Aun cuando se trata de una forma autosómica recesiva, se han descrito también heterocigotos y heterocigotos compuestos. Las diversas mutaciones halladas conducirían a una insuficiente producción de la proteína codificada por este gen. La proteína DJ-1 estaría involucrada en el proceso de sumoylación (adition of SUMO-1 [small-ubiquitin like modifier]), a proteínas blanco, a través de su interacción con la ligasa-PAISx-alpha. Se cree que las modificaciones de proteínas a través de SUMO y ubiquitina, alteran las tasas relativas de degradación y translocación proteica dentro de la célula. (cuadro 7)

#### **Cuadro 7. Características principales de la forma PARK 7 de la enfermedad de Parkinson**

---

- Pedigrí: familias de una comunidad aislada de Holanda y en 2 familias italianas, un paciente del sur del Tirol y un paciente de origen ruso.
  - Comienzo precoz. (14-40 años)
  - Cuadro clínico similar a PARK 2 y PARK 6.
  - Alteraciones del comportamiento.
  - Disonía focal frecuente.
- 

Por último, recientemente fue identificado el gen responsable de los casos correspondientes a la forma **PARK 8**. (15, 16) Este gen codifica una proteína de función aún poco conocida, cuya estructura corresponde a una proteína-quinasa citoplasmática (LKKR2).

La proteína ha sido denominada dardarina, en alusión a la palabra vasca temblor, ya que la misma ha sido identificada en un pedigrí oriundo de la región vasca. (cuadro 8)

#### **Cuadro 8. Características principales de la forma PARK 8 de la enfermedad de Parkinson**

---

- Pedigrí: una familia japonesa numerosa (15 afectados), una familia vasca.
  - Haplotipo que segrega con la enfermedad fue detectado en 5 individuos no afectados. (¿penetrancia reducida?).
  - Cuadro clínico característico con respuesta a la levodopa.
  - Edad de comienzo: 51+6 años.
- 

Las restantes formas identificadas, **PARK 3, 9, 10 y 11**, corresponden fundamentalmente a loci de susceptibilidad identificados a través de estudios de liga-

dura genética. Por lo tanto, los genes responsables y las proteínas por ellos codificadas, no han sido aún identificados. (17, 20)

Sobre la base de estos hallazgos y de los mecanismos moleculares conducentes al daño celular, postulados para estas formas genéticamente determinadas, se ha planteado la posibilidad de que tanto por causas genéticas como no-genéticas, **la enfermedad de Parkinson, tendría como sustento:** (6, 7)

- 1. Alteraciones en las vías de ubiquitilación proteosómica. (sistema citoplásmico de marcación y transporte proteico para su degradación a nivel proteosómico) - (alfa-sinucleína-parkina-ubiquitin carboxi-terminal hidrolasa, DJ-1)**
- 2. Defecto en los mecanismos de degradación proteica a nivel proteosómico.**
- 3. Interferencia con el metabolismo oxidativo mitocondrial. (DJ-1, PINK 1)**
- 4. Agregados fibrilares proteicos citoplasmáticos patológicos, que interferirían con la vitalidad celular.**

## Terapéutica

Los fármacos, actualmente en uso para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, incluyen:

- 1) diferentes formas farmacéuticas de la levodopa, asociada a inhibidores de la dopa decarboxilasa;**
- 2) agonistas dopaminérgicos;**
- 3) selegilina;**
- 4) amantadita;**
- 5) inhibidores de la catecol-o-metiltransferasa (COMT);**
- 6) anticolinérgicos.**

Desafortunadamente, la terapéutica de la enfermedad con estos fármacos tiene importantes limitaciones, que hacen necesario continuar en la búsqueda de alternativas más efectivas. (cuadro 9)

### Cuadro 9. Limitaciones de la terapéutica antiparkinsoniana

- 1) es sintomática;
- 2) por su efecto no-fisiológico conduce al desarrollo de complicaciones;
- 3) no influye sobre el curso natural de la enfermedad;
- 4) no posee efectos neuroprotectores efectivos o de neurorestauración;
- 5) no es efectiva sobre las manifestaciones no-dopaminérgicas de la enfermedad.

El más reciente de los fármacos incorporados al arsenal terapéutico antiparkinsoniano es el **entacapone**, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la COMT, que junto con la dopa-decarboxilasa son las dos enzimas que degradan la levodopa a nivel periférico.

Desde hace ya tiempo las formulaciones farmacéuticas disponibles de la levodopa tienen incorporado un inhibidor de la dopa decarboxilasa (**carbidopa o benserazida**), lo que disminuye su degradación periférica, aumentando su biodisponibilidad y disminuyendo los efectos colaterales sistémicos.

La asociación de un inhibidor de la COMT se traduce, fundamentalmente, en un incremento de la vida media de eliminación de la levodopa, aumentando el área bajo la curva de la misma a nivel plasmático. (21) Esta acción se manifiesta clínicamente por un aumento en la duración del efecto de cada dosis, por lo que este fármaco es particularmente útil en aquellos casos en que existen fluctuaciones en el rendimiento terapéutico. Dentro de poco tiempo estará disponible en nuestro país una formulación en triple combinación: (levodopa-carbidopa-entacapone. (22)

Aun cuando los **agonistas dopaminérgicos** nos son fármacos nuevos, en los últimos años ha habido una revalorización de su utilidad a partir de diversos estudios prospectivos que la evaluaron como terapia de inicio de la EP en monoterapia, y como parte de la denominada estrategia de ahorro de levodopa. (postergación del uso de la misma para la prevención de las complicaciones a largo plazo de esta droga)

Lo que estos estudios han permitido determinar es que hasta un 30% de los pacientes tratados en monoterapia con agonistas dopaminérgicos pueden ser mantenidos con este tipo de fármacos por periodos de hasta 5 años.

Estudios realizados con diversos agonistas (**pramipexole, ropinirole, pergolida, cabergolina**) demostraron la casi virtual ausencia de complicaciones motoras en los pacientes mantenidos en monoterapia, y una menor incidencia de las mismas en aquéllos que ulteriormente requirieron el agregado de levodopa. (23)

Este tipo de estrategia es particularmente útil en pacientes jóvenes, mientras que en pacientes añosos no se justifica, ya que ellos naturalmente experimentan menor grado de complicaciones por la levodopa, toleran menos los agonistas dopaminérgicos y no tiene sentido privarlos de los efectos terapéuticos más potentes de la levodopa.

Más aún, a través de métodos de evaluación funcional in vivo, se ha postulado que los agonistas dopaminérgicos, además de su efecto sintomático, podrían ejercer un efecto neuroprotector salvaguardando la integridad de las terminales dopaminérgicas remanentes. (24)

A pesar de ser este un hallazgo controvertido, de probarse inequívocamente este efecto cambiaría radicalmente la modalidad y oportunidad del uso de estas drogas en la EP.

Al igual que los agonistas dopaminérgicos, a la **amantadina**, un viejo fármaco introducido al arsenal terapéutico antiparkinsoniano a fines de la década de

los 60, se la ha encontrado un nuevo uso. Este fármaco, cuyo mecanismo de acción es el bloqueo receptorial glutamatérgico (NMDA), resulta particularmente útil para el tratamiento de las disquinesias de beneficio inducidas por la levodopa, que es una de las complicaciones de largo plazo más prevalente junto con las fluctuaciones en el rendimiento terapéutico. (25)

Estudios controlados han demostrado que el beneficio obtenido alcanza a un 60%, aun cuando algunos autores han planteado que este beneficio se agota con el tiempo. (26)

Asimismo, estudios retrospectivos han planteado la posibilidad de que esta droga tenga cierto efecto neuroprotector o mejorador, a largo plazo, del pronóstico de la enfermedad, cuando se la introduce al iniciarse el tratamiento.

En los últimos años se ha hecho evidente la necesidad de abordar terapéuticamente un conjunto de trastornos que, aún cuando no corresponden a la sintomatología motora predominante, son altamente prevalentes en estadios avanzados de la enfermedad y contribuyen de manera significativa a interferir con la calidad de vida de los pacientes parkinsonianos. (27, 30) - (cuadro 10)

#### **Cuadro 10. Conducta terapéutica de los trastornos no-motores en la enfermedad de Parkinson**

Trastorno	Tratamiento
Deterioro cognitivo	anticolinesterásicos, memantine
Trastornos psiquiátricos (depresión, psicosis)	clozapina, quetiapina
Trastornos de la marcha y equilibrio	?
Trastornos urológicos	tolterodina, oxibutinina
Trastornos gastroenterológicos	medidas higiénico-dietéticas, proprilenglicol
Trastornos autonómicos	medidas higiénico-dietéticas, domperidona, fludrocortisona, midorine, etcétera

#### **Perspectivas futuras**

Dentro de las estrategias que se encuentran en desarrollo para cubrir algunas de las falencias de la terapéutica actual se puede mencionar a las:

- a) intervenciones para tratar las disquinesias por levodopa;
- b) intervenciones para prevenir el desarrollo de complicaciones motoras;
- c) intervenciones para tratar los aspectos no-dopaminérgicos;
- d) neuroprotección;
- e) intervenciones para tratar o restaurar la función motora en pacientes con enfermedad avanzada o neurorestauración.

Aun cuando las posibilidades de lograr estos objetivos son todavía teóricas, existen evidencias suficientes que permiten vislumbrar su concreción a mediano o largo plazo. (31, 32) - (cuadro 11)

**Cuadro 11. Nuevas perspectivas de tratamiento de la enfermedad de Parkinson.  
Fármacos en estudio y desarrollo**

Grupo farmacológico	Efecto terapéutico propuesto
Agonista 5-HT1, antagonista D4>D3>D2, débil agonista D2 (sarizotán)	Reducción de las disquinesias, antagonista de los efectos psiquiátricos de la estimulación dopaminérgica
Agonistas nicotínicos (ABT-418, SIB-1508Y, SIB-1553 <sup>a</sup> (epibatidina))	Neuroprotección, mejorador cognitivo
Enadolina: agonista opioide	Efecto antiparkinsoniano
Antagonistas alfa2-adrenérgicos (idaxozan, JP-1730)	Potenciación del efecto de la levodopa, reducción de disquinesias
Antagonistas de receptores adenosina A2A (KW-6002, SCH 58261)	Potenciación del efecto de la levodopa, mejoría de las fluctuaciones, no incrementan disquinesias
Antagonistas glutamatérgicos (remacemida, eliprotil, talanpanel)	Neuroprotección, reducción de disquinesias
Antagonistas opioides (naloxona)	Reducción de disquinesias
Antiinflamatorios (AINE's, inhibidores de la COX2)	Neuroprotección
Estimulantes del trofismo neuronal (implante de células stem, factores neurotróficos, estimulantes de la producción de factores neurotróficos, inmunofilinas, etc.)	Neuroregeneración o neurorestauración
Coenzima Q10	Antioxidante, neuroprotector
Inhibidores de la MAO (rasagilina, desmetilselegilina, lazabemida, safinamida)	Potenciación del efecto de la levodopa, neuroprotección (en el caso de la safinamida el mecanismo sería multifactorial, incluyendo el bloqueo de canales de calcio y reducción de la liberación de glutamato)
Nuevos agonistas DA (ABT-431, rotigotina)	Efecto antiparkinsoniano, en el caso de la rotigotina, administración transdérmica en parches de absorción continua
Varios (minociclina, TCH-346, ciclosporina, estrógenos, lazaroides, etc.)	Neuroprotección a través de mecanismos diversos (antioxidantes, inhibición de la iNOS, inhibidores de caspasas, promotores del cierre de la permeabilidad del poro de transición mitocondrial, etc.)

Como se desprende del cuadro 11, los avances en la terapéutica se han dado no sólo en la mejor utilización de las drogas ya conocidas o la incorporación de fármacos que optimizan los efectos dopaminérgicos, sino que las estrategias a futuro apuntan a ir más allá del efecto dopaminérgico o, lo que es más importante, a tratar de modificar el proceso patológico que hace de la enfermedad de Parkinson una enfermedad hasta el momento incurable y progresiva en su evolución.

## Bibliografía

1. **Mjones H.:** "Paralysis agitans: a clinical and genetic study", *Acta Psychiatr. Neurol.* 1949; Suppl. 54:1-195.
2. **Langston J. W., Ballard P. A.:** "Parkinson's disease in a chemist working with 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (MPTP)", *New England J. Medicine* 1983; 309 (5): 310.
3. **Polymeropoulos M. H., Lavedan C., Leroy E. y col.:** "Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease", *Science* 1997; 276 (5321): 2045-2047.
4. **Spillantini M. G. y col.:** "Alfa-synuclein in Lewy bodies", *Nature* 1997; 388: 839-840.
5. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) Database. National Institutes of Health; USA, 2005.
6. **Vila M., Przedborski S.:** "Genetic clues to the pathogenesis of Parkinson's disease", *Nat Med.* 2004; 10 Suppl.: S58-62.
7. **Bossy-Wetzel E., Schwarzenbacher R., Lipton S. A.:** "Molecular pathways to neurodegeneration. *Nat Med.* 2004;10 Suppl.: S2-9.
8. **Golbe L. I., Di Iorio G., Lazzarini A., Vieregge P., Gershanik O. S., Bonavita V., Duvoisin R.C.:** "The Contursi kindred, a large family with autosomal dominant Parkinson's disease: implications of clinical and molecular studies", *Adv. Neurol.* 1999; 80: 165-70.
9. **Kitada T., Asakawa S., Hattori N. y col.:** "Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism", *Nature* 1998; 392 (6676): 605-608.
10. **Shimura H. y col.:** "Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase", *Nat. Genet.* 2000; 25: 302-305.
11. **Singleton A. B. y col.:** "Alfa-synuclein locus triplication causes Parkinson's disease", *Science* 2003; 302: 841.
12. **Maraganore D. M. y col.:** "UCHL1 is a Parkinson's disease susceptibility gene", *Ann. Neurol.* 2004; 55: 512-521.
13. **Valente E. M. y col.:** "Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1", *Science* 2004; 304: 1158-1160.
14. **Bonifati V. y col.:** "Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism", *Science* 2003; 299: 256-259.
15. **Paisan-Ruiz C., Jain S., Evans E. W., Gilks W. P., Simon J., van der Brug M., de Munain A. L., Aparicio S., Gil A. M., Khan N., Johnson J., Martínez J. R., Nicholl D., Carrera I. M., Pena A. S., de Silva R., Lees A., Marti-Masso J. F., Pérez-Tur J., Wood N. W., Singleton A. B.:** "Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease", *Neuron.* 2004; 18 44 (4): 595-600.

16. Gilks W. P., Abou-Sleiman P. M., Gandhi S., Jain S., Singleton A., Lees A. J., Shaw K., Bhatia K. P., Bonifati V., Quinn N. P., Lynch J., Healy D. G., Holton J. L., Revesz T., Wood N. W.: "A common LRRK2 mutation in idiopathic Parkinson's disease", *Lancet*. 2005 ; 29, 365 (9457): 415-416.
17. Gasser T., Muller-Myhsok B., Wszolek Z. K. y col.: "A susceptibility locus for Parkinson's disease maps to chromosome 2p13", *Nat. Genet*. 1998; 18 (3): 262-265.
18. Hampshire D. J.; Roberts E.; Crow Y.; Bond J.; Mubaidin A.; Wriekat A. L.; Al-Din A.; Woods C. G.: "Kufor-Rakeb syndrome, pallido-pyramidal degeneration with supranuclear upgaze paresis and dementia, maps to 1p36", *J. Med. Genet*. 2001; 38: 680-682.
19. Hicks, A. A.; Petursson, H.; Jonsson, T.; Stefansson, H.; Johannsdottir H. S.; Sainz J.; Frigge M. L.; Kong A.; Gulcher J. R.; Stefansson K.; Sveinbjornsdottir S.: "A susceptibility gene for late-onset idiopathic Parkinson's disease", *Ann. Neurol*. 2002; 52: 549-555.
20. Pankratz N.; Nichols W. C.; Uniacke S. K.; Halter C.; Rudolph A.; Shults C.; Conneally P. M.; Foroud T., the Parkinson Study Group: "Significant linkage of Parkinson disease to chromosome 2q36-37", *Am. J. Hum. Genet*. 2003; 72: 1053-1057.
21. Poewe W.: "The role of COMT inhibition in the treatment of Parkinson's disease", *Neurology* 2004; 62 (1 Suppl. 1): S31-38.
22. Koller W., Guarnieri M., Hubble J., Rabinowicz A. L., Silver D.: "2 an open-label evaluation of the tolerability and safety of Stalevo (R) (carbidopa, levodopa and entacapone) in Parkinson's disease patients experiencing wearing-off", *J. Neural. Transm*. 2005;112 (2): 221-30.
23. Barone P.: "Clinical strategies to prevent and delay motor complications", *Neurology* 2003; 23 (6 Suppl. 3): S12-16.
24. Schapira A. H., Olanow C. W.: "Neuroprotection in Parkinson disease: mysteries, myths, and misconceptions", *JAMA* 2004; 291(3): 358-364.
25. Rajput A. H., Rajput A., Lang A. E., Kumar R., Uitti R. J., Gálvez-Jiménez N.: "New use for an old drug: amantadine benefits levodopa-induced dyskinesia", *Mov. Disord*. 1998; 13 (5): 851.
26. Verhagen Metman L., Del Dotto P., van den Munckhof P., Fang J., Mouradian M. M., Chase T. N.: "Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease", *Neurology* 1998; 50 (5):1323-1326.
27. Aarsland D., Mosimann U. P., McKeith I. G.: "Role of cholinesterase inhibitors in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies", *J. Geriatr. Psychiatry Neurol*. 2004; 17 (3): 164-171.
28. Morgante L., Epifanio A., Spina E., Zappia M., Di Rosa A. E., Marconi R., Basile G., Di Raimondo G., La Spina P., Quattrone A.: "Quetiapine and clozapine in parkinsonian patients with dopaminergic psychosis", *Clin. Neuropharmacol*. 2004; 27 (4): 153-156.
29. Eichhorn T. E., Oertel W. H.: "Macrogol 3350/electrolyte improves constipation in Parkinson's disease and multiple system atrophy", *Mov. Disord*. 2001; 16 (6): 1176-1177.
30. Pathak A., Senard J. M.: "Pharmacology of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: from pathophysiology to management", *Expert Rev. Cardiovasc. Ther*. 2004; 2 (3): 393-403.
31. Lang A. E., Obeso J. A.: "Challenges in Parkinson's disease: restoration of the nigrostriatal dopamine system is not enough", *Lancet Neurol*. 2004; 3 (5): 309-316.
32. Johnston T. H., Brotchie J. M.: "Drugs in development for Parkinson's disease", *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2004; 5 (7): 720-726.

## c5.

### Los ciclos hormonales y la depresión en la mujer. Síndrome de disforia premenstrual y depresión perimenopáusica

MYRIAM MONCZOR

La depresión es un trastorno de alta incidencia en la población en general, con una comorbilidad importante y con un sustrato neurobiológico que se va develando con el paso de los años.

Su presentación clínica presenta características según el tipo de depresión, de comorbilidad, de edad y de género del paciente.

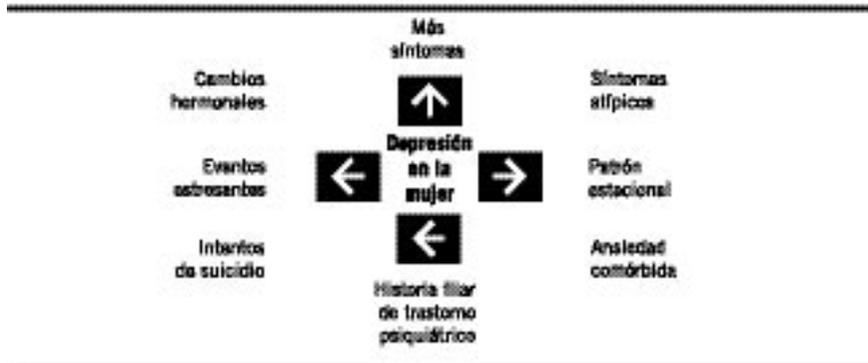
Varios estudios han demostrado que la depresión en mujeres prácticamente duplica la incidencia de la depresión en hombres, ya sea en la consulta psiquiátrica como en la atención primaria y en la comunidad. Por ejemplo, en un estudio de Weissman, de 1993, se observó un 1,7 de incidencia en hombres versus 2,7 en mujeres y, en un estudio de Williams, en 1.000 pacientes en atención primaria, el 31% de las mujeres presentaron depresión versus 19% de los hombres. (4, 29, 62, 64)

Esto se debe a diferentes variables psicológicas, biológicas, genéticas y sociales, siendo los cambios hormonales un factor muy importante. (cuadro 1) (3)

Los momentos de cambios hormonales, como la pubertad, los días premenstruales, el postparto, la perimenopausia y la menopausia, son situaciones de especial vulnerabilidad, y la depresión se hace más frecuente. Los estrógenos tienen una íntima relación con la regulación del ánimo.

Los receptores estrogénicos pertenecen a la familia de los factores de transcripción. Son ligandos activados: encienden y apagan genes por unión directa al genoma. Esto hace que tengan una rápida acción. La unión de los receptores estrogénicos a sus genes constituye lo que se denomina “elementos de respuesta estrogénica” y activan la producción de factores de crecimiento nervioso, enzimas y receptores para neurotransmisores. (50, 51)

**CUADRO 1. Factores asociados a la depresión en la mujer (4)**



En los diferentes momentos del ciclo menstrual las hormonas fluctúan. En la primera fase del ciclo o fase estrogénica, cuando los estrógenos aumentan, la neurogénesis es cada vez más importante y es mayor todavía en el momento de la ovulación, en el que los estrógenos alcanzan su pico máximo y la progesterona se encuentra en baja concentración. Se produce aumento de la arborización dendrítica sobre todo de las neuronas piramidales del hipocampo. En la segunda fase del ciclo o fase lútea los estrógenos disminuyen, la progesterona aumenta, y se produce poda neuronal. (30, 50, 51)

Los estrógenos regulan diferentes sistemas de neurotransmisión, si bien el más importante es el serotoninérgico, interviene en el noradrenérgico, acetilcolinérgico y dopaminérgico. (cuadro 2) (14)

**CUADRO 2. Modulación de serotonina, noradrenalina, dopamina y acetilcolina por los estrógenos (14)**

<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> síntesis 5-HT</li> <li><input type="checkbox"/> receptores 5-HT<sub>2</sub></li> <li><input type="checkbox"/> receptores 5-HT<sub>1</sub></li> <li><input type="checkbox"/> recaptación</li> <li><input type="checkbox"/> binding imipramina</li> <li><input type="checkbox"/> transportadores de 5-HT</li> <li><input type="checkbox"/> niveles de 5-HT por desplazar triptófano de albúmina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> síntesis de acetilcolina</li> <li><input type="checkbox"/> regulan CAAT</li> <li><input type="checkbox"/> colocalización de receptores para estradiol y FCN en neuronas colinérgicas</li> <li><input type="checkbox"/> sensibilidad receptores D<sub>2</sub></li> <li><input type="checkbox"/> Glicina hidrolasa</li> <li><input type="checkbox"/> turn over NA</li> <li><input type="checkbox"/> recaptación NA</li> <li><input type="checkbox"/> actividad MAO y COMT</li> <li><input type="checkbox"/> sensibilidad receptores α<sub>2</sub>, β<sub>2</sub></li> </ul>	
--	---	--

## Síndrome de disforia premenstrual

El concepto de síndrome de disforia premenstrual (SDPM) data de mucho tiempo atrás, pero fue definiéndose más correctamente a lo largo de los años. Hipócrates fue el primero en describirlo, tomando el término de disforia en el DSM IV, incluido en los trastornos depresivos no especificados.

Se presenta en el 3 al 8% de las mujeres en edad fértil durante la fase lútea. (61)

Los síntomas son:

- físicos: mastodinia, edemas, hiperorexia, cefalea; y
- psíquicos: irritabilidad, enojo, labilidad emocional, depresión, ansiedad, tensión, insomnio, hipersomnias, falta de energía, falta de concentración y ansiedad por comer.

Son factores de riesgo: la historia de trastorno del estado de ánimo, la depresión postparto, los cambios en el ánimo por anticonceptivos y la historia familiar de SDPM.

Se presenta en la mayoría de los ciclos durante un año y se exagera en la cuarta década de la vida.

Produce una disfunción significativa. Una mujer con SDPM desde los 26 años experimenta síntomas que abarcan de 1.400-2.800 días hasta su menopausia. Los síntomas son lo suficientemente severos como para generar impacto en el funcionamiento familiar, social y laboral, similar al que produce la depresión mayor. (53, 65)

El SDPM no es la exacerbación de trastornos preexistentes, ya que hay trastornos que empeoran en la fase lútea. Ellos son los trastornos afectivos, los trastornos por ansiedad, los trastornos psicóticos, los trastornos de la alimentación, el abuso de sustancias y los trastornos de la personalidad. Además de otros trastornos clínicos, como son la migraña, la alergia, el asma, los trastornos convulsivos y el colon irritable.

En cuanto a la etiología del SDPM no hay evidencia de desregulación hormonal, sino que parece existir una respuesta anormal a las fluctuaciones normales de los esteroides sexuales. (41, 43)

La administración de estradiol o progesterona a pacientes en fase lútea no mejoran los síntomas, en tanto que la ovariectomía o el tratamiento con anovulatorios los mejoran. (34)

Se ha observado concordancia en gemelas y polimorfismo del promotor del transportador de serotonina. Otro factor genético asociado es la historia familiar de depresión. (12, 42, 43)

Contrariamente a la hipótesis hormonal, se postula como hipótesis la desregulación serotoninérgica: la serotonina modula síntomas como la irritabilidad, el enojo y la depresión, que son los síntomas centrales del SDPM, al igual que el aumento de consumo de hidratos de carbono, la impulsividad y los trastornos del sueño.

La evidencia de la implicancia de la serotonina está sostenida por la disminución de la misma en las plaquetas y por la eficacia de los agentes serotoninérgicos en comparación con los no serotoninérgicos. (38)

Hay numerosos estudios con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) y se han reportado mejorías sintomáticas con agonistas serotoninérgicos (M-CPP). La eficacia de los agentes serotoninérgicos revierte con antagonistas serotoninérgicos (metergolina) en 24 horas. (40, 57)

### Tratamiento del síndrome de disforia premenstrual

En casos de SDPM leve se puede realizar un tratamiento no farmacológico tendiente a la reducción del estrés y a la eliminación de líquidos: psicoeducación, modificaciones de la dieta con restricción de sodio, reducción de nicotina y actividad física.

En casos moderados a severos se requieren intervenciones farmacológicas con hormonoterapia o psicofármacos.

#### 1) Hormonoterapia:

- la progesterona natural o sintética mostró resultados negativos;
- los estrógenos subcutáneos o transdérmicos demostraron resultados controvertidos; (15, 31)
- los estrógenos orales no fueron útiles, al igual que los anticonceptivos orales;
- los andrógenos sintéticos y la hormona liberadora de gonadotrofinas dieron resultados positivos. (19)

Es decir, que la eficacia de los tratamientos hormonales que no suprimen la ovulación es controvertida, y también la supresión de la ovulación, por su implicancia psicológica y los riesgos que conlleva, como el aumento de la patología cardiovascular y la osteoporosis.

#### 2) Psicofármacos:

La eficacia de los antidepresivos se ha demostrado en múltiples estudios. (cuadro 3) (13) Hay numerosos estudios con fluoxetina, sertralina, paroxetina y citalopram, desde 1990 hasta la actualidad, inclusive un meta-análisis de Dimmok y col. de 2000 (8) que mostró evidencia de eficacia de los IRSS. La mejoría abarca los síntomas psíquicos y los físicos. (9, 17, 18, 20, 25, 54, 55, 58, 59, 60, 63, 66, 67)

En estudios que compararon antidepresivos serotoninérgicos y no serotoninérgicos, las diferencias fueron significativas: paroxetina fue más eficaz que maprotilina (11), sertralina que desipramina (16) y fluoxetina que bupropión. (36)

En el SDPM los IRSS mostraron una respuesta más rápida y con dosis menores que para el tratamiento de la depresión. Ello estaría relacionado con el aumento de actividad de la enzima 3 HSD III, que es una enzima de síntesis de la alopregnenolona, más allá de la acción sobre la serotonina (38).

No hay consenso acerca de la duración del tratamiento, aunque se ha observado una rápida recurrencia de los síntomas con la discontinuación a corto plazo.

La administración de los IRSS puede ser continua o intermitente, con eficacia similar. El tratamiento continuo está indicado en pacientes con síntomas severos, en aquellos con antecedentes de depresión y en presencia de síntomas postmenstruales. Implica una mayor exposición de la paciente al fármaco y un mayor costo.

La administración intermitente parece tener una eficacia más baja sobre los síntomas somáticos, y la posibilidad de mayores efectos secundarios iniciales y de síntomas de abstinencia cada mes. (17, 59, 63)

En un estudio con fluoxetina se observó eficacia y un porcentaje de discontinuación similar con ambos tipos de administración. (55)

Se comparó el tratamiento continuo, el tratamiento intermitente y el tratamiento continuo con aumento de dosis en la fase luteal con citalopram versus placebo, y el aumento de dosis en fase lútea tuvo mejores resultados de eficacia sintomatológica. (63)

Recientemente se publicó un estudio doble ciego, randomizado, con sertralina con administración continua versus la forma intermitente en 3 ciclos menstruales y se observó una eficacia similar, tanto en síntomas psíquicos cuanto en síntomas físicos y sociales. (18)

**CUADRO 3. Síndrome de disforia premenstrual (SPDM): efectos de la actividad serotoninérgica (12-13)**

Tipo de Tratamiento	Acciones sobre la serotonina	Efectos en SPDM
IRSS	Inhibición de la recaptación	Muy positivo
Citalopram		
Fluoxetina		
Paroxetina		
Sertralina		
ATC	Facilitan la liberación	Positivo
Clamipramina		
Liberadores de 5-HT		
Ferriparmina MCPP		
Otros	Actúa sobre 5-HT 1a.	Positivo
Buspirona	Facilita la síntesis	Positivo
Triptofano	Disminuye la síntesis	Negativo
Dieta libre en triptofano		

## Depresión perimenopáusica

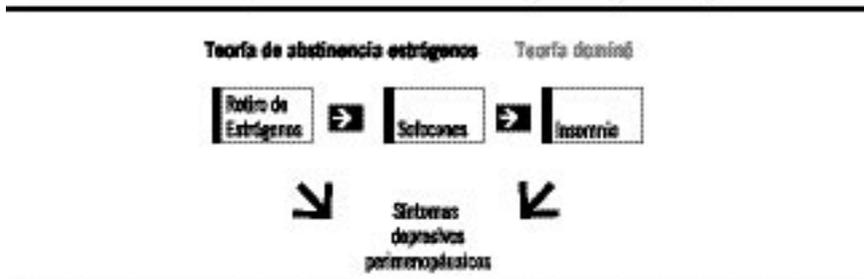
La depresión perimenopáusica es un cuadro en el que se presentan los síntomas habituales de la depresión, como son el ánimo deprimido, la anhedonia, la desesperanza, las ideas de muerte o suicidio combinados con los síntomas de la menopausia, como son los sofocones, la transpiración y la sequedad vaginal. Pueden presentarse trastornos del sueño, disminución de la libido, falta de energía y concentración, y los trastornos del apetito, síntomas que son comunes a la depresión y a la menopausia. (14)

Un tema que fue objeto de diferentes estudios estadísticos es el riesgo de la depresión en la perimenopausia. Se pudo observar que la mayoría de las mujeres postmenopáusicas no experimentan síntomas notables de depresión en los estudios epidemiológicos, pero una alta prevalencia de síntomas depresivos han sido observados en mujeres perimenopáusicas y postmenopáusicas en las consultas de clínica ginecológica. (23, 35, 56)

Según los datos de un estudio realizado en Harvard sobre el estado de ánimo y los ciclos hormonales, se concluyó que los datos son controvertidos debido a diferentes factores: (21, 22)

- Los datos han sido recolectados en diferentes poblaciones. La incidencia de síntomas en mujeres en tratamiento es diferente a la incidencia en la población general y los factores de riesgo difieren de acuerdo a la contención familiar, social y laboral, y también a la presencia o no de síntomas vasomotores y del antecedente de SDPM. (24, 27, 49)
- Los criterios para definir un estado menopáusico son diferentes según se considere la edad y la irregularidad o la falta de menstruaciones. En la etiología se deben considerar los factores biológicos: teoría dominó o teoría estrogénica, y los factores psicológicos que contemplan la menopausia como un evento desadaptativo. (cuadro 4) (7)
- La evaluación sistemática de los trastornos psiquiátricos es pobre, ya que pocos estudios evaluaron diagnóstico pasado o actual de depresión.

**CUADRO 4. Mecanismos potenciales de los síntomas depresivos perimenopáusicos (7)**



En el estudio de Harvard, 4.164 mujeres completaron los tests de screening, y se incluyeron 644 pacientes sin depresión, de acuerdo a una escala de depresión (Center Epidemiological Studies Depression Scale) y sin historia personal de depresión, y a 322 pacientes con depresión o historia de depresión.

Se concluyó que las mujeres en la perimenopausia son 3,2 veces más propensas a desarrollar una primera depresión, lo que se duplica en presencia de síntomas vasomotores.

Las mujeres con historia de depresión son propensas a entrar en la menopausia más tempranamente, casi 3 veces más. (22)

### Tratamiento de la depresión perimenopáusica

El tratamiento de la depresión perimenopáusica es la hormonoterapia, los antidepresivos o la combinación de ambos.

- Hormonoterapia: hay múltiples estudios acerca de la eficacia de los estrógenos en la depresión peri o postmenopáusica. (cuadro 5) (44, 46, 39, 33, 49)

Los estrógenos han demostrado efectos positivos en la depresión perimenopáusica en mujeres con síntomas moderados del ánimo, sofocones e insomnio, y efectos controvertidos en la postmenopausia. (6, 26)

**CUADRO 5. Tratamiento de la depresión relacionada con la menopausia: terapia estrogénica**

Tratamiento	N	Población	Principales resultados
Transdermal E2 (50 µg/d). DB, PL, 8 semanas Schmidt, 2000	38	Mujeres perimenopáusicas con síntomas de depresión.	POSITIVO: respuesta parcial/total. 86% con E2, 22% con PL. Sin asociación con sofocones.
Transdermal E2 (100 µg/d) DB, PL, 12 semanas Sorens, 2001	50	Mujeres perimenopáusicas con síntomas de depresión.	POSITIVO: remisión, 59% con E2 20% con PL. Respuesta AD a pesar de recurrencia de síntomas.
Oral E2 (0.3 mg/d) Abierta, 8 semanas Razgon, 2002	16	Mujeres perimenopáusicas con depresión mayor.	POSITIVO: remisión en 60% de pacientes tratados con E2.
Transdermal E2 (100 µg/d) Abierta, 4 semanas Munroe, 2004	22	Estado menopáusico y síntomas de depresión.	POSITIVO: peri. 66% de respuesta. NEGATIVO: post. 18% de respuesta.
Transdermal E2 (100 µg/d) DB, PL, 8 semanas Sorens, 2004	57	Mujeres postmenopáusicas con síntomas de depresión.	NEGATIVO: Respuesta a E2. (40%) fue similar a PL (40%).

La evidencia de eficacia es negativa para estrógenos orales y positiva para estrógenos transdérmicos.

- Antidepresivos: existen varios estudios comparativos con antidepresivos, que evidenciaron que los IRSS son significativamente eficaces en síntomas psíquicos y físicos, incluyendo los sofocones, ya sea en peri o en postmenopausia. (cuadro 6) (28, 32, 37, 5, 10, 52)

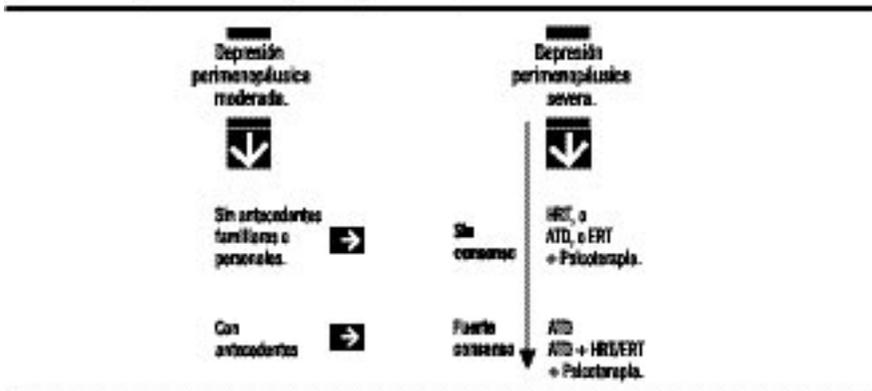
**CUADRO 6. Respuesta al tratamiento con antidepresivos, según el ciclo hormonal (28, 32, 5, 1)**

Tiempo	Tratamiento	N	Conclusiones
Pre	Imipramina, Sertralina*1	635	Sertralina > imipramina en premenopausia. Eficacia similar en postmenopausia.
	Fluoxetina, Naproxetina*2	105	Fluoxetina > naproxetina en premenopausia.
Post	TCA, Fluoxetina*3	1346	TCA > en postmenopausia. Fluoxetina: sin diferencias significativas en pre y post.
	Fluoxetina*4	320	Sin diferencias significativas en pre y post.
Peri	Verlafoxina*5	157	Verlafoxina > IRSS en pre y postmenopausia. IRSS > en premenopausia.

La asociación de antidepresivos y estrógenos ha mostrado ser eficaz en pacientes no respondedoras a estrógenos o a antidepresivos en monoterapia. (45, 47, 48)

En casos de depresión severa es indispensable la indicación de antidepresivos. La severidad del cuadro y los antecedentes personales de depresión determinan el algoritmo a seguir en el tratamiento de la depresión perimenopáusica. (cuadro 7) (1)

**CUADRO 7. Algoritmo de la depresión perimenopáusica (2)**



## Bibliografía

1. **Altshuler L. L.; Cohen L. S.; Moline M. L. y col.:** "The Expert Consensus Guideline Series: treatment of depression in women 2001". Postgraduate Medicine Special Report. Minneapolis, MN; Mc Graw Hill Healthcare Information Group; 2001.
2. **Altshuler L. L.:** "The use of IRSS in depressive disorders specific to women"; *J. Clin. Psychiatry*, 63 (suppl. 7): 3-8; 2002.
3. **Burt V. K.:** "The epidemiology of depression throughout the female life cycle"; Simposium Antidepressant Therapy During the Childbearing Years, Meeting American Psychiatric Association, New Orleans; 2001.
4. **Burt V. K.; Stein K.:** "Epidemiology of depression throughout the female life cycle"; *J. Clin. Psychiatry*, 63 (suppl. 7): 9-15, 2002.
5. **Cassano P. y col.:** "Sex and age-related differences in major depressive disorder with comorbid anxiety treated with fluoxetine"; *Arch. Women Ment. Health*, 7 (3):167-71, 2004.
6. **Cohen L. S.; Soares C. N.; Poitras J. R. y col.:** "Short-Term Use of Estradiol for Depression in Perimenopausal and Postmenopausal Women: a Preliminary Report"; *American J. Psychiatry* 160: 1519-1522, 2003.
7. **Cohen L. S.:** "Depression in perimenopausal women: women at risk and response to antidepressant treatment", en Simposium hormones, mood and cognition: treatment considerations in older women; Meeting American Psychiatric Association, New York; 2004.
8. **Dimmock P. W.; Wyatt K. M.; Jones P. W. y col.:** "Efficacy of selective serotonin-reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: a systematic review"; *Lancet* 356: 1131-1136; 2000.
9. **Endicott J.; McLaughlin T. P.:** "Comparison of managed care charges among patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual dysphoric disorder"; *J. Clin. Psychiatry*, 64: 1511-1516; 2003.
10. **Entsuh A. R.; Huang H.; Thase M. E.:** "Response and remission rates in different subpopulations with major depressive disorder administered venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or placebo"; *J. Clin. Psychiatry*, 62: 11, 869-877; 2001.
11. **Eriksson E.; Hedberg M. A.; Andersch B. y col.:** "The serotonin reuptake inhibitor paroxetine is superior to the noradrenaline reuptake inhibitor maprotiline in the treatment of premenstrual syndrome"; *Neuropsychopharmacology*, 12: 167-176; 1995.
12. **Eriksson E.:** "Diagnosis and Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder"; Simposium "Antidepressant Therapy During the Childbearing Years", Meeting American Psychiatric Association, New Orleans; 2001.
13. **Eriksson E.; Borjn A.; Hoi P. H. y col.:** "Diagnosis and treatment of premenstrual dysphoria"; *J. Clin. Psychiatry*, 63 (suppl 7); 2002.
14. **Evans, D.L.:** "Psychiatric Implications of the Menopause"; Simposium Mood and Anxiety Disorders in Understudied Populations; Meeting American Psychiatric Association, New Orleans; 2001.
15. **Freeman E.; Rickels K.; Sondheimer S. J. y col.:** "Ineffectiveness of progesterone suppository treatment for premenstrual syndrome."; *JAMA*, 264: 349-353; 1990.
16. **Freeman E.; Rickels K., Sondheimer S. J. y col.:** "Sertraline versus desimipramine in the treatment of premenstrual syndrome: an open label trial"; *J. Clin. Psychiatry*, 57: 7-11; 1996.

17. **Freeman E.; Rickels K., Arredondo F. y col.:** "Full of half cycle treatment of severe premenstrual syndrome with a serotonergic antidepressant"; *J. Clin. Psychopharmacol*, 19: 3-8; 1999.
18. **Freeman E.; Rickels K.; Sondheim S. J. y col.:** "Continuous or intermittent dosing with sertraline for patients with severe premenstrual syndrome or premenstrual dysphoric disorder"; *American J. Psychiatry*, 161: 343-351; 2004.
19. **Graham C. A.; Sherwin B. B.:** "The relationship between mood and sexuality in women using an oral contraceptive as a treatment for premenstrual symptoms"; *Psychoneuroendocrinology*, 18 (4): 273-81; 1993.
20. **Halbreich U.; Smoller J. W.:** "Intermittent luteal phase sertraline treatment of dysphoric premenstrual syndrome"; *J. Clin. Psychiatry*, 58: 399-402; 1997.
21. **Harlow B. L.; Cohen L. S.; Otto M. W. y col.:** "Early life menstrual characteristics and pregnancy experiences among women with and without major depression: The Harvard Study of Mood and Cycles"; *J. Affect Disord*, 79: 167-176; 2004.
22. **Harlow B. L.; Wise L. A.; Otto M. W. y col.:** "Depression and its influence on reproductive endocrine and menstrual cycle markers associated with perimenopause: The Harvard Study of Mood and Cycles"; *Arch. Gen. Psychiatry*; 60: 29-36; 2003.
23. **Hay A. G.; Bancroft J.; Johnstone E. G.:** "Affective symptoms in women attending a menopause clinic"; *Br. J. Psychiatry*, 164: 513-516; 1994.
24. **Holte A.:** "Menopause, mood and hormone replacement therapy: methodological issues"; *Maturitas*, 29: 5-18; 1998.
25. **Jermain D. M.; Preece C. K.; Sykes R. L. y col.:** "Luteal phase sertraline treatment for premenstrual dysphoric disorder. Results of a double blind, placebo controlled, crossover study"; *Arch. Fam. Med.*, 8: 328-332; 1999.
26. **Joffe H.:** "Mood Disorders in the Perimenopause: The Estrogen Connection"; *Simposium "Advances in Women's Mental Health: A Decade of Progress"*, Meeting American Psychiatric Association, Chicago; 2000.
27. **Joffe H.; Hall J. E.; Soares C. N. y col.:** "Vasomotor symptoms are associated with depression in perimenopausal women seeking primary care"; *Menopause*, 9: 392-398, 2002.
28. **Kornstein S. G.; Schatzberg A. F.; Thase M. E. y col.:** "Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression"; *American J. Psychiatry*, 157: 1445-1452; 2000.
29. **Kornstein S. G.:** "The evaluation and management of depression in women across the life span"; *J. Clin. Psychiatry*, 62 (suppl 24): 11-17; 2001.
30. **Kugaya A.; Epperson C. N.; Zoghbi S. y col.:** "Increase in Prefrontal Cortex Serotonin 2A Receptors Following Estrogen Treatment in Postmenopausal Women"; *American J. Psychiatry*, 160: 1522-1524; 2003.
31. **Magos A. L., Brewster E., Singh R. y col.:** "The effects of norethisterone in postmenopausal women on estrogen replacement therapy: a model for the premenstrual syndrome"; *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 93 (12): 1290-6; 1986.
32. **Martenyi F.; Dossenbach M.; Mraz K y col.:** "Gender differences in the efficacy of fluoxetine and maprotiline in depressed patients: a double blind trial of antidepressants with serotonergic or norepinephrergic reuptake inhibition profile"; *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 11: 227-232;

2001.

33. **Morrison M. F.; Kallan M. J.; Ten Have T. y col.:** "Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial"; *Biol. Psychiatry*, 55: 406-412; 2004.
34. **Muse K. N.; Cetel N. S.; Futterman L. A. y col.:** "The premenstrual syndrome. Effects of medical ovariectomy."; *N. Engl. J. Med.*, 311: 1345-1349; 1984.
35. **Notman M.:** "Midlife concerns of women: implications of the menopause"; *Am. J. Psychiatry*, 136: 1270-1274; 1979.
36. **Pearlstein T. B.; Stone A. B.; Lund S. A. y col.:** "Comparison of fluoxetine, bupropion, and placebo in the treatment of premenstrual dysphoric disorder"; *J. Clin. Psychopharmacol.*, 17: 261-166; 1997.
37. **Quitkin F. M.; Stewart J. W.; Mc Grath P. J. y col.:** "Are there differences between women's and men's antidepressant responses?"; *Am. J. Psychiatry*, 159: 1848-1854; 2002.
38. **Rapkin A. J.; Morgan M.; Goldman L. y col.:** "Progesterone metabolite allopregnenalone in women with premenstrual disorder"; *Obstet. Gynecol.*, 90: 709-714; 1997.
39. **Rasgon N. L.; Altshuler L. L.; Fairbanks L. A. y col.:** "Estrogen replacement therapy in the treatment of major depressive disorder in perimenopausal women"; *J. Clin. Psychiatry*, (suppl 7); 2002.
40. **Roca C. A.; Schmidt P. J.; Smith M. J. y col.:** "Effects of metergoline on symptoms in women with premenstrual dysphoric disorder"; *Am. J. Psychiatry*, 159: 1876-1881; 2002.
41. **Rubinow D. R.:** "Effects of gonadal steroids on brain & behavior"; Simposium "Advances in Women's Mental Health: A Decade of Progress", APA, Chicago, May 14, 2000.
42. **Rubinow D. R.; Schmidt P. J.; Roca C. A.:** "Hormone measures in reproductive endocrine-related mood disorders: diagnostic issues"; *Psychopharmacol. Bull*, 34 (3): 289-90; 1998.
43. **Schmidt P. J.; Nieman L. K.; Danaceau M. A. y col.:** "Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome"; *N. Engl. J. Med.*, 22:338 (4): 209-16; 1998.
44. **Schmidt P. J.; Lynette N.; Danaceau M. A. y col.:** "Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report"; *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 183: 414-420; 2000.
45. **Schneider L. S.; Small G. W.; Hamilton S. H. y col.:** "Estrogen replacement and response to fluoxetine in a multicenter geriatric depression trial"; *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, 5: 97-106; 1997.
46. **Soares C. N.; Cohen L. B.:** "Perimenopause and mood disturbance: an update"; *CNS Spectrums*, 6: 16-174; 2001.
47. **Soares C. N.; Poitras J. R.; Prouty J. y col.:** "Efficacy of citalopram as a monotherapy or as an adjunctive treatment to estrogen therapy for perimenopausal and postmenopausal women with depression and vasomotor symptoms"; *J. Clin. Psychiatry*, 64:4, 473-479; 2003.
48. **Soares C. N.:** "Poster presented at ACNP 2003 Annual Meeting"; San Juan, Puerto Rico; December 2003.
49. **Soares C. N.:** "Perimenopause-Related Mood Disturbance: an update on risk factors and novel treatment strategies available: Simposium " Psychopharmacology and reproductive transitions", APA, New York; 2004.
50. **Stahl S. M.:** "Sex and psychopharmacology: is natural estrogen a psychotropic drug in women?"; *Arch. Gen. Psychiatry*, 58, 537-538; 2001.

51. **Stahl S. M.; Grady M. M.:** "Estrogen as an antidepressant"; *Trends in Evidence-Based Neuropsychiatry*, vol. 6, N 1, 23-27; May/June 2004.
52. **Stearns V.; Beebe K. L.; Iyengar M.; Dube E.:** "Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial"; *JAMA*, 289: 2827-2834; 2003.
53. **Steiner M.; Steinberg S.; Stewart D. y col.:** "Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria"; *N. Engl. J. Med.*, 332 (23): 1524-1534; 1995.
54. **Steiner M.; Steinberg S.; Sewart D. y col.:** "Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. Canadian Fluoxetine/Premenstrual Dysphoria Collaborative Study Group"; *N. Engl. J. Med.*, 332: 1529-1534; 1995.
55. **Steiner M.; Korzekwa M.; Lamont J. y col.:** "Intermittent fluoxetine dosing in the treatment of women with premenstrual dysphoria"; *Psychopharmacol. Bull.*, 33: 771-774; 1997.
56. **Steiner M.:** "Gonadal steroids and the brain: implications in aging women"; en Simposium "Hormones, mood and cognition: treatment considerations in older women", APA meeting, New York, 2004.
57. **Su T. P.; Schmidt P. J.; Danaceau M. y col.:** "Effect of menstrual cycle phase on neuroendocrine and behavioral responses to the serotonin agonist m-chlorophenylpiperazine in women with premenstrual syndrome and controls"; *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82: 1220-1228; 1997.
58. **Sunblad C.; Wikander I.; Andersch B.:** "A naturalistic study of paroxetine in premenstrual syndrome: efficacy and side effects during ten cycles of treatment"; *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 7: 201-206; 1997.
59. **Sundstro I. I.; Backstrom T.:** "Citalopram increases pregnanolone sensitivity in patients with premenstrual dysphoric disorder"; *Acta Physiol. Scand.*, 167 (2): A6-A7; 1999.
60. **Tamayo J. M.; Barrios B.; Gómez G. y col.:** "Differential time course efficacy on dysphoric and physical symptoms of the intermittent dosing of fluoxetine in the premenstrual dysphoric disorder"; *J. Clin. Psychopharmacol.*, 24 (4): 469-71; 2004.
61. **Viguera A. C.:** "IRSS in the treatment of premenstrual dysphoric disorder: a critical review"; Simposium "Advances in Women's Mental Health: A Decade of Progress", APA, Chicago; May 14, 2000.
62. **Weissman M. M.; Bland R.; Joyce P. R. y col.:** "Sex differences in rates of depression: cross-national perspectives"; *J. Affect. Disord.*, 29: 77-84; 1993.
63. **Wikander I.; Sunblad C.; Andersh B. y col.:** "Citalopram in premenstrual dysphoria: is intermittent treatment during luteal phases more effective than continuous medication through the menstrual cycle?"; *J. Clin. Psychopharmacol.*, 18: 390-398; 1998.
64. **Williams J. B.; Spitzer R. L.; Linzer M. y col.:** "Gender differences in depression in primary care"; *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 173: 654-659; 1995. .
65. **Yonkers K. A.; Halbreich U.; Freeman E. y col.:** "Symptomatic improvement of premenstrual dysphoric disorder with sertraline treatment. A randomized controlled trial. Sertraline Premenstrual Dysphoric Collaborative Study Group"; *JAMA*, 278: 983-988; 1997.
66. **Yonkers K. A.; Gullion C.; Williams A. y col.:** "Paroxetine as a treatment for premenstrual dysphoric disorder"; *J. Clin. Psychopharmacol.*, 16: 3-8; 1996.
67. **Young S. A.; Hurt P. H.; Benedek D. M. y col.:** "Treatment of premenstrual dysphoric disorder with sertraline during the luteal phase: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial"; *J. Clin. Psychiatry*, 59: 76-80; 1998.

# c6.

## ¿Existe tratamiento para el paciente suicida?

RICARDO GABRIEL HANDLARZ

**“Cúrela de eso: no puede Ud. atender las enfermedades de la mente,  
arrancar de la memoria una pena enraizada;  
arrasar los problemas escondidos en el cerebro;  
limpiar los materiales íntimos de los peligrosos  
que pesan sobre el corazón ?”**

William Shakespeare (Macbeth, acto V, escena 3)

### Introducción

Se considera que el 30% de los psiquiatras tuvo al menos un paciente que se ha suicidado en los últimos 10 años. Existe una relación entre intentos de suicidio y suicidios consumados. En realidad, la probabilidad de que un intento de suicidio sea exitoso es baja.

Las probabilidades de que una persona se suicide se relacionan con la prevalencia de tener ideación suicida a lo largo de la vida. De ese porcentaje, el 34% pasa a la planificación, el 10% pasa al acto y sólo el 10% de los intentos es exitoso. Por eso la relación entre un intento y el suicidio consumado es baja, y la probabilidad de que una persona que tiene ideación suicida realmente se suicide es del 0,5%.

La conducta tan claramente preventiva del suicidio comienza en la década de los ´90. Aún existe, aunque en forma muy atenuada actualmente, la postura de que el suicidio forma parte de los derechos civiles individuales de toda persona. Se plantea si el suicidio es un problema médico o un problema humano general. Aquí comienza otra problemática, que no se abordará en esta clase y que se entrecruza con otros temas, como el suicidio asistido y la eutanasia.

La semana pasada fue en EE.UU. la de prevención del suicidio y de rastreo de la prevención. El suicidio constituye la octava causa de muerte en los EE.UU. Es-

ta estadística se mantiene constante desde principios del siglo XX. En la actualidad la tasa de suicidios es de 10 por cada 100.000 habitantes.

En los EE.UU. mueren por suicidio 30.000 personas al año, de los cuales el 50% se encontraba en tratamiento activo. Es la tercera causa de muerte en personas de 15 a 34 años.

Hungría es el país con más alta tasa de suicidios. Los motivos permanecen aún desconocidos.

En el mundo mueren alrededor de 873.000 de personas por suicidio cada año.

El suicidio es 4 veces más frecuente en hombres que en mujeres. Las tasas de suicidios aumentan normalmente después de desastres naturales, como terremotos e inundaciones. Otro hecho importante es la influencia de los medios masivos de comunicación sobre los suicidios en la población.

Esto fue estudiado en Austria, donde hubo una epidemia de suicidios de jóvenes que se arrojaban a las vías del subte en Viena. El tema fue seguido durante 3 años por los medios de prensa, hasta que se concluyó que la noticia generaba repetición del acto; al cambiar la cobertura del hecho, los suicidios cesaron.

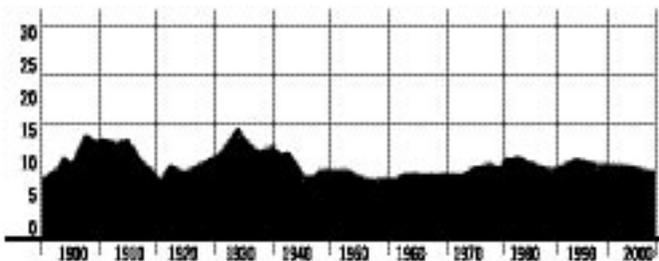
De ahí que existan consignas para el tratamiento de los suicidios por la prensa. Estas reglas no se cumplen en lo absoluto en la Argentina, por ejemplo el tratamiento de suicidios de personas famosas, que se transmiten a través de la TV.

Se ha establecido que la mejor manera de que no se produzca la situación de contagio de suicidios en la población, es evitar poner en los titulares la palabra suicidio y siempre relacionar el suicidio con una patología psiquiátrica clara presentada por el fallecido. El término suicidio se debería incluir en el desarrollo de la noticia, no en titulares ni en forma aislada.

El suicidio está determinado por factores sociales (claramente demostrado por la incidencia de terremotos, altos índices de desempleo, olas inmigratorias), psiquiátricos, biológicos y psicodinámicos.

La tasa de suicidios en EE.UU. se mantuvo estable en todo el siglo XX (10/100.000), con dos picos de aumento, uno en la oleada inmigratoria de principios del siglo XX y el otro durante la depresión de los años '30 (cuadro 1). (diapo 6)

**CUADRO 1. Tasa de suicidio por 100.000 habitantes (EE.UU.)**



Esta estadística evidencia que la acción de la psiquiatría no modificó la tasa de suicidio en la población. Así tampoco, a lo largo del siglo, la aparición de los antipsicóticos, de los antidepresivos, ni del resto de los psicofármacos, ni las diferentes medidas económicas modificaron la tasa de suicidio.

Por lo tanto, para lograr la disminución de la causa de muerte se requieren acciones de tipo comunitario.

El 60% de las personas que se suicidan se lo comunican previamente a su pareja, pero sólo el 18% se lo comunica a un médico. Ello difiere de la creencia de que esta ideación es comunicada a las personas que lo asisten.

El riesgo relativo de suicidios en trastornos psiquiátricos comparado con el ratio de la mortalidad estandarizado para la población en general es del 20% aproximadamente en el trastorno bipolar, la depresión mayor y los trastornos afectivos, y alrededor del 12% en la esquizofrenia.

La prevalencia del suicidio según los distintos trastornos psiquiátricos es la siguiente:

1. Trastornos afectivos: se suicidan cerca del 15 %, correspondiendo al 60% del total.
2. Trastornos esquizofrénicos: se suicida el 10%.
3. Alcohólicos y abusadores de sustancias: se suicidan del 3 al 5% correspondiendo al 25% del total.

Una enfermedad como el HIV tiene un rol preponderante en el 25% de todos los suicidios. La influencia de las enfermedades clínicas aumenta con la edad. Luego de los 60 años aumenta hasta un 70% de prevalencia, sobre todo en enfermedades médicas (especialmente neurológicas).

Hay que tomar en cuenta otros tipos de conductas que no están incluidas en lo que llamamos regularmente conductas suicidas: ellas son las **conductas parasuicidas o indirectas o autodestructivas**, donde se incluyen los deportes de riesgo extremo y también:

1. sexo repetido sin protección;
2. conductas de automutilación;
3. consumo crónico de alcohol y drogas;
4. obesidad y tabaquismo;
5. conducción de autos de manera peligrosa (hace 10 años en España, los jóvenes conducían por las autopistas de Madrid a contramano y alta velocidad);
6. suicidios en masa (Guyana, Orden del Templo Solar).

La idea es no incluir en esta categoría a los terroristas suicidas. Se ha demostrado que corresponden a una población sin trastornos psiquiátricos. Es una población que actúa por motivos políticos o religiosos.

Actualmente se han descrito casos de pactos suicidas por Internet, especialmente en Japón, cuyo tratamiento por los medios tampoco se cuidó adecuadamente, provocando episodios imitativos y la no-transmisión de la información de manera adecuada y preventiva.

## Aspectos neurobiológicos

Los **estudios post mortem** tienen sus ventajas, ya que se realizan sobre una población que fue víctima del suicidio (suicidio completo).

Los estudios de Arango y colaboradores demostraron la localización de alteraciones en el sistema de **neurotransmisión serotoninérgico**, que es relativamente estable. En las personas víctimas de suicidio. Se observaron cambios en la corteza prefrontal dorsolateral, pero los cambios más importantes se encontraron en los receptores serotoninérgicos ubicados en la corteza prefrontal ventral.

Estos cambios consisten en un aumento de los sitios de unión a los receptores 5-HT1a y 5-HT1b y una disminución a la unión al transportador de la serotonina.

El **sistema noradrenérgico** es un sistema que tiende a ser más lábil y más sensible al estrés. Tiene cambios a nivel cortical, pero de manera difusa. También se observaron cambios en el núcleo dorsal del raphe en víctimas de suicidio, fundamentalmente un aumento del número de neuronas serotoninérgicas.

¿Se trata de un cambio adaptativo o como consecuencia posterior a la hipofunción del sistema serotoninérgico?

Ordway y colaboradores trabajaron en otra área y observaron un incremento de la tirosina- hidroxilasa, que es la enzima limitante en la síntesis de la noradrenalina y cuya actividad se incrementa cuando la misma se halla deplecionada.

Se observa una depleción de la noradrenalina y un aumento de los sitios de unión al receptor alfa 2- adrenérgico en el locus coeruleus, como consecuencia de esa depleción de la noradrenalina. En las víctimas suicidas existe una depleción de noradrenalina en el locus coeruleus.

Hay un incremento de la actividad noradrenérgica en el área cortical de las víctimas de suicidio como consecuencia del estrés crónico, probablemente, con una depleción en el locus.

No se puede establecer si la respuesta al estrés en las víctimas de suicidio es excesivo o normal y si este aumento se debe a su severa condición psiquiátrica. Es un punto aún a dilucidar.

Los estudios de tejido cerebral de víctimas de suicidio han hallado una anormalidad del sistema de la serotonina y esto puede ser parte de rasgos bioquímicos que reflejen una predisposición a las conductas suicidas.

En cambio, en el sistema noradrenérgico se ha hallado una hiperactividad que creemos es secundaria a la depleción y con patrón característico, que se corresponde con la respuesta al estrés crónico. Localizados los cambios cerebrales serotoninérgicos en la corteza prefrontal ventral, deberán realizarse más estudios

morfológicos, para determinar si estos cambios son primarios o secundarios.

Rajkowska y colaboradores estudiaron la citoarquitectura de la corteza prefrontal en víctimas de suicidio y los compararon con pacientes de otras condiciones psiquiátricas, muertos por otras causas.

Se describieron cambios en pacientes esquizofrénicos, con un incremento de la densidad neuronal, particularmente en la corteza prefrontal dorsolateral, en la capa V, en un área que recibe proyecciones talámicas y de los ganglios de la base.

Se ha hallado, en víctimas de suicidio con depresión, una disminución del tamaño en la capa VI de la corteza orbitofrontal, pero sin una disminución de la densidad neuronal.

Los pacientes bipolares no presentan cambios en la densidad neuronal, pero sí una disminución en el volumen de las capas V y VI, y las células parecen ser más pequeñas.

Las capas V y VI son el principal target de aferencias del sistema noradrenérgico de la corteza cerebral.

Se puede afirmar que hay una anomalía en la citoarquitectura de la corteza prefrontal ventral en víctimas de suicidio, así como en pacientes bipolares. Estas alteraciones son consistentes con las alteraciones en el sistema serotoninérgico.

Las anomalías en pacientes suicidas se encuentran en la corteza prefrontal ventral, un área asociada a la inhibición de la conducta, por lo tanto, con relevancia en la predisposición para la conducta suicida.

Las conductas suicidas son más frecuentes en individuos con alteraciones en el sistema inhibitorio cortical prefrontal ventral, que debe ser considerado como un mecanismo restrictivo.

Las anomalías en el núcleo dorsal del raphe y en el locus coeruleus pueden ser el comienzo del posterior cambio que se observa en la corteza inhibitoria prefrontal ventral.

Qué es lo que causan estos cambios y cuál sería la patogénesis de estas anomalías son algunas de las hipótesis que se están comenzando a dilucidar.

En principio, una reducción del turn-over de serotonina y cambios compensatorios a nivel de los receptores, sobre todo a nivel de la corteza prefrontal ventral.

A nivel post sináptico están afectados los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y los 5-HT<sub>2A</sub>.

La deficiencias de proteína G y segundos mensajeros post sinápticos están bien establecidos. En el nivel noradrenérgico la hiperactividad y la depleción del neurotransmisor es evidente.

El alcoholismo y el abuso sexual y físico pueden agravar una cierta predisposición genética a las conductas suicidas.

El alcoholismo y el abuso de sustancias en general se asocian con altos niveles de suicidios y con una anomalía de la función serotoninérgica.

La alteración de la función serotoninérgica puede ser primaria y predisponer en forma separada a ambas patologías: conducta suicida y alcoholismo o abuso de sustancias, o bien puede tener una relación bidireccional, donde el alcoholis-

mo o al abuso de sustancias causan una depleción de la serotonina y, como consecuencia, se produce un incremento secundario en el riesgo de conductas suicidas.

Es muy evidente el aumento de riesgo suicida en pacientes con trastornos psiquiátricos y comorbilidad en el abuso de sustancias.

**El disturbio más consistente asociado al suicidio es la hipofunción del sistema serotoninérgico y la hiperactividad del eje HPA, con una activación de todo el sistema noradrenérgico, que está muy ligado a los factores agudos del suicidio, como la intensa ansiedad.**

La severa agitación y la ansiedad psíquica son los síntomas predominantes en todos los suicidios consumados estudiados. En general, las personas que se suicidan niegan esta ideación en la semana previa a cometer el suicidio, pero tienen intensa ansiedad, agitación, insomnio y una profunda anhedonia más que los síntomas crónicos, que son los clásicos síntomas de intentos previos, antecedentes psiquiátricos y familiares.

Estos aspectos neurobiológicos se estudian genéticamente porque hay personas más propensas al suicidio; se trató de averiguar qué es lo que hay que estudiar, si genes para trastornos psiquiátricos o genes directamente para el suicidio.

En una investigación, 525 pacientes psiquiátricos internados en un hospital de Iowa (EEUU) se compararon con pacientes psiquiátricamente normales, internados por cuestiones quirúrgicas; se los siguió 10 años y se observaron 30 suicidios, de los cuales 29 pertenecían a pacientes psiquiátricos. Esto da una tasa de 5,5 vs. 0,6% de mayor riesgo de suicidio en los pacientes psiquiátricos, o sea que el solo hecho de tener un diagnóstico psiquiátrico involucra un riesgo.

Años después se estudió a los familiares en primer grado y se observó que los familiares de pacientes psiquiátricos tenían 8 veces más riesgo de suicidio que el grupo control.

No solamente tener una patología psiquiátrica sino que ser familiar de alguien en esta condición aumenta el riesgo.

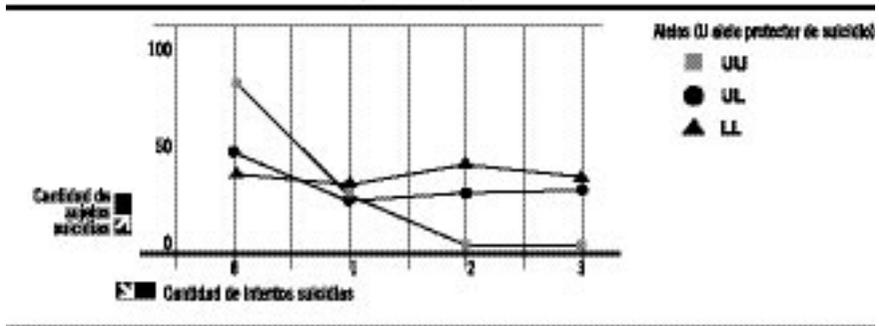
Otro estudio fue realizado en una población cerrada, la comunidad Amish, que son abstemios, sin agresividad, donde no hay divorcios, ni desempleo, y no presentan ninguno de los factores indicadores de suicidio. Se los siguió durante 100 años y se registraron 26 suicidios; 24 de ellos estaban asociados a un trastorno afectivo mayor, la \_ partes de estos pertenecían a 4 familias que repetían trastornos afectivos con patología suicida. Las otras familias solo referían trastorno afectivo, o sea que se iban repitiendo el pedigré de familia con suicidio.

Se han focalizado los estudios en el nivel de genética molecular, básicamente en el gen transportador de la serotonina. No se han demostrado resultados concluyentes en el gen que codifica la TPH, que es la enzima limitante en la síntesis de la serotonina, que está codificado en el brazo corto del cromosoma II.

Se encuentran 3 genotipos distintos, que muestran los alelos UL y LL aumentados en las personas alcohólicas, suicidas e impulsivas. Este estudio lo realizó Nielsen en Finlandia en gemelos monocigotas y heterocigotas.

Vemos en el gráfico más intentos de suicidio en sujetos con alelo UL y LL; los UU serían un factor protector de suicidio, ya que registran menor cantidad. (cuadro 2)

**CUADRO 2. Relación entre el suicidio y el genotipo TPH**



En un estudio realizado con pacientes que completaron el suicidio con el registro de la semana previa, se encontró que el 34% no tenía un intento previo, el 64% negó ideación suicida y el 87% presentaba severa agitación y ansiedad psíquica; por lo tanto, son estos síntomas los que se deben considerar principalmente para evaluar riesgo inminente de suicidio

### Suicidios en la esquizofrenia y en los trastornos afectivos

Kraepelin, en 1897, afirmaba que los pacientes con demencia precoz frecuentemente necesitan hospitalización para prevenir la agresión hacia otros o el suicidio. Bleuler, en 1911, enfatizó que el impulso suicida es claramente el más importante de los síntomas esquizofrénicos.

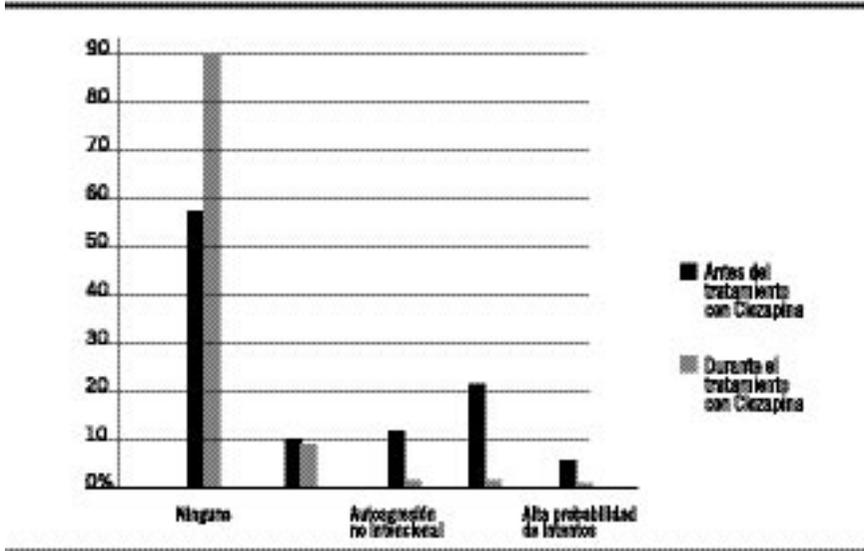
A partir de esto se empieza a estudiar cual es la droga más efectiva para prevenir el suicidio en los pacientes esquizofrénicos.

Meltzer realiza un estudio, en 1995, en 88 pacientes con esquizofrenia resistente tratados con clozapina. Demuestra que la clozapina produce un incremento en la ausencia de pensamiento suicida del 53 al 87,5%.

Con ello demuestra también que la clozapina baja la autoagresión no intencional y la probabilidad de intentos de suicidio (cuadro 3).

En 1997, Walker y colaboradores publican un estudio tomado del registro de los pacientes esquizofrénicos medicados con clozapina en EE.UU; con más de 67.000 pacientes. Mientras estaban medicados la tasa de suicidio era del 39 por 100.000, aún más alta que la de la población general, pero al discontinuar la clozapina la misma subía al 246 por 100.000 en los primeros 3 meses y luego bajaba suavemente.

**CUADRO 3. Efecto protector de la clozapina sobre la intencionalidad suicida**



La conclusión es que la clozapina disminuye en un 83% el riesgo de muerte por suicidio y este beneficio de la clozapina no continúa al suspenderla.

Para comprobar el efecto preventivo de la clozapina sobre la conducta suicida en esquizofrénicos se realizó un estudio multicéntrico, internacional (realizado también en la Argentina), randomizado por dos años con 980 pacientes esquizofrénicos y esquizoafectivos con alto riesgo suicida e intentos previos o ideación suicida previa, donde se comparará la clozapina con la olanzapina.

Las dosis utilizadas para clozapina fueron de 274 + 155mg/d y para olanzapina 16,6 + 6,4mg/d en los siguientes diagnósticos:

- esquizofrenia 62%;
- trastorno esquizoafectivo 38%;
- esquizofrenia resistente 27%;
- intentos de suicidio previo 82%.

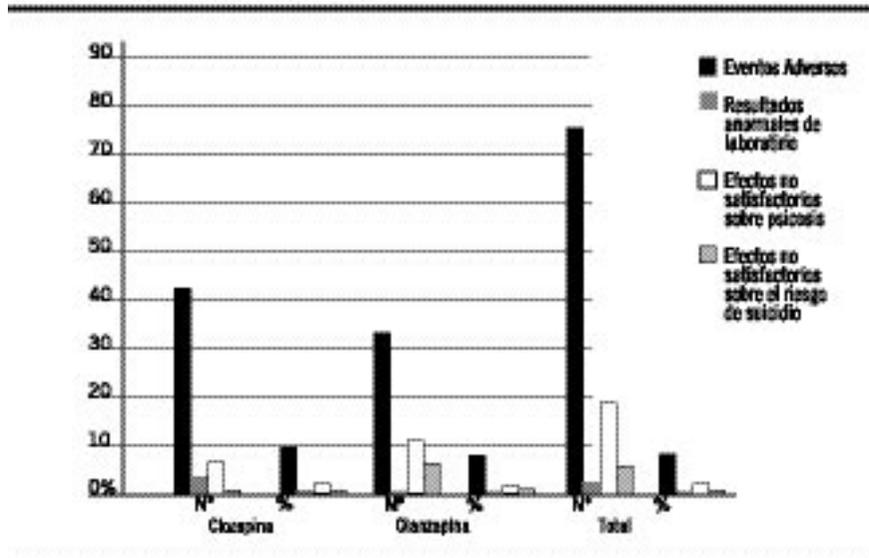
En los resultados de este estudio se observó la mayor eficacia de la clozapina para disminuir los intentos de suicidio de manera significativa, comparada con olanzapina.

Con la clozapina fueron menores la cantidad de hospitalizaciones necesarias para prevenir los suicidios y la cantidad de pacientes obligados a discontinuar el estudio por tener un alto índice en las escalas de riesgo suicida.

Los intentos de suicidio con olanzapina se realizaron en el 11,2% y con clozapina en el 6,9%.

Las hospitalizaciones preventivas fueron del 21,8% con olanzapina y del 16,7% con clozapina. El empeoramiento de las escalas que evalúan la severidad clínica de riesgo suicida fue menor con la clozapina que con la olanzapina (cuadro 4).

**CUADRO 4. Diferencias en la prevención del suicidio entre clozapina y olanzapina (puntos finales de las escalas)**



Se produjo una disminución del 26% del riesgo suicida u hospitalizaciones preventivas con clozapina comparada con olanzapina.

Existe un estudio realizado por Kahn, publicado en 2001, en el que compara a través de un meta-análisis, 10.000 pacientes medicados con antipsicóticos típicos, antipsicóticos atípicos (excluida la clozapina) y placebo. Se evalúan las tasas anualizadas de suicidio e intentos de suicidio.

Con antipsicóticos típicos la tasa de suicidio fue del 5,7%, con antipsicóticos atípicos (excluida la clozapina) del 5% y con placebo del 3,3%, sin diferencias estadísticamente significativas.

Este estudio demuestra que el único antipsicótico que disminuye efectivamente la tasa de suicidio en pacientes esquizofrénicos es la clozapina.

### Trastornos afectivos

Los individuos que sufren un trastorno bipolar o un trastorno depresivo mayor presentan una tasa de suicidio mucho más elevada que la población general, sin trastorno psiquiátrico a lo largo de la vida.

Tondo estima que el 0,4% de las personas con diagnóstico de trastorno bipolar se suicidan por año; una tasa 20 veces mayor que la de la población en general.

En esos casos, el único fármaco que demostró claramente la disminución de la tasa de mortalidad e intentos de suicidio en los trastornos afectivos es el litio

En el año 2000 se publicó un estudio de Tondo que consistió en un meta-análisis de 22 estudios de pacientes con trastorno afectivo mayor, en el que comparó los intentos de suicidio o fallecimientos en pacientes sin tratamiento con litio, que representaron el 1,77% de personas por año, y los intentos de suicidio o fallecimientos de la población que recibía litio, que había bajado al 0,255% de personas por año, o sea que la diferencia es casi 7 veces menor en los pacientes que recibían litio y la protección contra intentos de suicidio llega a 23 veces.

Un trabajo anterior, del mismo autor, con una población de 310 pacientes bipolares I y II estudia, previo a la administración de litio, la cantidad de suicidios de pacientes por año, y se observa como baja al 0,2% con el tratamiento con litio, y ante la discontinuación, sube por encima del nivel previo, lo que demuestra que la discontinuación rápida del litio aumenta el riesgo de suicidio por encima del nivel basal, y sólo en años posteriores vuelve a tener niveles similares al comienzo del tratamiento.

En este último meta-análisis los resultados son similares, demostrándose la disminución tanto de la tasa de intento de suicidio como de suicidio completo en los pacientes que toman litio vs. los que no, siendo mayor la protección sobre los intentos de suicidio que sobre los suicidios completos, la protección mayor se ve en el trastorno depresivo unipolar donde llega al 100%, trastornos bipolares tipo II al 82%, y 67% en los bipolares I.

El litio entonces, es fundamentalmente efectivo para prevenir los intentos de suicidio y los suicidios en los trastornos depresivos unipolares y bipolares del tipo II.

En otro estudio, Goodwin, en 2003, evalúa si los anticonvulsivantes utilizados en el trastorno bipolar tienen eficacia para reducir la tasa de mortalidad en estos pacientes, como había sido demostrado con el litio.

Sobre 638 pacientes se compara el litio con valproato o carbamazepina y se observa que el riesgo de muerte por suicidio con valproato o carbamazepina es 2,7 veces mas alto que con litio.

También son más altos los intentos suicidas con anticonvulsivantes que con litio.

En cuanto a antidepresivos y suicidio, sabemos que una de las más importantes poblaciones que va a cometer intentos de suicidio y suicidio son los pacientes con trastornos depresivos.

En un meta-análisis realizado por Khan, en 2003, a pedido de la FDA, se compararon 26.000 pacientes tratados con IRSS, (sertralina, paroxetina, citalopram, fluoxetina y fluvoxamina) con un total de 38 suicidios (0,15%), 17.000 pacientes tratados con antidepresivos duales como venlafaxina y con tricíclicos con un total de 34 suicidios (0,20%), y en 4.895 pacientes tratados con placebo, con 5 suicidios (0,10%).

Este estudio demuestra que no hay diferencias significativas entre los 3 grupos; no hay evidencias de aumento o disminución de suicidios o intentos de suicidio comparando antidepresivos tricíclicos, duales, IRSS o placebo.

Esto tiene que ver con un trabajo que se publicó en 1990 sobre el aumento de la suicidabilidad por fluoxetina.

Vemos las tasas anualizadas del trabajo anterior, donde se aprecia que con IRSS el porcentual de suicidio es 0,59%, con tricíclicos y duales 0,76% y con placebo 0,45%, es decir, que se modifica la depresión pero no se modifican los suicidios o intentos de suicidios posibles.

### Antidepresivos en pediatría

Un tema conflictivo que se planteó en el año 2003, es el uso de antidepresivos en la población pediátrica y los aumentos de la suicidabilidad concomitante.

El suicidio es la tercera causa de muerte de adolescentes en EE.UU. y su número es equivalente al resto de las muertes por enfermedades orgánicas; la primera causa de muerte son los accidentes, la segunda los homicidios y luego el suicidio. Esto marca la importancia del tema. A continuación se describe la secuencia de reportes internacionales.

En junio del año 2003 comenzaron a aparecer algunos reportes sobre incremento de ideación suicida en estudios de depresión con paroxetina comparada con placebo, en niños y adolescentes, pero sin suicidios consumados. Dichos reportes se asemejaron a aquellos de 1990 relativos al aumento de la ideación suicida con el uso de fluoxetina, dato que nunca se validó científicamente.

Esto comenzó en Inglaterra, donde la MHRA (Medicine and Healthcare Products Regulatory) equivalente a la FDA de los Estados Unidos, en junio de 2003 realizó una advertencia para la **no-utilización** de paroxetina en menores de 18 años, por el probable aumento de las ideas suicidas. A las pocas semanas la FDA realizó la misma recomendación.

En agosto de 2003 el laboratorio productor recomienda no usar venlafaxina en menores de 18 años.

En diciembre de ese año la MHRA de Inglaterra anuncia que ningún IRSS, salvo la fluoxetina, debe utilizarse en niños y adolescentes, ya que tienen un bajo índice de efectividad midiendo el riesgo/beneficio de las drogas.

Se llega a esta conclusión cuando se analizan todos los trabajos, tanto los publicados como los no publicados, ya que existen numerosos no publicados sobre antidepresivos que demuestran baja eficacia con relación a los efectos adversos, siendo la fluoxetina el único antidepresivo que demostró eficacia en su uso en niños y adolescentes con trastornos depresivos. (Lancet 2004, Whittington et al.)

En febrero de 2004 se realizó una reunión de la FDA en la que se le solicitó a la Universidad de Columbia la elaboración de un informe que reuniera toda la

información disponible sobre este tema, para ver si la prescripción era viable.

En el mismo mes y año, la FDA analizó el “Informe Columbia”, y en marzo se emite una advertencia a todos los clínicos para monitorear más de cerca a niños y adolescentes, por el aumento de la suicidabilidad y el empeoramiento de la depresión con IRSS, lo cual genera una gran discusión.

La explicación más consistente es la relación con el síndrome de activación que se ve en la clínica al utilizar antidepresivos en pacientes deprimidos. El mayor riesgo suicida aparece en las primeras semanas de tratamiento, cuando la acción primaria se ejerce sobre la inhibición psicomotora antes que se produzca el mejoramiento del estado de ánimo.

También hay que tomar en cuenta que los estudios de antidepresivos en niños y adolescentes suelen estar muy sesgados, ya que en general se observa como criterio de exclusión: intento de suicidio, riesgo suicida importante, ideación suicida común o con plan específico, lo que no los hace muy adecuados para evaluar suicidabilidad.

En el Informe Columbia se muestra que a partir del año 2000 comienzan a aparecer muchas denuncias de eventos relacionados con suicidio (no suicidios consumados), con paroxetina, sertralina y citalopram.

La FDA revisó los reportes existentes y sobre 78, el 95% era en mayores de 12 años, la mayoría fueron intentos de suicidio, y hubo 7 suicidios completos, 6 en pacientes que recibían fluoxetina y 1 paroxetina.

La conclusión de Andrew Mosholder, epidemiólogo senior de la FDA, que realizó los estudios preliminares en febrero de ese año, fue que se evidenció un aumento de la suicidabilidad asociado con todas las drogas, inclusive la paroxetina.

Las drogas con mayor número de reportes son las drogas con mayor uso en la población infanto-juvenil.

Posteriormente Andrew Mosholder evaluó 22 estudios doble ciego, controlados con placebo, con una población pediátrica de 4.250 pacientes, encontrando cerca del doble de suicidabilidad en los pacientes con droga activa que en los pacientes tratados con placebo.

En agosto de 2004, el grupo de la Universidad de Columbia, a pedido de la FDA, analizó los datos de 25 estudios y revisó 423 reportes de eventos adversos. Estos eventos incluían autoagresión intencional, ideación suicida, intento suicida, daño accidental y sobredosis accidental. Los estudios indican que los pensamientos y conductas suicidas son 1,8 veces más frecuentes en los pacientes que toman antidepresivos que en los que toman placebo.

Tarek Hammad, que también participó de este informe, encontró 1,78 veces más riesgo de intento de suicidio en niños que toman antidepresivos que en los que han recibido placebo. Y Mosholder encontró 1,8 veces más riesgo de un evento relacionado con suicidio, lo que incluye automutilación e ideación suicida, en niños medicados con antidepresivos vs. placebo.

Si se analiza la tasa de suicidio en adolescentes en EE.UU. en todo el siglo XX, se observa que entre hombres y mujeres hubo un pico en la ola inmigratoria de principio de siglo, otro pico en la depresión del '30, en la década del '60 aumentó la tasa de suicidio, sobre todo en hombres, hasta el año 1995, y luego empezó a bajar de forma inexplicable hasta la actualidad.

Es decir, que después de 35 años de incrementarse, la tasa de suicidio adolescente ha comenzado a declinar no sólo en los EE.UU. sino en los países desarrollados de Europa.

Durante este período ha habido un marcado incremento de tratamientos de adolescentes con antidepresivos e IRSS.

Estos hechos podrían estar relacionados (es una de las explicaciones que da la FDA); que el mayor uso de IRSS coincide con la disminución de la tasa de suicidio adolescente a partir de 1995.

Por último se dispone de la electroconvulsivo-terapia (ECT), que con todas las precauciones actuales y realizada en condiciones adecuadas se puede usar en pacientes con síntomas psicóticos, sobre todo refractarios a otros tratamientos.

Una de las principales ventajas de este procedimiento, es que tiene una respuesta inicial muy rápida, siendo efectivo en el 54% dentro de la primera semana, luego de la 3a aplicación. Es de primera elección en la catatonía y en casos donde hay riesgo de suicidio y contraindicación del uso de otras drogas, por ejemplo durante el embarazo.

## Bibliografía

1. The Neurobiology of Suicide. From the Bench to the Clinic, Edited by D. Stoff and J. Mann. Annals of the New York Academy of Sciences, vol 836: 1997.
2. Psychiatric Annals, May 2004.
3. National Center for Health Statistics. (tasa de suicidios por año)
4. Walker A. M. et al.: Mortality in current and former users of clozapine epidemiology 1997; 8:671-677.
5. Clozapine Treatment for Suicidality in Schizophrenia. International Suicide Prevention Trial. Meltzer et al. Archives of General Psychiatry, Jan 2003; 60.
6. Suicide Rates in Clinical Trials of SSRIs, Others Antidepressants and Placebo: Analysis of FDA Reports: Khan et al., Am. J. Psychiatry, 160; 4 April 2003.
7. Reduced suicide risk during lithium maintenance treatment. J. Clin. Psychiatry 2000; 61 (Suppl. 9:97-104).
8. Lithium treatment and risk of suicidal behavior in bipolar disorder patients. Tondo L. Baldessarini et al.; J. Clin. Psychiatry 1998; 59:405-414.
9. Lithium discontinuation and subsequent effectiveness. Coryell W. et al.; Am. J. Psychiatry 1998; 155:895-898
10. Imitative suicide on the Viennese subway. Sonneck G. et al.; Social Science and Medicine 1994 38; 453-457.

11. Suicide After Natural Disasters. Krug E. G., et al.; The New England Journal of Medicine 1998; vol 338: 373-378.
12. Khan A., Khan S. R. et al. Symptom reduction and suicide risk among patients treated with placebo in antipsychotic drug trials: an analysis of the Food and Drug Administration database. Am. J. Psychiatry 2001; 158:1449-1454.
13. Tondo et al. Lower suicide risk with long term-lithium treatment in major affective illness: a meta-analysis. Acta Psychiatr. Scand. 2001; 104:163-172.
14. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. JAMA, in press.
15. A Current Perspective of Suicide and Attempted Suicide. Mann J.; Annals of Internal Medicine 2002; vol 136:302-311.
16. Correlates of Suicidal Behavior and Lithium Treatment in Bipolar Disorder. Dunner D.; J. Clin. Psychiatry 2004; 65 ( suppl 10).
17. The SSRI Debate and the Evidence Base in Child and Adolescent Psychiatry, Green J., Curr. Opin. Psychiatry ,17(4): 233-235,2004.
18. The Neurobiology of Suicide and Suicidality. Kess van Heeringen; The Canadian J. of Psychiatry, 2003; 48:292-230.
19. How the evidence tipped SSRIs risk-benefit balance for pediatric depression. Elizabeth Waller MD et al.; Current Psychiatry vol. 3, Nº 10, Oct 2004.
20. Medición Clínica en Psiquiatría y Psicología. Vilarrasa, Berrios y col.; Masson , Barcelona, 2000.

# c7.

## Antipsicóticos, nuevos mecanismos de acción. Agonistas parciales dopaminérgicos: aripiprazole; antagonistas a neurotensina, neuroquinina y otro

MARCELO MARMER

### Introducción

Una nueva generación de medicamentos antipsicóticos, conocidos como antipsicóticos atípicos, que incluyen a la amisulpirida, olanzapina, risperidona, quetiapina y ziprasidona, fue apareciendo luego de la aprobación por la FDA de la clozapina, considerada el antipsicótico atípico prototípico.

La distinción entre drogas atípicas y típicas (ej. haloperidol) se hace en función del grado de síntomas extrapiramidales en las dosis clínicamente efectivas en monoterapia, y a las dosis óptimas con relación a la duración y severidad de la enfermedad. Con excepción de la amisulpirida, esta nueva generación de antipsicóticos atípicos se caracteriza farmacológicamente por un antagonismo más potente a nivel del receptor 5HT<sub>2A</sub> que el antagonismo a nivel del receptor D<sub>2</sub>.

En general, los antipsicóticos atípicos son mejor tolerados que los típicos. Pero, con excepción de la clozapina, que presenta una clara ventaja en los pacientes refractarios y en la suicidalidad, los restantes ofrecen sólo una moderada ventaja respecto de su eficacia en síntomas positivos y negativos. Sin embargo parecen mejorar la cognición. La calidad de vida, el funcionamiento laboral y el social mejoran con estos fármacos, pero aún en forma subóptima. Por estas razones, y por los efectos adversos metabólicos, la falta de compliance sigue siendo un problema importante en el tratamiento de los pacientes psicóticos. Existe pues un considerable interés en el desarrollo de drogas más efectivas y mejor toleradas, con nuevos mecanismos de acción.

## Agonistas parciales dopaminérgicos

En este grupo se encuentran el **preclamol**, el **terguride** y el **aripiprazole**, que recientemente se ha comenzado a comercializar en nuestro país. Pertenecen a la nueva generación de antipsicóticos denominados estabilizadores del sistema dopaminérgico. La característica de los agonistas parciales es comportarse como antagonistas frente al agonista total (la dopamina endógena), que se postula en hiperfunción en la vía mesolímbica, relacionada con los síntomas positivos (delirios y alucinaciones), y como agonistas frente al déficit de dopamina, que subyace a los síntomas negativos (hipodopaminergia en la vía mesocortical). Su acción va a depender, por lo tanto, de la cantidad de agonista presente en un momento determinado. Cuando hay mucha dopamina, el agonista parcial actúa como antagonista, bloqueándola, y cuando hay baja concentración, el agonista parcial actúa como agonista del receptor, estimulándolo. Además, el aripiprazole es agonista parcial de los receptores 5HT1A y antagonista de los receptores 5HT2A. De esta manera, el aripiprazole disminuye los síntomas positivos de la esquizofrenia, sin afectar la actividad dopaminérgica en la vía nigro-estriada, por lo que no provoca síntomas extrapiramidales y aumenta la actividad dopaminérgica en la vía mesocortical, mejorando los síntomas cognitivos, negativos y afectivos de la esquizofrenia.

### Ensayos clínicos

Con el **aripiprazole** se ha demostrado una eficacia a corto y largo plazo en estudios doble ciego y randomizados, en desórdenes esquizofrénicos y esquizoafectivos.

Existen ensayos controlados en pacientes bipolares que demuestran que aripiprazole y otros atípicos como la olanzapina, la risperidona, la quetiapina y la ziprasidona son útiles también en manía aguda.

La eficacia ha sido demostrada en por lo menos 5 ensayos a dosis de 15 y 30 mg/día comparativamente con haloperidol a 10 mg/día diarios, monitoreado con las escalas clásicas.

En las escala de PANSS total, PANSS para síntomas positivos y negativos y en la de Impresión Clínica Global, el aripiprazole se evidenció más efectivo que el antipsicótico de comparación.

El aumento de la dosis de aripiprazole no tuvo tan buenos efectos en los síntomas negativos.

En un meta-análisis donde se evaluó la eficacia en 1.500 pacientes con los mismos diagnósticos, el aripiprazole en dosis iguales o mayores a 15 mg/día fue comparable, en eficacia, a 10 mg/día de haloperidol y a 6 mg/día de risperidona.

En un estudio multicéntrico de 26 semanas de duración no se encontraron diferencias significativas en el tiempo promedio de recaída utilizando 2 dosis fijas de aripiprazole de 15 y 20 mg Vs. haloperidol a 7 y 10 mg.

Los pacientes con aripiprazole presentaron, por lo menos en este estudio mul-

ticéntrico, menos discontinuidad por baja eficacia o efectos adversos. También fue superior en la reducción de síntomas negativos y de depresión.

Una ventaja del aripiprazole sería la baja prevalencia de efectos adversos, pues no parece presentar síntomas extrapiramidales, ni aumento de peso, ni alteraciones cardiovasculares, ni tener efecto sobre la prolactina, el colesterol y el metabolismo de la glucosa.

#### Nuevas moléculas en investigación

Actualmente se acepta que la fisiopatología de la esquizofrenia probablemente resulta de algo más que la disfunción dopaminérgica y se han investigado compuestos que no se orientan directamente al sistema dopaminérgico. Por ejemplo, los antagonistas de la neuroquinina que poseen capacidad moduladora de la actividad de las neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral y la pars compacta de la sustancia nigra.

Las nuevas moléculas en estudio son:

**Antagonistas del receptor a neuroquinina NK3** (SR142801)

**Antagonistas del receptor 5HT<sub>2A/2C</sub>** (SR46349B)

**Antagonistas del receptor cannabinoide central (CB1)** (SR141716)

**Antagonistas de la neurotensina (NTS1)** (SR48692)

Meltzer y col. realizaron un estudio doble ciego de estas 4 moléculas, controlado con placebo y haloperidol -como droga de comparación- en 481 pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo.

Los resultados fueron los siguientes:

El grupo que recibió el **antagonista a NK3** mostró mejorías significativas con respecto al placebo, en las escalas de síntomas positivos, negativos e Impresión Clínica Global. Lo mismo ocurrió con el grupo que recibió el antagonista del receptor 5HT<sub>2A/2C</sub> en el que, además, se observaron mejorías en los síntomas depresivos. El mecanismo de acción de ambas moléculas podría deberse a su capacidad de incrementar la liberación de dopamina en la corteza prefrontal. Ambas moléculas fueron bien toleradas. De particular interés fue la baja incidencia de síntomas extrapiramidales, así como el escaso efecto sobre el peso corporal. Sin embargo, la mejoría de la psicopatología fue menor que en el grupo que recibió haloperidol. Habría que determinar aún su utilidad en monoterapia, o combinados con antagonistas D<sub>2</sub>.

Los grupos que recibieron el **antagonista del receptor cannabinoide** y de la neurotensina no mostraron diferencias con el grupo placebo en ninguna de las escalas. Esto podría deberse a dosis insuficiente, fracaso de estos fármacos en

atravesar la barrera hematoencefálica en concentración suficiente o falta de actividad clínica en los compuestos con estos mecanismos de acción. Algunos autores postulan inclusive, que los agonistas de la neurotensina más que los antagonistas, tendrían efecto antipsicótico, ya que una actividad disminuida de la neurotensina podría estar involucrada en la fisiopatología de la esquizofrenia.

### Bibliografía:

1. **Barnes T. R.; Mc Phillips M. A:** \_Critical analysis and comparison of the side effect and safety profiles of the new antipsychotics\_, British J. Psychiatry, 1999; 38: 34-43.
2. **Carson, W. H. y col.:** \_A double blind placebo controlled trial of Aripiprazole and Haloperidol\_, Schizophrenia Research, 2001; 49 (Suppl 1), 221.
3. **Carson WH; Piggot, T.A.:** \_Aripiprazole vs. Placebo in the tratment of chronic schizophrenia\_. Int. J. Neuropsychopharmacology, 2002; 5 (Suppl1), S187.
4. **Marder R. S.:** \_Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short term, placebo controlled trials\_. Schizophrenia Research, 2003; 61: 123-136.
5. **Meltzer H. Y.; Arvanitis L. y col.:** \_Placebo-controlled evaluation of four novel compounds for the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder\_, American J. Psychiatry, 2004; 161: 975-984.
6. **Meltzer H. Y. y col.:** \_The effects of clozapine, risperidone and olanzapine on cognitive function in schizophrenia\_. Squizophr Bull, 1999; 25: 233-255.
7. **Stahl S.:** \_Psicofarmacología de los antipsicóticos\_, 1999, Ed. Cayosa, España.
8. **Barenbaum R. y Rilla Manta L. :** \_Nuevas alternativas en el tratamiento de la esquizofrenia y psicosis relacionadas\_. Sinopsis, año 20, N° 36.

# C8.

## Módulo Interactivo de Psicofarmacología basado en la evidencia

FERNANDO GONZÁLEZ

### A. Pregunta Interactiva

Los estudios clínicos de eficacia con antidepresivos que exigen los entes reguladores internacionales seleccionan pacientes que presenten:

- 1) depresión leve
- 2) depresión crónica
- 3) distimia
- 4) depresión asociada a enfermedad médica
- 5) Todas son correctas
- 6) Todas son incorrectas

### Respuesta Interactiva

1. depresión leve	1	<input type="checkbox"/>	3,3%
2. depresión crónica	2	<input type="checkbox"/>	7,0%
3. distimia	3	<input type="checkbox"/>	0,4%
4. depresión asociada a enfermedad médica	4	<input type="checkbox"/>	1,6%
5. Todas son correctas	5	<input type="checkbox"/>	70,0%
6. Todas son incorrectas	6	<input type="checkbox"/>	17,7%

### La opción válida es la número 6

Se realizó una revisión sobre 31 estudios clínicos, analizando criterios de inclusión y exclusión exigidos por la FDA en pacientes que estaban realizando un tratamiento por trastornos en el estado de ánimo. En total 346 pacientes.

Se revisaron publicaciones entre 1994 y 1998 (Archives General Psychiatry, American Journal of Psychiatry, Journal of Clinical Psychopharmacology, Psychopharmacology Bulletin).

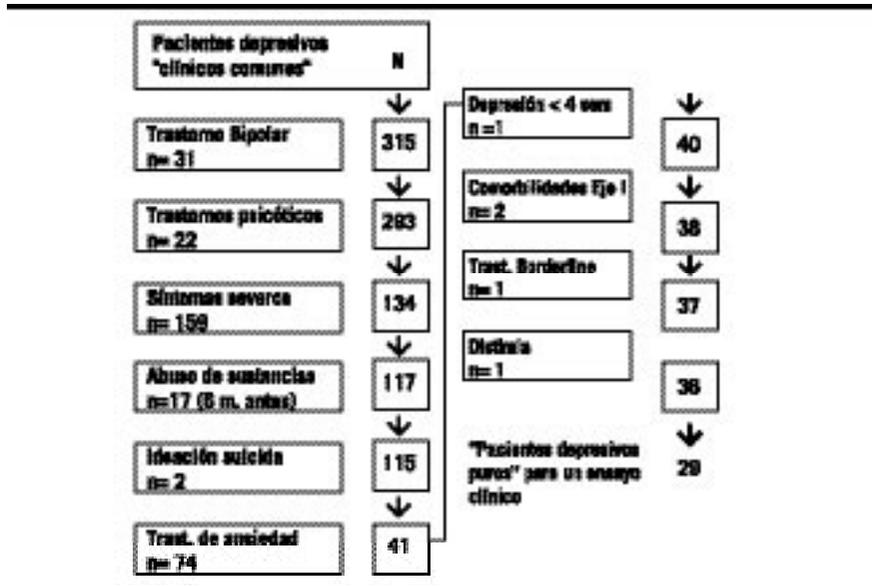
Criterio de Exclusión	Frecuencia (%)
Enfermedad médica	83.9
Depresión leve	96.7
Trastorno de Ansiedad Generalizado	35.5
Abuso de sustancias	83.9
Pobre respuesta a trat. anteriores	48.4
Distimia	19.4

Se pudo observar ver que el criterio de exclusión y la frecuencia utilizada se alejan del “paciente real”. El paciente con enfermedad médica está excluido en el 83,9% de los estudios clínicos, con depresión en el 96,7%, con trastornos de ansiedad en el 35,5%, con abuso de sustancias (en los 6 meses anteriores al estudio) en el 83,9%, con una pobre respuesta a tratamientos anteriores en el 48,4% y a la distimia en el 19,4%.

Los estudios clínicos buscan diferenciar la respuesta entre placebo y el nuevo fármaco de aquellos pacientes que muestran una depresión leve con una respuesta similar al antidepresivo y una alta respuesta al placebo.

Los pacientes que presentan una distimia tienen una pobre respuesta a la nueva molécula y al placebo. En los trastornos de ansiedad se observa una respuesta similar al fármaco en estudio y al placebo comparativo. En aquellos pacientes con enfermedad médica la respuesta ha sido similar.

Criterio de exclusión	Antidepresivo	Placebo	Dif. Antidep- Placebo
Depresión Leve	similar	Alta	poca
Distimia	Pobre	Pobre	poca
Trastorno de Ansiedad	similar	similar	poca
Abuso de sustancia	Pobre	Pobre	poca
Enfermedad médica	similar	similar	poca



En este estudio de Zimmerman publicado en el American Journal of Psychiatry en los años 2002, se observa que sobre un total de 346 pacientes seleccionados, cuando se excluyen los que presentan trastorno bipolar, sintomatología psicótica, síntomas severos, y a las diferentes comorbilidades, se encontraron sólo 29 "enfermos depresivos puros". Ello significa que tratar el "paciente real" es un desafío clínico ya que rara vez aparecen en los estudios diseñados o randomizados.

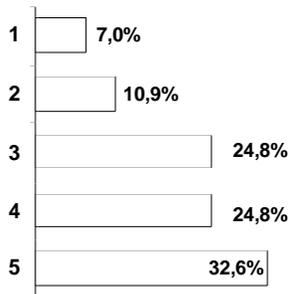
## B) Pregunta Interactiva

¿Qué porcentaje de pacientes con ACV (Stroke) presenta depresión en el período agudo?

- 1) 0-10%
- 2) 11-20%
- 3) 21-40%
- 4) 41-60%
- 5) Mas de 60%

## Respuesta Interactiva

1. 0-10%
2. 11-20%
3. 21-40%
4. 41-60%
5. Mas de 60%



### La opción válida es la número 4

La depresión posterior a un accidente cerebrovascular agudo llega al 50% de los pacientes. La frecuencia se invierte a la distribución habitual de la depresión, donde la mujer tiene una frecuencia el doble que el hombre. El ACV es más frecuente en el hombre (2:1).

El 30% de prevalencia en consulta ambulatoria después de un accidente cerebrovascular.

Al año más del 50% de los hombres y el 30% de las mujeres permanecían deprimidos.

En este estudio de Robinson, randomizado, doble ciego, multicéntrico de calidad A1 la tasa de sobrevivida a 9 años, de aquellos pacientes que fueron medicados con antidepresivos durante 3 meses en forma posterior a su ACV presentaron un menor índice de mortalidad que los pacientes que fueron medicados con placebo.

Los factores de riesgo de depresión posterior a un ACV son los siguientes:

- 1) Lesiones en la parte anterior izquierda del cerebro especialmente en los núcleos basales.
- 2) Pobre soporte social.
- 3) Historia previa de trastornos psiquiátricos y/o cerebrovasculares.
- 4) Historia familiar de trastornos de ánimo.

En un trabajo recientemente publicado en el American Journal of Psychiatry se contempla la idea de que el estrés disminuye los factores neurotróficos, aumenta la atrofia y la muerte celular de las neuronas piramidales Ca 3 del hipocampo.

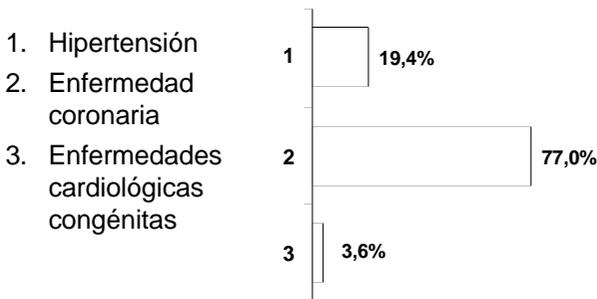
Los antidepresivos aumentan la neurogénesis, es decir que luego del diagnóstico del trastorno de tipo depresivo, no pensar como una respuesta normal ante el ACV.

### C) Pregunta interactiva

¿A qué patologías cardiovasculares se asocia más frecuentemente la depresión?

- 1) Hipertensión
- 2) Enfermedad coronaria
- 3) Enfermedades cardiológicas congénitas

### Respuesta interactiva



#### La opción válida es la número 1

El 77% respondió que está asociado a enfermedad coronaria, los estudios de calidad dicen que se asocia a la hipertensión en un 30 y un 12 % a la enfermedad coronaria.

Hay estudios actuales de abril de 2004 en los cuales se comienza a considerar la depresión como factor de riesgo coronario independiente, y por lo tanto modificable, es decir que es un factor de riesgo con la misma importancia que diabetes, hipercolesterolemia, sedentarismo y tabaquismo.

Se observa que la prevalencia de depresión en enfermedad coronaria está entre un 15 y 25%, en pacientes infartados -en el período agudo- entre un 20 y un 30%. El 67% tiene síntomas compatibles con depresión

A los 12 meses el 37,2% presentaron depresión. Todos estos datos como que el riesgo de muerte aumenta de 2 a 3,5 veces comparados con aquellos controles sin depresión.

No se puede tomar la tristeza que puede sentir un paciente ante el cambio de vida simplemente como una reacción de adaptación.

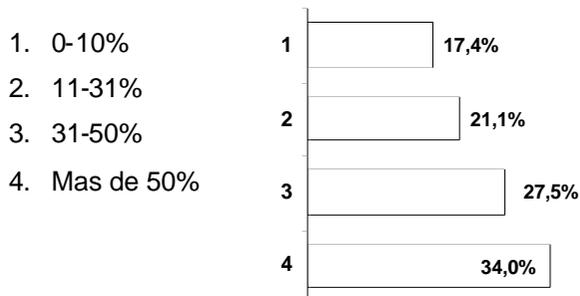
Los fármacos de elección son los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (paroxetina y sertralina, son fármacos que no alteran la fracción de eyección ventricular y tienen poca incidencia en el ritmo cardiaco.

## D) Pregunta Interactiva

¿Qué porcentaje de pacientes con cáncer presentan trastornos mentales?

- 1) 0-10%
- 2) 11-31%
- 3) 31-50%
- 4) Mas de 50%

## Respuesta Interactiva



### La opción válida es la número 3

El 47% de los pacientes que tuvieron cáncer tiene un trastorno psiquiátrico asociado. De los trastornos psiquiátricos asociados, el trastorno de adaptación aparece en el 68%, y el depresivo mayor el 13% de los pacientes (con criterios del DSM IV).

Se conoce que la depresión disminuye la función inmune, tanto la función de las NK, como la de los linfocitos killers, por lo tanto puede aumentar la progresión del tumor.

La depresión aumenta el riesgo de suicidio. Los pacientes que tienen cáncer tienen una probabilidad mayor (el doble, comparado con aquellos pacientes que no lo tienen).

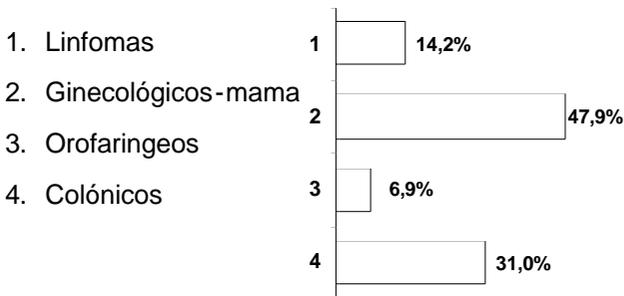
La depresión es más importante o aparece con más frecuencia en aquellos pacientes que tienen tumores primarios.

### E) Pregunta interactiva

Excluido el cáncer de páncreas que se asocia a un 50% con la depresión, ¿Cuál es a su criterio el que le sigue en frecuencia?

- 1) Linfomas
- 2) Ginecológicos-mama
- 3) Orofaringeos
- 4) Colónicos

Respuesta interactiva.



#### **La opción válida es la número 3**

Casi el 50% eligió la opción 2, la evidencia clínica no corrobora dicha opinión.

La depresión que aparece con más frecuencia después del cáncer de páncreas es el orofaríngeo, del 20 al 40%, seguido del de mama del 13 al 32%, del de colon 13 al 25%, del ginecológico en un 23%, y por último el linfoma en un 17%.

Hay que evaluar los síntomas como ideación suicida, cambios en apetito, etc. Evaluar los fármacos que reciben estos pacientes porque es conocido que hay muchos que producen sintomatología del tipo depresivo y con algunos efectos tumorales como aquellos secretores de cortisol.

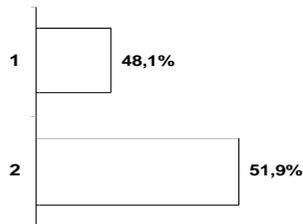
## F) Pregunta interactiva

¿Los pacientes con buena resiliencia necesitan los psicofármacos en forma similar a los no-resilientes?

- 1) Verdadero
- 2) Falso

### Respuesta interactiva

1. Verdadero
2. Falso



### **Ambas opciones son válidas**

Si por ejemplo se analiza a través del consumo de los psicofármacos la resiliencia de la población americana luego del atentado a Torres Gemelas del 2001 el número de prescripciones ascienden a millones en EEUU de antidepresivos y antipsicóticos.

En los 3 meses siguientes no aumentaron las prescripciones a nivel país, pero sí en la ciudad de Nueva York (en la zona de influencia al atentado en Manhattan).

Se pudo notar un aumento no significativo, pero estadísticamente importante. Una incidencia mayor de prescripciones de antidepresivos, ansiolíticos y antipsicóticos.

## Bibliografía

1. **Carney y col.:** "Depression, mortality and medical morbidity in patients with coronary heart disease", *Biol Psychiatry* 2003; 54 (3):241-247.
2. **Druss y col.:** "Use of Psychotropic Medications Before and After Sept. 11, 2001. *American J Psychiatry* 2004; 161:1377-1383.
3. **Jiang y col.:** "Depression and Heart disease: evidence of a link, and its therapeutic implications", *CNS Drugs*. 2002; 16 (2):111-127
4. **Glassman y col.:** "Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina", *JAMA*. 2002; 288 (6):701-709.
5. **Guck y col.:** "Assessment and treatment of depression following myocardial infarction. *American Fam Physician*, 2001; 64 (4):573.
6. **Robinson y col.:** "Mortality and poststroke depression. A placebo-controlled trial of antidepressants", *American J Psychiatry* 2003; 160: 1823-1829
7. **Romanelli y col.:** "The significance of depression in older patients after myocardial infarction", *J American Geriatr Soc*. 2002; 50 (5): 969-970.
8. **Rudisch B., Nemeroff CB.:** "Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression", *Biol Psychiatry* 2003; 54 (3):227-240.
9. **Rugulies y col.:** "Depression as a predictor for coronary heart disease. A review and meta-analysis", *American J Prev Medicine* 2002; 23 (1):51-61.
10. **Zimmerman y col.:** "Are Subjects in Pharmacological Treatment Trials of Depression Representative of Patients in Routine Clinical Practice? *American J Psychiatry* 2002; 159:191-200

## c9.

## Neuroanatomía del PTSD y del estrés extremo

GABRIEL FRATÍCOLA

El estrés postraumático y extremo han tomado vuelo en estos últimos tiempos ya que se los relacionó con las distintas situaciones a las que el mundo ha sido sometido como son las guerras, las explosiones, las catástrofes, las fatalidades, etc. Trataremos de exponer cuál es la implicancia del estrés a nivel cerebral.

Uno de los logros obtenidos en la evolución del cerebro humano es el desarrollo de las cortezas de asociación. Estas zonas de asociación, bien delimitadas en el cerebro, se ubican periféricamente a la cisura lateral (Silvio) y corresponden al área 40 o sector supramarginal, al área 39 (angular o pliegue curvo) y al área 37 (sector temporal posterior), donde el niño, a medida que empieza a evolucionar, nombra objetos, calcula, construye, escribe y cumple órdenes.

Otro sector de suma importancia corresponde a la circunvolución parietal superior (área 7), zona que interactúa, directamente, con la con corteza primaria. Es conocida la relación existente entre el área 7, el entendimiento y la comprensión de los objetos.

Fig. 1. Cara externa del cerebro. Cortezas primarias (áreas 7, 3-1-2, 41, 42, 43, 17) y las cortezas de asociación (7, 37, 39, 40). R: Cisura de Rolando. S: Cisura de Silvio.

**Todas las experiencias traumáticas por medio de las aferencias sensoriales llegan a las cortezas primarias y secundarias.**

Las cortezas primarias son la prerrolándica para el tacto (3, 1 y 2); la visual occipital (área 17); la auditiva (41, 42); la gustativa en el opérculo rolándico (área 43). Una vez que la información sensitiva llega a estas zonas continúa un proceso de asociación, conectándose directamente con las cortezas secundarias.

Como resultado final, a partir de las experiencias traumáticas crónicas a lo largo del tiempo se van a producir cambios en la corteza cerebral y en las estructuras límbicas que van a producir un **aumento de la noradrenalina y del cortisol**.

Las estructuras cerebrales que están implicadas en todos los procesos que están relacionados con el estrés son la corteza prefrontal, el hipotálamo, el núcleo amigdalino y el hipocampo.

Fig. 2: Cara interna del cerebro donde se observan algunas de las estructuras implicadas en el estrés crónico. Cíngulo, CC: cuerpo caloso. AS: área septal. AM: amígdala. HP: hipocampo.

---

Con respecto a los centros límbicos relacionados, tenemos por un lado la corteza prefrontal, el hipocampo, que está oculto en el fondo del lóbulo temporal. El complejo nuclear amigdalino, que es el núcleo propio del lóbulo temporal. El cíngulo o circunvolución del cuerpo caloso, que tiene la importantísima función de retransmitir toda la información que llega a nuestras cortezas primarias hasta centros límbicos internos, y el área septal, implicada ésta con las sensaciones de placer.

Con respecto a la corteza cerebral, todo lo que queda por delante de la cisura de Rolando es el lóbulo frontal, y lo que queda por delante del área 4 es lo que se conoce con el nombre de lóbulo prefrontal. El lóbulo prefrontal va a tomar todas las experiencias que van a pasar por el hipocampo y por el lóbulo temporal y va a proporcionar toda la información relacionada con la memoria del trabajo,

también conocida como working memory. (aprender simplemente a abrocharse los cordones o cualquier trabajo que tenga implicancia manual)

El área 7 está ubicada en la circunvolución parietal superior; esta área procesa, entiende lo sucedido, la mielinización de este sector es de comienzo temprano y uno puede darse cuenta cuando ve a un niño que empieza con sus juegos de cubos y ubica los triángulos en sus respectivos casilleros. El niño empieza a entender que un objeto tiene que ir en un lugar, por ejemplo al cerrar una lapicera, como también poner una aguja en un enchufe, todo esto tiene que ver con la memoria.

Fig. 3. Cara externa: áreas 7, 9 y 10.

En la cara interna del cerebro existen, en este mismo lóbulo prefrontal, 2 o 3 zonas muy importantes: por un lado el área 9, que corresponde a la corteza frontal interna, que procesa estímulos, emociones y se prepara para la respuesta instintiva rápida, ésta va a estar mediada por un sector que queda adelante y por arriba del cuerpo caloso que se llama circunvolución del cuerpo caloso o del cíngulo (área 24).

Este sector está compuesto por neuronas motoras, piramidales, que regulan movimientos de la línea media. Es la encargada de la respuesta motora inmediata, que puede ser el ataque, la lucha, la huida o simplemente quedarse paralizado. De aquí arranca el proceso motor.

El sector 11, que corresponde a lo que se conoce con el nombre de corteza orbitaria o corteza órbita-prefrontal (es de evolución en el ser humano) se relaciona con lo que son los valores preventivos o ético-morales, donde nacen las sensaciones de culpa y, a veces, las de vergüenza.

## Valores preventivos

En la década de los ´70 el Dr. Goldar se refería al desarrollo de los valores preventivos: un niño, en la medida que evoluciona hasta llegar a adulto tiene toda su corteza prefrontal descargando continuamente sin freno alguno.

Frente a todo objeto que va a pasar por su campo de acción va a emitir un acto y a partir de los límites que se le imponen al niño por medio, por ejemplo, de la palabra “no”, va a comenzar el desarrollo de los valores preventivos.

Así el individuo comienza a aprender desde pequeño lo que es o no peligroso, y todo objeto de su vida cotidiana lo va a poner en escalas de peligro, donde un elemento, por ejemplo una navaja, va a ser más peligroso que una hoja. De esa manera comienzan, desde temprana la edad, los denominados “frenos”.

**Los valores preventivos se configuran en el neocórtex ventral;** ventral porque se apoya en la base del cráneo. Dicho neocórtex se corresponde a la parte lateral, basal e inferior del lóbulo temporal y a la parte inferior del lóbulo frontal. (corteza orbitaria)

**El lóbulo temporal construye valores preventivos** físicos, culturales y los personales, de donde provienen los cuidados, el aseo, pintarse o arreglarse para una situación, bañarse, teñirse, etcétera.

En cambio, el **lóbulo orbitario construye valores preventivos éticos y morales;** dicho de otra manera, el lóbulo temporal y la corteza orbitaria necesitan “aprender” en base de límites y ejemplos.

Toda la información que pase por la corteza atraviesa un importante centro de memoria que es el **hipocampo**.

Gracias a estos valores preventivos se construyen los valores pragmáticos y todos los frenos que se necesitan para no morir en cada intento. Sino fuese de esta manera, todo elemento que pasase por nuestro campo de acción sería robado, tocado o ingerido.

Los pacientes catatónicos, que ingieren material no comestible, tienen alteraciones a nivel del lóbulo temporal. Una vez que el cerebro aprende va a frenar la descarga prefrontal que, cuando queda liberada, empieza a ser una máquina prá-

xica sin freno; esto lo vemos muchas veces en pacientes desinhibidos, esquizofrénicos, catatónicos, confusionales, excitaciones psicomotrices, en algunos pacientes bipolares, etcétera.

Fig. 5. Cara externa correspondiente al neocórtex ventral.

La punta del lóbulo temporal, lo que se llama el área 38, tiene que ver con los valores preventivos físicos. Muchísimos pacientes esquizofrénicos que tienen trastornos en higiene, que son muy desalineados, muy bizarros y pintarrajeados tienen alteraciones en el polo temporal.

El hipocampo es una estructura que en el ser humano se ubica en un corte frontal en la parte interna y profunda del lóbulo temporal. Todas las experiencias pasan por el hipocampo, éste le va a dar la configuración espacial a los recuerdos y tiene que ver con la memoria reciente, no solo la anterógrada sino la explícita, la declarativa, relatar un hecho, decir una lista. **El estrés crónico atrofia el hipocampo.**

Fig. 6. Corte frontal del cerebro con el hipocampo en la parte interna del lóbulo temporal. (técnica de Weigert).

El hipocampo está dividido en 4 sectores (según Lorente De Nó). Estos campos se denominan CA (cuerno de Ammon) y van desde el número 1 hasta el 4 (CA1, CA2, CA3 y CA4). El campo CA3 está compuesto por neuronas piramidales, igual que los otros campos. Muchas veces aparece dañado por efecto del estrés. En la depresión también se ven trastornos a nivel de esta estructura.

Fig. 7. Corte frontal del hipocampo (campos CA y giro dentado).

**Tres semanas de repetición del factor estresante es tiempo suficiente para que comience el daño en el hipocampo, sobre todo para el estrés crónico.** Si se suspende el agente causante puede mejorar debido a la neurogénesis que se produce en un sector interno de la formación del hipocampo, llamado giro dentado. (cuerpo abollonado de los anatomistas antiguos)

Este giro dentado, a diferencia del hipocampo, tiene principalmente neuronas sensitivas, es decir, que prácticamente las aferencias en la formación del hipocampo ingresan por el giro dentado.

Todo lo que salga del hipocampo va a salir por el fórnix o trígono. Algunos afirman que lo que se empieza a memorizar entra por el giro dentado y, cuando recordamos, proyectamos a partir de las neuronas piramidales que desde el hipocampo se transmite principalmente hacia la corteza frontal.

**El campo CA3 es el que aparece lesionado en situaciones de estrés crónico.**

El complejo nuclear amigdalino es un núcleo propio que se encuentra en la parte interna del lóbulo temporal, por arriba y detrás del hipocampo, y corresponde a lo que la escuela francesa llama arquiestriado.

La amígdala tiene íntima relación con el miedo, procesa los síntomas de ansiedad, interpreta los estímulos amenazantes, participa en la memoria traumática, tiene que ver con la defensa, con la huida, con el miedo y con el alerta.

La amígdala recibe información y, de acuerdo al tipo e intensidad de la misma, se estimula y a partir de allí puede aparecer cualquier tipo de respuesta, un ataque de pánico, de miedo, o de defensa.

Ante situaciones de estrés crónico la amígdala se hipertrofia, aumentando la ansiedad y el miedo condicionado.

En la depresión debida a estrés post-traumático la amígdala primero se hipertrofia y luego se atrofia, entonces, ante las situaciones de estrés, primero aumenta el tamaño del complejo nuclear amigdalino.

Fig. 8. Corte frontal del cerebro: hipocampo (Hip) con la amígdala (A), componentes más importantes internos que se encuentran en el lóbulo temporal. (técnica de Weigert)

Otro centro importante es el **hipotálamo**. Recibe toda la información y la va a procesar de tal manera que va a producir un factor liberador de corticoides, con un aumento de ACTH y secundariamente de cortisol. Si el estímulo estresante continúa, el feedback negativo endocrinológico falla y el cortisol sigue aumentando y secundariamente aumentan aminoácidos excitatorios.

Esto provoca **supresión de la neurogénesis en el giro dentado y atrofia de las dendritas de las neuronas piramidales de CA3**.

Fig. 9. Vista del hipotálamo con sus principales núcleos relacionados con la respuesta de estrés. PV: núcleo periventricular. L: núcleo lateral. CC: cuerpo calloso. CBA: comisura blanca anterior. F: fórnix. OO: quiasma óptico. AH: adenohipofisis. NH: neurohipofisis. AS: área septal. HI: núcleo lateral del hipotálamo. TM: tubérculo mamilar. HTM: haz mamilo-talámico.

La relación existente entre el sistema límbico y el estrés comienza a partir de la liberación, por parte del sistema hipofisario, de ACTH, con la liberación consiguiente de cortisol, que ocurre normalmente en situaciones de estrés. **Cuando esta relación falla, empieza a aumentar el cortisol a niveles que perjudican al cerebro.**

Fig. 10. Relación existente entre los sistemas límbico y endócrino.

Hay otros núcleos importantes que encontramos en el sistema nervioso central, que sintetizan neurotransmisores que tienen que ver principalmente con todas estas sensaciones a nivel cortical. En la protuberancia tenemos al locus coeruleus, que es principal centro sintetizador de noradrenalina, relacionado con la orientación, con la vigilancia, con la ansiedad, con la irritabilidad, y también con los intentos suicidas.

Los núcleos del rafe del mesencéfalo, sintetizadores de serotonina, relacionados con las respuestas de impulsividad, hetero y autoagresión y las respuestas de pánico. El sector del área tegmental ventral sintetiza dopamina, y por dentro de lo que sería el área septal, se encuentra un núcleo importante: el núcleo accumbens, que procesa toda la información de las monoaminas a nivel del sistema nervioso central.

En la siguiente figura se ve un corte parasagital con los distintos núcleos, el locus coeruleus, los núcleos del rafe, el área tegmental, y el núcleo accumbens por delante de la comisura blanca anterior.

Fig. 11. Esquema de la cara interna con distintos núcleos del tronco del encéfalo y el área septal (4). 1- locus coeruleus. 2- núcleos del rafe mesencefálico. 3- área tegmental ventral. 5- núcleos del rafe bulbares. A la derecha técnica de Nissl para ver estos sectores con las mismas referencias.

## Neuroimágenes

Los principales sectores del cerebro donde se pueden observar cambios estructurales son: la corteza prefrontal y el hipocampo, viéndose, en ambos casos atrofia.

Fig. 12. Izquierda: resonancia magnética nuclear cerebral de un individuo normal. Derecha: un paciente sometido al estrés crónico con atrofia prefrontal, surcos ensanchados y disminución de la corteza prefrontal.

Fig. 13. Izquierda: foto del hipocampo normal. Derecha: RMN con hipocampos integros.

Fig. 14. Izquierda: RMN con atrofia del hipocampo, con achatamiento y horizontalización de los hipocampos. (compárese con la imagen de la derecha de la figura 13)

## Conclusiones

El hipocampo en base a su banco de memoria evalúa el peligro y, si el estímulo no es importante, inhibe (apaga) la amígdala.

Si el estímulo estresante es muy intenso no se produce el apagado, continúa la percepción amenazante con la consiguiente liberación e hipertrofia de la amígdala, apareciendo el miedo condicionado, la liberación de glucocorticoides y las respuestas motoras (parálisis, escape, lucha, etc.).

Ante una situación de estrés aumenta el cortisol y se atrofia la cara interna del cerebro (la corteza prefrontal), el hipocampo (a expensas de la atrofia de las dendritas piramidales del CA3) y hay hipertrofia del complejo nuclear amigdalino con supresión de la neurogénesis en el giro dentado.

# c10.

## Trastorno por Estrés Extremo o TEPT Complejo

SILVIA G. BENTOLILA

### Introducción

Cada año, más de 1,6 millones de personas en todo el mundo pierden la vida violentamente (OMS, 2002). Más de 1,2 millones de muertes son causadas por accidentes de tránsito (Naciones Unidas, 2004) y el 60,7% de los hombres y el 51,2% de las mujeres protagonizan uno o más eventos traumáticos a lo largo de su vida.

En Costa Rica una de cada dos mujeres que vivía en pareja informó haber recibido agresión física de su compañero; en Nicaragua dos de cada tres delitos notificados a la policía, en 1990, fueron violaciones y en Chile, en 1992, una de cada cuatro mujeres fue objeto de violencia física, y una de cada tres de agresión psicológica.

En el año 2000, aproximadamente 520.000 personas murieron a consecuencia de la violencia interpersonal y se produjeron 57.000 homicidios de niños y 815.000 personas se suicidaron (equivale a un suicidio cada 40 segundos). Se calcula que el 20% de las mujeres y el 10% de los hombres fueron víctimas de abuso sexual en la infancia.

En el siglo XX, 191.000.000 de personas perdieron la vida como consecuencia de eventos violentos.

Considerando el maltrato infantil, sobre el cual se ha comenzado a investigar recién en la última mitad de siglo, a pesar de ser una forma de violencia tan antigua como la humanidad misma, se pudo estudiar el problema. En 1973, en base a una extrapolación de los informes se constató una incidencia anual de 41.105 casos. En 1975, en el mismo país, entre 1.400.000 y 1.900.000 niños eran víctimas de lesiones físicas.

En Alemania, cerca de mil niños por año mueren a causa de golpes y 30.000 sufren graves daños (Asoc. “Das Sichere Hause” Minist. Trabajo). Se calcula que por cada cinco casos conocidos, noventa y cinco permanecen ocultos.

En Gran Bretaña (1977), la Sociedad Nacional para la Prevención de la Violencia contra la Infancia denunció 7.700 casos de malos tratos.

En la Argentina, según datos oficiales, hay 1.500.000 niños en condiciones de “trabajo infantil”.

En América latina 6 millones de menores son objeto de maltrato severo y 80 mil mueren cada año por lesiones que les ocasionan sus padres o familiares. En México se atendieron alrededor de 132 casos diarios de maltrato, en los años 1990 y 1991.

En la República Dominicana (1993), se encontró que en casi la mitad de los hogares de la muestra se perpetraron agresiones físicas a niños y niñas, la mayoría de las veces por los propios padres.

La OMS ha considerado la situación tan alarmante, que el 12 de mayo de 1997, en Ginebra, en el marco de la 51ª Asamblea Anual de Salud Mundial, suscribió un Plan de Acción Internacional para tratar a la violencia como un problema de salud pública.

Se definió a la **violencia** como:

*El uso deliberado de la fuerza física o el poder, ya sea efectivo o en grado de amenaza, contra uno mismo, otra persona o grupo o comunidad, que cause o tenga muchas posibilidades de causar lesiones, muerte, daños psicológicos, trastornos del desarrollo o privaciones.*

Nelson Mandela afirmó que:

*...“Las víctimas aprenden de sus agresores y se permite que perduren las condiciones sociales que favorecen la violencia.... Muchas personas que conviven con la violencia casi a diario la asumen como consustancial a la condición humana, pero no es así, es posible prevenirla.... A nuestros hijos, los ciudadanos más vulnerables de cualquier sociedad, les debemos una vida sin violencia ni temor.”*

La Dra. Gro H. Brundtland observó que :

*...“La salud pública ha logrado algunos éxitos notables en las últimas décadas, sobre todo en lo tocante a reducir la frecuencia de muchas enfermedades de la infancia. Sin embargo, salvar a nuestros niños de estas enfermedades para que caigan víctimas de la violencia o para perderlos más adelante a manos de sus parejas, por la ferocidad de las guerras y los conflictos, o por lesiones autoinflingidas o víctimas del suicidio, sería un fracaso de la salud pública...”*

La violencia es contaminante, vulnerabiliza, afecta emocional y físicamente. La violencia enferma, siendo una de las formas de manifestación de ese sufrimiento los trastornos asociados al trauma (cuadro 1).

Esas formas de violencia son múltiples y altamente frecuentes en la vida cotidiana. Se puede afirmar que a la luz de las experiencias de quienes han vivido situaciones de abuso, hoy ya existe un consenso en admitir que los actos de gran

violencia interpersonal, incluyendo los que ocurren en las relaciones amorosas o familiares, constituyen **eventos traumáticos** que desencadenan una gran variedad de efectos físicos, emocionales y espirituales.

Víctor Frankl (1996), un psiquiatra judío alemán que vivió durante la Segunda Guerra Mundial los horrores del genocidio de su pueblo, la muerte de sus seres queridos y su propia tortura en cautiverio, propuso como consecuencia fundamental de la experiencia del terror la pérdida del significado de la propia existencia, lo que conlleva a un sentimiento de soledad, de vacío y de falta de empatía hacia otros seres humanos.

Tomando como base su propia experiencia, se alejó de las posturas con las que se identificaba en el pasado y avanzó en la construcción de un nuevo paradigma: "...el problema radica en la pérdida del significado de nuestra vida y la espiritualidad es el camino para reencontrarlo."

Esta propuesta puede ser mejor comprendida cuando se observa el constante deseo de muerte y autoaniquilación en las niñas prostituidas, los intentos de suicidio en sobrevivientes de incesto y el sentimiento de vacío y desconexión en muchas mujeres maltratadas.

Los eventos traumáticos rompen el sistema de creencias que los seres humanos desarrollan para facilitar la supervivencia en el mundo de las relaciones interpersonales. A su vez, la percepción de amenaza se establece cuando la persona identifica que las herramientas con las que cuenta no son suficientes para manejar dicha situación.

Los informes son contundentes y la lista casi infinita. Esta introducción se propone una aproximación a la magnitud del problema.

En términos generales, como personas que habitamos en este planeta, pero muy especialmente como profesionales de la salud mental, tenemos que disponer de instrumentos clínicos para el diagnóstico y la terapéutica de los padecimientos que esta realidad promueve, genera, desarrolla y hasta determina.

La violencia y sus consecuencias son ante todo un problema de salud y deben estar incluidas en la agenda de los planificadores sanitarios y, por ende, en el currículo de la formación profesional de las estrategias de diagnóstico y tratamiento para el trastorno por estrés extremo o TEPT complejo (cuadro 2)

El National Child Traumatic Stress Network, ha publicado recientemente una síntesis de los hallazgos de las últimas investigaciones sobre las áreas afectadas en los niños expuestos a trauma complejo (cuadro 3).

Varios investigadores han planteado la hipótesis de que el TEPT precede y predispone a los individuos al desarrollo del trastorno depresivo mayor y no a la inversa.

La comorbilidad entre el TEPT y el trastorno límite, fronterizo o borderline de la personalidad es frecuente en adolescentes que han sufrido abusos sexuales o en niños con TEPT por historias crónicas de maltrato. Otros han documentado comorbilidad entre el TEPT y el abuso de sustancias.

Varios estudios han indicado que del 60 al 80% de las mujeres diagnosticadas con trastornos límites de la personalidad (TLP) refieren una historia de abuso sexual infantil. Numerosos autores han publicado sobre la fuerte presencia de síntomas disociativos y desórdenes en las relaciones interpersonales asociados con el TEPT.

Resulta obvio concluir que la violencia y sus consecuencias tienen la capacidad potencial de enfermar. Todo ello dependerá de la interacción indisoluble de tres dimensiones:

- a) la vulnerabilidad personal;
- b) las características del evento traumático; y
- c) el contexto postraumático.

Es cuanto menos llamativo que las comorbilidades más frecuentes del TEPT, la depresión, los trastornos de ansiedad y el abuso de sustancias, o bien desde esta nueva perspectiva el TEE, sean hoy los trastornos con mayor prevalencia en la población. Por otra parte, existen numerosas consultas de los llamados trastornos de la personalidad.

Tanto la bibliografía internacional especializada como la experiencia personal nos conducen a pensar que gran número de las consultas por estos cuadros de alta prevalencia remiten a una historia con antecedentes de experiencias traumáticas interpersonales.

Más aún, en la población de alto riesgo, que se asiste en el conurbano de la provincia de Buenos Aires, la presencia de TEE (DESNOS) es altamente frecuentemente en las personas cuyas descompensaciones agudas ameritan internación.

Ideación, intento de suicidio, mal control de los impulsos (con auto o heteroagresión), depresión, ansiedad, con o sin abuso de sustancias y/o alcohol son los síntomas más comunes.

Actualmente, los psicoterapeutas de diversas escuelas admiten que sin intervención terapéutica las reacciones traumáticas corren el riesgo de convertirse en trastornos psicopatológicos y físicos.

Tanto el estrés postraumático, cuanto los trastornos del humor y el alcoholismo, pueden ser consecuencia de reacciones al traumatismo convertidas en crónicas. También se puede intuir una reacción al traumatismo en el caso de las alteraciones disociativas y psicósomáticas, en las cuales el síntoma físico es el recuerdo de la experiencia traumática transformada por la psique.

A la luz de la experiencia clínica y de la sintomatología presente en un número significativo de las personas afectadas por el incendio en la disco, ocurrido el pasado 30 de diciembre de 2004 en la ciudad de Buenos Aires, se impone hacer mención a los **fenómenos disociativos**, tan frecuentes en los trastornos asociados a situaciones traumáticas y tan olvidados en la literatura general de nuestra especialidad, que constituyen el elemento clave en el diagnóstico de estos trastornos.

Dicen Cárdeña y Spiegel, dos estudiosos de los procesos disociativos:

- los sucesos traumáticos y estresantes causan realmente un estrechamiento del foco de atención, con el descuido consiguiente de la información periférica;
- la **disociación** se ha definido como **una alteración en la conciencia, que se caracteriza por desconexión experiencial o desacoplamiento del yo y/o del entorno;**
- “una separación estructurada de procesos mentales [...] que normalmente están integrados” (Spiegel).

El concepto de disociación somatoforme ha puesto mayor énfasis en la sintomatología somática disociativa, como la falta de sensaciones o control motor.

Janet, a comienzos del siglo XX, relacionaba la disociación con sucesos traumáticos. Durante un acontecimiento traumático o poco después de él, una proporción sustancial de individuos experimenta alteraciones disociativas, como desapego experiencial (o pasivo) y alteraciones en la memoria. Existe una disociación primaria del estado de la memoria traumática respecto al sistema de memoria autobiográfica-narrativa disponible a nivel conciente (es decir, amnesia clásica).

- a) una segunda forma de disociación, correspondería a la falta de asociación dentro del sistema de la memoria traumática: compartimentalización y fragmentación de los componentes CASC (comportamiento, afecto, sensación, conocimiento) que normalmente están integrados en la memoria;
- b) la tercera disociación sería la compartimentalización o fragmentación del sistema de autorepresentación, tal como ocurre en el trastorno de identidad disociativa.

## Caso clínico

Alejandra tiene 53 años; consulta por un trastorno depresivo severo. Durante el proceso de tratamiento aparece en reiteradas oportunidades sintomatología asociada a fenómenos disociativos.

En una entrevista trae los dibujos que realizó luego de un episodio de violencia familiar, en el cual no podía recordar qué había sucedido, pero vio una puerta rota de un puñetazo por el esposo (cuadro 4).

Es a partir de las entrevistas que relata que estuvo detenida aproximadamente dos años durante el gobierno de facto en la Argentina. En sus tobillos hay huellas de la tortura, de la que tiene sólo vagos recuerdos.

### Tratamiento

Pasando a la terapéutica hay ciertas premisas básicas y generales que se deben tener en cuenta.

Según el consenso de expertos y las recomendaciones internacionales el primer criterio para escoger la opción de tratamiento adecuada es la **eficacia esperada. Ya que la ausencia de “eficacia” viola el concepto esencial de tratamiento.**

Los criterios que los expertos proponen para elegir el tratamiento son:

- eficacia esperada contra el TEPT;
- trastornos y procesos asociados;
- dificultades, efectos colaterales, secuelas negativas;
- aceptabilidad y consentimiento;
- adecuación cultural;
- duración, costo y disponibilidad de recursos;
- implicancias jurídicas, administrativas y forenses.

El tratamiento debería administrarse de la siguiente forma:

1. formar y mantener una alianza terapéutica;
2. se debe planificar, manifestando preocupación por la seguridad física;
3. implementar psicoeducación para favorecer la comprensión sobre los síntomas;
4. control sobre síntomas del TEPT y funcionamiento general;
5. identificar y abordar los procesos comórbidos;
6. garantizar la disponibilidad continuada del terapeuta.

En contra de la opinión prevalente, la aceptabilidad y el consentimiento no son afirmaciones categóricas realizadas por el paciente al comienzo del tratamiento. Son procesos dinámicos, a menudo frágiles y quebradizos. Es posible que sea necesario renovar o recuperar la confianza, explícita o implícitamente, en cada sesión, sobre todo en supervivientes de traumas deshumanizantes inflingidos por el hombre.

La confianza es el pilar fundante del tratamiento; así lo demuestra la “receta de las tres C” propuesta por los veteranos de la guerra de las Malvinas, quienes desde hace casi una década contribuyen a su tratamiento en nuestro Centro (cuadro 5)

Con relación al tratamiento psicofarmacológico se adoptó el sistema de la clasificación de nivel de evidencia de la Agency of Health Care Policy and Research

(AHCCPR), en el cual se encuadran las recomendaciones según los niveles de evidencia científica:

- **Nivel A:** la evidencia se basa en ensayos clínicos aleatorios y bien controlados sobre individuos con TEPT.
- **Nivel B:** la evidencia se basa en estudios clínicos bien diseñados, sin distribución aleatoria o comparación con placebo, sobre individuos con TEPT.
- **Nivel C:** la evidencia se basa en estudios clínicos naturalistas y de servicios, combinados con observaciones clínicas lo suficientemente convincentes para justificar el uso de la técnica de tratamiento o seguir la recomendación específica.
- **Nivel D:** la evidencia se basa en prácticas clínicas duraderas y generalizadas para el TEPT, que no se han sometido a pruebas empíricas.
- **Nivel E:** la evidencia se basa en prácticas duraderas para el TEPT, a cargo de grupos restringidos de clínicos, que no se han sometido a pruebas empíricas.
- **Nivel F:** la evidencia se basa en tratamientos recién desarrollados para el TEPT que no se han sometido a pruebas clínicas ni empíricas.

Dado que existen pruebas convincentes y congruentes que demuestran la eficacia de la terapia cognitivo-conductual para el TEPT, la medicación no debe considerarse siempre como una intervención de primera línea.

Cuando existen síntomas disruptivos que interfieren en la capacidad del paciente para participar de psicoterapia, la farmacoterapia puede desempeñar un papel importante como coadyuvante de aquella. Los IRSS son eficaces en este contexto, ya que se ha demostrado que reducen la impulsividad, la labilidad del humor, la irritabilidad, la agresividad y los comportamientos suicidas.

Los fármacos antiadrenérgicos disminuirían la hipervigilancia y, posiblemente, los síntomas disociativos. Los anticonvulsivantes, que estabilizan el humor, como la carbamazepina o el valproato, reducen los comportamientos agresivos e impulsivos.

Por otra parte, los antipsicóticos atípicos podrían paliar significativamente el comportamiento hipervigilante/paranoide, aunque por ahora hay muy pocos datos que demuestren la misma eficacia en pacientes con TEPT.

La fuerza de la evidencia para cada recomendación se indica entre paréntesis (es decir, niveles A-F de la AHCPR), según el consenso de expertos:

IRSS:

- **Nivel A:** sertralina.
- **Nivel A/B:** fluoxetina.
- **Nivel B:** paroxetina y fluvoxamina.

Los IRSS pueden recomendarse como tratamiento de primera elección. Reducen los síntomas de TEPT y son eficaces para los trastornos de comorbilidad y síntomas asociados.

La evidencia derivada de grandes ensayos positivos a doble ciego ha inducido recientemente, a la FDA, a aprobar la sertralina como tratamiento indicado para el TEPT.

En nuestra experiencia con la población de veteranos de la guerra de las Malvinas, la paroxetina ha resultado muy eficaz en la población asistida.

### **Benzodiazepinas:**

- **Nivel B:** alprazolam.
- **Nivel C:** clonazepam.

Ambos agentes son eficaces contra la ansiedad y el pánico. En pacientes con TEPT producen efectos de “antihipervigilia” típicos, sin reducir los síntomas B o C.

Deben ser prescritos con suma precaución en personas con dependencia o abuso de drogas o alcohol. En muchos casos, si existe abuso/dependencia significativo de sustancias químicas, hay que abordar el problema antes de instaurar tratamiento para el TEPT, y no se recomiendan como monoterapia para el TEPT.

Se indican como psicofarmacoterapia asociada en el tratamiento a corto y mediano plazo de trastornos del sueño y de los síntomas de ansiedad asociados al trastorno (cuadro 6).

En el cuadro 7 y 8 se observa la distribución porcentual de la utilización de antidepresivos en los veteranos de la guerra de las Malvinas con diagnóstico de TEPT complejo (n: 94)

Foa, Keane y Friedamn afirman que:

*...“Existe un consenso clínico creciente, con un cierto grado de apoyo empírico, en el sentido de que algunos pacientes con estas historias requieren intervenciones multimodales, aplicadas de forma continuada durante un período más prolongado de tiempo...”. “En algunos casos, una sucesión de pausas y reinicios en el tratamiento puede constituir la única forma de que la persona se adentre en el proceso de cambio...”.*

El encuadre terapéutico debe contemplar la dificultad de sostener un proceso continuado, de lo contrario las personas con este tipo de padecimiento terminarán abandonando el tratamiento definitivamente.

Se requiere, entonces, de intervenciones multimodales. Se incluyen en los casos severos la rehabilitación psicosocial con intervenciones que mejoren las aptitudes y destrezas para la vida diaria; interacciones sociales con la familia y amigos; comportamientos que promuevan la salud y eviten el daño, incluido el tratamiento para el abuso sustancias; necesidades de alojamiento, y necesidades educativas y profesionales. Pueden encontrarse descripciones detalladas de intervenciones y técnicas de rehabilitación psicosocial en las guías y criterios de programas publicados por organizaciones profesionales, tales como la International Association of Psychosocial Rehabilitation Services (IAPRS, 1994); la Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JACO, 1993); la Commission on Accreditation of Rehabilitation Facilities (CARF, 1998) y las Veterans Health Administration (VHA, 1998, Program Guides de Penk y Flannery).

*... “Ahora bien, mientras más tiempo transcurra sin que sean integrados sentimientos como la impotencia, la cólera o el abandono; mientras nos neguemos a tomar en serio todo esto, la esperanza de paz seguirá siendo una utopía. La sobrecarga emocional, la disociación y los recuerdos recurrentes perpetúan el trauma y son una de las causas que impiden construir una paz estable...”. (G. Perren Klingler 2003)*

## Bibliografía

1. **Alarcón R.; Glover S.; Boyer W.; Balon R.**: "Proposing an Algorithm for the Pharmacological Management of Posttraumatic Stress Disorder", *Annals Of Clinical Psychiatry*, 2004; 12: 4.
2. **Cardena E.**: "The etiologies of dissociation", Ediciones Powers y Krippner; New York, 1997 (págs. 61-67).
3. **Cohen J.; Berliner L.; March J.**: "Tratamiento de los niños y adolescentes", en *Tratamiento del Estrés Postraumático*: Ediciones Ariel, 2003 (pág. 135).
4. **Concha-Eastman A.; Villaveces A.**: "Guías para el diseño, implementación y evaluación de sistemas de vigilancia epidemiológica de violencia y lesiones", en *Organización Panamericana de la Salud*; febrero 2001.
5. **Cook; Blaustein; Spinazzola; van der Kolk**: "The National Traumatic Stress Network Complex Trauma in Children and Adolescents", [www.NCTSN.org](http://www.NCTSN.org)
6. **Freidman M.; Davidson J.; Mellman T.; Southwick S.**: "Farmacoterapia, Tratamiento del Estrés Postraumático"; Ediciones Ariel, 2003 (págs. 121-126).
7. **Foa E. B.; Davidson, J. R. y col.**: "Expert Consensus Guidelines Series, Treatment of Posttraumatic Stress Disorder"; *J. Clinical Psychiatry*, 1999; 60: 235-267.
8. **Foa E.; Hearst-Ikeda**: "Emotional dissociation in response to trauma", en *Handbook of Dissociation*; Ediciones Michelson y Ry, New York, 1996 (págs. 207-226).
9. **Foa E.; Keane T.; Friedman, M.**: "Effective Treatment for PTSD: Practice Guidelines from the International Society for Traumatic Stress Studies"; Ediciones Guilford Press; New York, 2000
10. **Foa E.; Keane T.; Friedman, M.**: "Tratamiento del Estrés Postraumático"; Ediciones Ariel, 2003 (págs. 16-31).
11. **Friedman J.**: "A guide to the literature on pharmacotherapy for PTSD"; *PTSD Research Quarterly*, 2000; 11 (1): 1-7.
12. [www.istss.org/publications/ts/fall01/PTSDIssues.htm](http://www.istss.org/publications/ts/fall01/PTSDIssues.htm), 2003.
13. **Herman J. L.; van der Kolk B. A.**: "Traumatic antecedents of borderline personality disorder" en *Psychological Trauma*, van der Kolk B. A., Ediciones American Psychiatric Press; Washington, 1987 (págs. 111-126).
14. **Herman J. L.**: "Complex PTSD: a syndrome in survivors of prolonged and repeated trauma"; *J. Trauma Stress*, 1992; 5: 377-391.
15. **Luxenberg T.; Spinazzola J.; van der Kolk B. A.**: "Complex Trauma and Disorders of Extreme Stress (DESNOS) Diagnosis, Part One: Assessment"; *Psychiatry* 2001, Volume 21.
16. **McFarlane A.; Weisaeth L.**: "Traumatic Stress: The Effects of Overwhelming Experience on Mind, Body, and Society", Ediciones Guilford Press, New York, 1996 (págs. 182-213).
17. **Nijenhuis E.; van der Hart O.; Steele K.**: "Trauma-related Structural Dissociation of the Personality"; *Trauma Information Pages website*, [www.trauma-pages.com/nijenhuis-2004.htm](http://www.trauma-pages.com/nijenhuis-2004.htm)
18. **Pelcovitz D.; van der Kolk B. A.; Roth S. y col.**: "Development of a criteria set and a structured interview for disorder of extreme stress (Sides)"; *J. Trauma Stress*, 1997; 10: 3-16.
19. **Penk W.; Flannery R.**: "Rehabilitación Psicosocial, Tratamiento del Estrés Postraumático" Ediciones Ariel, 2003 (pág. 407).

20. **Perren-Klingler G.**: "Debriefing, modelos y aplicaciones", Instituto Psychotrauma Suisse; Edición Española, 2003.
21. **Saxe G. N.; Chnman G.; Berkowitz R. y col.**: "Somatization in patients with dissociative disorders"; American J. Psychiatry, 1994; 151: 1329-1335.
22. **Van der Hart O.; Steele K.; Ford J.**: "Introducing Issues in the Treatment of Complex PTSD"; ISTSS. org/publications/ts/fall01/ptsdissues.htm - 2003.
23. **Van der Kolk B. A.; Pelcovitz D.; Roth S. H. y col.**: "Dissociation, somatization, and affect dysregulation: the complexity of adaptation to trauma"; American J. Psychiatry, 1996; 153: 83.
24. **Van der Kolk B. A.**: "The complexity of adaptation to trauma: self-regulation, stimulus discrimination, and characterological development", en Traumatic Stress; The Assessment and Treatment of Complex PTSD, van der Kolk B. A., Yehuda R.; Ediciones American Psychiatric Press; Washington, 2001.

# c11.

## Tomografía por emisión de fotones (SPECT): su uso actual en psiquiatría

SILVIA VÁZQUEZ

El cerebro fue siempre una incógnita para el diagnóstico por imágenes. La primera imagen del cerebro con medios radioisotópicos se publicó en 1964, en un *Journal of Neurosurgery*, un centellograma cerebral con el que se hizo diagnóstico de hematoma subdural. Después apareció la cisternografía, para estudiar la circulación del líquido cefalorraquídeo.

En los '80 apareció la tomografía por emisión de positrones (PET) cuya metodología permitió estudiar realmente la función metabólica del cerebro.

En los '90 comienza la aplicación del **SPECT (tomografía por emisión de fotones)**. tiene como objetivos primordiales:

1. el estudio de los neuroreceptores;
2. comprender su producción a nivel químico;
3. el funcionamiento cerebral;
4. la biología molecular.

Para poder obtener las imágenes se debe administrar, por vía endovenosa, un compuesto que tenga la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica indemne y, una vez que la haya cruzado, se acumule dentro de la neurona en forma estable, representando el metabolismo y/o el flujo cerebral.

En un SPECT cerebral normal se puede observar en los tonos cálidos, en los rosas, amarillos y blancos que corresponden a la sustancia gris, lo que se administra exógenamente se fija en los cuerpos neuronales, la sustancia gris cortical, la subcortical y los núcleos basales, incluso en el cerebelo. (cuadro 1)

El tema del color en las imágenes es solamente una convención fotográfica, ya que puede haber otros colores como, por ejemplo, una escala de grises.

---

Lo que aparece dentro de la gama de los colores cálidos corresponde a la sumatoria de la sustancia blanca y la de los ventrículos cerebrales que no captan activamente el compuesto. (cuadro 2)

---

El SPECT es la sigla en inglés de *Single Photon Emission Computed Tomography*. En la mayoría de las situaciones el flujo cerebral y el metabolismo tienen una buena correlación (alrededor de 0,85), pero existen situaciones como en la epilepsia, en el accidente cerebrovascular y en el uso de algunos tóxicos donde esto no ocurre; por ello, es necesaria una adecuada interpretación de las imágenes.

En el momento de la interpretación de las imágenes se debe tener en cuenta la maduración cerebral. El lóbulo frontal tiene un hipoflujo fisiológico en los primeros años de vida. Los seres humanos maduran, es decir, se “frontalizan” en el desarrollo de la vida. Por el contrario, los núcleos basales y los lóbulos temporales presentan, dentro de los primeros años de vida, un flujo normal y luego pueden tener una disminución de flujo fisiológica.

Los objetivos del SPECT cerebral en psiquiatría son:

- 1) el diagnóstico precoz de la patología;
- 2) la respuesta al tratamiento; y
- 3) el control evolutivo de la enfermedad.

Cuando se piensa en flujo cerebral se lo asocia con árbol vascular, “sangre que circula” dentro de los vasos sanguíneos. Con el SPECT cerebral se evalúa la función neuronal, o sea que cuando la neurona está afectada en su funcionamiento lo que se detecta en el SPECT es una disminución en la captación del compuesto (“hipoflujo”), aunque el “árbol vascular” aparezca como “intacto”. (cuadro 3)

Por otro lado, si el árbol vascular es patológico también aparecerá hipoflujo. Puede existir desde una isquemia hasta la obstrucción vascular completa, con ausencia de flujo y muerte neuronal. Obviamente ésta es una etapa muy tardía de diagnóstico.

Lo interesante en el diagnóstico precoz es evaluar cuál es la disfunción neuronal y en qué área está ubicada.

El hipoflujo en el nivel de sustancia gris (cortical o subcortical) puede tener como causa una disfunción neuronal o la interrupción de las vías corticales o subcorticales, en las cuales se produce una desconexión de la actividad de la corteza superadyacente. Cualquiera de estas situaciones se manifestará en el SPECT con imágenes de hipoflujo. (cuadro 4)

---

La **enfermedad de Alzheimer** es la demencia más estudiada con SPECT. Ello se debe al alto valor predictivo positivo en los pacientes con deterioro cognitivo mínimo o moderado y a que la hipoperfusión témporo-parietal tiene una sensibilidad y una especificidad muy adecuada a la enfermedad.

Con una sospecha clínica de probable enfermedad de Alzheimer y el SPECT positivo, la sensibilidad y la especificidad son muy altas, siendo el likelihood ratio positivo de 22,5.

La imagen de un SPECT cerebral en un paciente con sospecha clínica de enfermedad de Alzheimer muestra un hipoflujo temporal y parietal bilateral, con indemnidad de la región frontal. (cuadro 5)

En las etapas evolutivas tardías de la enfermedad aparecerá también el hipoflujo frontal.

En trabajos realizados por nuestro grupo se observó que los pacientes con anosognosia tenían mayor hipoflujo a nivel frontal derecho, superior e inferior.

En los casos en que hubiera lesiones de sustancia blanca en la resonancia magnética nuclear (leucoaraiosis) también aparece mayor hipoflujo frontal en el SPECT. Ello es debido a fenómenos de desconexión de las vías corticales y subcorticales.

En un estudio realizado con *SPM (Statistical Parametric Mapping)* se pudieron apreciar diferencias en pacientes con enfermedad de Alzheimer que no estaban desinhibidos, en relación con los desinhibidos. Los desinhibidos tenían mayor hipoflujo frontal, de manera preponderante a nivel frontal medial.

La **demencia fronto-temporal** puede dividirse en tres subtipos:

- a) frontal pura;
- b) semántica; (afasia fluente progresiva)
- c) afasia progresiva no fluente.

---

Predomina el hipoflujo frontal, con poco compromiso de los territorios temporal, parietal u occipital. (cuadro 6)

La **demencia vascular isquémica** aparece con hipoflujo en cualquier región cerebral y está relacionada directamente con alteración del árbol vascular.

Las demencias fronto-temporal y de Alzheimer están relacionadas con la disfunción neuronal, en cambio la demencia vascular isquémica presenta una alteración vascular propiamente dicha y las lesiones pueden asentar aleatoriamente en cualquier parte de la corteza. (cuadro 6)

En el **complejo SIDA-demencia** el SPECT puede lograr un diagnóstico precoz. Las alteraciones aparecen antes que cualquiera otra alteración en las imágenes morfológicas. El paciente suele comenzar con compromisos en el área cognitiva. Aparecen en el SPECT múltiples hipoflujos focales. (cuadro 6)

En la **depresión** se puede observar hipoperfusión de la corteza prefrontal, de los lóbulos temporales y del cíngulo. (cuadro 7)

---

El uso del SPECT en el síndrome depresivo está indicado en casos de depresiones refractarias al tratamiento psicofarmacológico y en pacientes en los que se ha prolongado demasiado la terapéutica.

Aparecen áreas con compromiso frontal y temporal, pues el SPECT es un método sensible pero con baja especificidad, por lo que con una sola imagen no es posible hacer el diagnóstico.

En depresiones graves prácticamente hay ausencia de flujo frontal.

En los **trastornos por drogadependencia**, con la cocaína se observa más daño en el SPECT. Existe primero una vasodilatación y luego una vasoconstricción, con un aumento de la  $pCO_2$ , la liberación de neuropéptidos tóxicos y, como consecuencia, la hipoperfusión. (cuadro 8)

En nuestro país, en pacientes jóvenes, la mayoría son poliadictos, consumidores de cocaína, marihuana y alcohol. En el SPECT aparecen múltiples focos de hipoperfusión en toda la corteza, con resonancia magnética nuclear absolutamente normal. (cuadro 9)

---

En la población de adictos a la cocaína que hemos estudiado, el 35% de los pacientes consumen cocaína, marihuana y alcohol. En comparación con un grupo control, los adictos (n: 163) aparecen con un franco compromiso, estadísticamente significativo, frontal (dorsal y medial) y de los núcleos basales. (cuadro 10)

El **trastorno obsesivo compulsivo** ha generado mucha controversia en lo que refiere al SPECT, ya que se describen hiperflujos e hipoflujos. Ello depende de en que fase de la enfermedad se realizó el estudio.

Se describe un hiperflujo fundamentalmente en el cíngulo anterior, la corteza órbito-frontal bilateral y los ganglios basales. El hipoflujo aparece en los lóbulos frontales, el caudado derecho y el tálamo derecho.

---

También existen datos controvertidos en la esquizofrenia, ya que -en general- en el primer brote el paciente es tratado y luego se le hace el estudio. En la mayoría de las publicaciones se observa una mezcla de SPECT propio de la esquizofrenia más la respuesta al tratamiento.

Cuando predominan los síntomas positivos, ya sea de pensamiento desordenado o de grandiosidad, se encuentra hiperflujo a nivel frontal y temporal, y si son delirios, alucinaciones o ideación persecutoria, lo que se observan son hipoflujos en lugar de hiperflujos. Son mecanismos de inhibición o de desinhibición de diferentes vías córtico y subcorticales.

Los síntomas negativos, como la ideación estereotipada, cursan con hipoflujo bifrontal, bitemporal o parietal izquierdo.

Es importante tener, entonces, en cuenta una frase del Dr. Henry Wagner:

**“Estamos en la era de poder evaluar la química de la mente no del cerebro.”**

## Bibliografía

1. Sabri O.; Erkwoh R.; Schreckenberger M.; Owega A. y col.: “Correlation of positive symptoms exclusively to hyperperfusion or hypoperfusion of cerebral cortex in never-treated schizophrenics”, *Lancet*; 1997; 349: 1735–1739.
2. Devous M. D.: “Comparison of SPECT applications in neurology and psychiatry”, *J. Clin. Psychiatry*; 1992; 53 (supp 1):13–19.
3. Vasile R. G.; Schwartz R. B.; Garada B.: “Focal cerebral perfusion defects demonstrated by 99mTc-hexamethylpropyleneamine oxime SPECT in elderly depressed patients”, *Psychiatry Res.*; 1996; 67: 59 –70.

4. **Galynker I. I.; Cai J.; Ongseng F. y col.:** "Hypofrontality and negative symptoms in major depressive disorder", *J. Nucl. Med.*; 1998; 39: 608–612.
5. **Holman B. L.; Carvalho P. A.; Mendelson J. y col.:** "Brain perfusion is abnormal in cocaine-dependent polydrug users: a study using technetium-99m-HMPAO and SPECT", *J. Nucl. Med.*; 1991; 32: 1206–1210.
6. **Holman B. L.; Mendelson J.; Garada B. y col.:** "Regional cerebral blood flow improves with treatment in chronic cocaine polydrug users", *J. Nuc. Med.*; 1993; 34: 723–727.
7. **Volkow N. D.; Wang G. J.; Ma Y.; Fowler J. S. y col.:** "Expectation enhances the regional brain metabolic and the reinforcing effects of stimulants in cocaine abusers", *J. Neurosci*; 2003; 23: 11.461-11.468.

# c12.

## Tomografía por emisión de positrones (PET): utilidad en los diagnósticos diferenciales

ROXANA GALENO

La tomografía por emisión de positrones (PET) es un estudio que necesita de la generación de radioactividad para poder funcionar.

El ciclotrón es el que produce la radioactividad que, para este tipo de estudios, tiene que ser generada en el mismo lugar donde se realiza el procedimiento, ya que los radioisótopos marcados tienen una vida media demasiado corta.

Se utiliza la glucosa, que tiene una vida media de 2 horas, y el oxígeno, que tiene una vida media de 2 minutos.

Una vez producida la radioactividad por el ciclotrón, que es lo más costoso de mantener y poner en funcionamiento, en el laboratorio de radioquímica se liga la glucosa marcada con flúor a la molécula de glucosa, para ser inyectada al paciente en una solución endovenosa.

Posteriormente a la inyección de esta solución el paciente permanece 20 minutos en reposo, para introducirlo luego en el escáner donde se realiza el PET. (cuadro 1)

La radioactividad es captada en su totalidad y se reproduce por medios computadorizados para poder realizar las comparaciones correspondientes.

A nivel general se la utiliza para el diagnóstico precoz de tumores y de metástasis, y para los trastornos cardiocirculatorios.

A igual que en el SPECT, por convención las zonas de mayor metabolismo son las rojas y van disminuyendo hacia las zonas amarillas; las de menor metabolismo son las zonas azules. (cuadro 2)

El Instituto Neurociencias y la Escuela de Medicina Nuclear (formada por el gobierno de la provincia de Mendoza, la Universidad de Cuyo y la Comisión Nacional de Energía Atómica), son los encargados del funcionamiento del tomógrafo por emisión de positrones.

---

---

## Esquizofrenia

En un estudio que realizamos se evaluaron 47 pacientes esquizofrénicos con la escala PANSS y con PET. Se incluyeron aquellos pacientes con un *score* menor de 20 en la subescala positiva, es decir, se descartaron para el estudio todos los pacientes que tenían una escala muy alta de síntomas positivos.

Se consideraron los pacientes “moderadamente afectados” (*scores* 25-39 en la escala negativa) y “severamente afectados” (*scores de más de 40* sólo en la subes-

cala negativa). Estos dos grupos se compararon con un grupo control de voluntarios sanos.

La hipótesis de trabajo consistió en considerar que los grupos que estaban moderadamente y severamente afectados tendrían anormalidades similares en las mismas regiones cerebrales, pero con diferencias de grado en su intensidad. Es decir, que a mayor severidad en los síntomas negativos mayor sería el grado de alteración de esas mismas áreas cerebrales.

La edad promedio fue de 36 años en los moderados, de 44 en los severamente afectados y de 35 años en el grupo de control.

La edad de comienzo de la esquizofrenia en los moderadamente afectados fue de 23 años y en los severamente afectados de 19, con 13 y 22 años, respectivamente, de evolución de la enfermedad.

Los resultados evidenciaron que en los pacientes “moderadamente afectados” se encontraba disminuido el funcionamiento en la región frontal inferior, en el área 47 y 11 y en el giro fusiforme del lóbulo temporal. A su vez existía un aumento del metabolismo en el cíngulo posterior. (cuadros 3, 4, 5 y 6)

Existen numerosos estudios que refieren la “hipofrontalidad” que aparece en

---

el PET en pacientes esquizofrénicos, en especial cuando se produce una activación del mismo.

El hipometabolismo del giro fusiforme temporal en los síntomas negativos no está descrito por los autores americanos. Sin embargo, desde hace años Goldar, en nuestro país, reitera la alteración del giro fusiforme en el lóbulo temporal. Estos hallazgos pudieron corroborarse por el método estadístico que evalúa el PET.

---

El cíngulo posterior está conectado a la corteza prefrontal dorso-lateral con el área 46, también de la corteza prefrontal, con el parahipocampo, el presubiculum, el globus pallidus dorso-lateral y con los núcleos talámicos.

Se reconoce que en la esquizofrenia existe una disfunción a nivel frontal estriatal, es decir, en los ganglios de la base. (globo pallidus y núcleo talámico)

Los pacientes “severamente afectados” no presentaron las mismas alteraciones que los “**moderadamente afectados**”. Se observó una disminución de la actividad del giro temporal superior, en el área 38 y en el área 37, y un aumento de la actividad del globus pallidus en la ínsula y en el claustrum, cuando los pacientes estaban con muchos síntomas negativos.

---

Hasta hace muy poco tiempo se consideraba que los ganglios basales tenían una función motora. Actualmente se considera que los diferentes circuitos de los ganglios basales participan de diferentes funciones cognitivas. Es decir, que los ganglios basales necesitan estar indemnes para que se produzca la construcción y el mantenimiento del mapa del espacio extracorporal. La vía límbica es la encargada de regular las conductas con relación a la motivación y a la emoción, que son las que de alguna manera prevalecen en estos pacientes.

Por otro lado, la indemnidad de este circuito tiene que ver con la planificación cognitiva, la construcción de la propia identidad y la posibilidad de testear la realidad en su medida. Es decir, que además del lóbulo frontal estarían involucrados en el juicio crítico los ganglios basales.

Cuando está aumentada la actividad en el claustrum y en la ínsula, se ve que un sector recibe eferencias de la corteza cerebral, del locus coeruleus, que es un área que se ubica debajo de la corteza insular y del lóbulo temporal.

El claustrum es una fina lámina de neuronas que derivan de los neuroblastos de migración. Una de las teorías de la etiopatogenia de la esquizofrenia se relaciona con una alteración del desarrollo de la migración neuronal, y que el claustrum esté severamente afectado en estos pacientes es un dato realmente significativo.

Las áreas cerebrales afectadas en la esquizofrenia difieren según la gravedad de la sintomatología negativa.

La refractariedad de los síntomas negativos es lo que permanece a través de los años e impide una buena calidad de vida a este tipo de pacientes.

Quizás se puedan considerar otros tratamientos alternativos o tratamientos más precoces, que pudieren actuar de manera más directa en los pacientes severos con síntomas negativos, específicamente sobre los ganglios de la base y no tanto sobre la corteza.

## Depresión

En los pacientes depresivos, si bien no existe un patrón general en el PET, existe una disminución del metabolismo frontal y del cíngulo anterior, generalmente bilateral y temporal.

En comparación con un PET normal se observa un hipometabolismo de la región temporal. También existen disminución del metabolismo en las áreas frontales y temporales, y un desbalance en el cíngulo.

## Síndromes demenciales

El PET es de mucha utilidad en el diagnóstico precoz en la enfermedad de Alzheimer. Aquí se puede observar un hipometabolismo en el área tétoro-parietal. Se puede observar la disminución temporal y la disminución del funcionamiento del área parietal, que generalmente es unilateral.

Las alteraciones funcionales se presentan con mayor antelación que las alteraciones estructurales que se evidencian en la resonancia magnética nuclear cerebral. Es útil para diferenciar las pseudodemencias, que generalmente comienzan con un cuadro depresivo con o sin alteraciones cognitivas.

Por ejemplo: un paciente comenzó con síntomas de depresión, luego de un período de hiperactividad en 1997 sin respuesta terapéutica alguna.

Luego de 6 meses de evolución, se le realiza un SPECT cerebral y se ve observa un hipoflujo en las áreas frontales y temporales, considerándose entonces un síndrome depresivo refractario.

Más adelante aparecen trastornos cognitivos. En la RMN cerebral efectuada se observa un ensanchamiento de las cisuras y de los surcos subaracnoideos y algo de ensanchamiento de los diámetros del sistema ventricular.

Aparecen episodios maníacos con síntomas de euforia, considerándose entonces el diagnóstico de trastorno bipolar. Más adelante, el paciente comienza con otros trastornos cognitivos, como la disminución del pudor, defecaciones ocasionales, no puede realizar ejercicios matemáticos simples que antes realizaba normalmente y comienza a aislarse, con síntomas mayores de depresión.

Se realiza un PET y se observa disminución de la actividad cortical, temporal, parietal, es decir que estaba disminuida la actividad en casi toda la corteza cerebral. Se diagnostica una demencia de comienzo temporal con un patrón tipo Pick fronto-temporal. (cuadros 7, 8 y 9)

---

---



# c13.

## Psicofarmacología basada en la evidencia Consultas al auditorio por el sistema interactivo

Tratamiento de la Agresividad

De la perturbación psíquica a la adaptación: Neurobiología de la Resiliencia

La actualidad genética y de tratamiento de las Enfermedades de Parkinson

Los ciclos hormonales y la depresión en la mujer. Síndrome disfórico premenstrual y depresión perimenopáusica

Tratamientos psicofarmacológicos en la actual vulnerabilidad mental

¿Existe tratamiento para el paciente suicida? De la neurobiología a la clínica

Antipsicóticos: nuevos mecanismos de acción. Agonistas parciales dopaminérgicos, aripiprazole, antagonistas a neurotensina, neuroquinina y otros.

Módulo interactivo de psicofarmacología basada en la evidencia

Neuroanatomía del PTSD y del estrés extremo

Trastorno por Estrés Extremo

Tomografía por emisión de positrones PET, su utilidad en los diagnósticos diferenciales



1) ¿Cuál de los siguientes neurotransmisores están involucrados en la neurobiología de la agresividad?

1. GABA
  2. Serotonina
  3. Dopamina
  4. Todos los anteriores
  5. Ninguno de los anteriores
- 

2) ¿Cuál de los siguientes es un trastorno del control de los impulsos?

1. Juego Patológico
  2. Cleptomanía
  3. Tricotilomanía
  4. Todos los anteriores
  5. Ninguno de los anteriores
- 

3) ¿Cuál de los siguientes psicofármacos se utiliza en el tratamiento de la agresividad?

1. Antipsicóticos Atípicos
  2. Anticonvulsivantes
  3. Antidepresivos
  4. Todos los anteriores
  5. Ninguno de los anteriores
- 

4) En el tratamiento de la agresividad, se intenta:

1. Incrementar la Serotonina
  2. Disminuir la Serotonina
  3. Incrementar el Glutamato
  4. Todas las anteriores
  5. Ninguno de las anteriores
- 

5) ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es la correcta?

1. El Neuropeptido-Y regula procesos neuroquímicos de ansiedad, estrés y depresión.
2. La exposición a eventos estresantes promueve regulación ascendente de Neuropeptido-Y.
3. El Litio es una herramienta farmacológica útil para modificar el Neuropeptido-Y.
4. 1 y 2 son correctas.
5. Todas son correctas.

**6) ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es la correcta?**

1. El sujeto resiliente posee mayor facilidad para la extinción del recuerdo traumático.
  2. La galanina reduce el almacenamiento de memoria traumática en el PTSD.
  3. La inhibición de testosterona es observada en el estrés agudo.
  4. El litio y el valproato promueven el decrecimiento del ligando de receptores a Glutamato (NMDA ó n-metil-d-aspartato) y Aspartato (AMPA ó alfa-hidroxi-metil-propiónico), reduciendo la sobre-expresión de glutamato en el estrés agudo y crónico.
  5. 1 y 4 son correctas.
  6. Todas son correctas.
- 

**7) ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es la correcta?**

1. Los abordajes multi-terapéuticos intervencionistas promueven, estadísticamente, la resiliencia en el paciente con enfermedad oncológica.
  2. Los abordajes menos intervencionistas generan menos estrés en el paciente y de esta forma promueven resiliencia.
- 

**8) ¿Cuál de las formas genéticamente determinadas de la Enfermedad de Parkinson es la más frecuente y en qué grupo etario se manifiesta?**

1. PARK 1, mutación de la alfa-sinucleína, población añosa
  2. PARK 4, mutación de la alfa-sinucleína, población joven
  3. PARK 2, mutación de la parkina, población joven
  4. PARK 7, mutación del gen DJ-1, población joven
- 

**9) ¿Cuál es el mecanismo patogénico sospechado para las mutaciones del gen de la alfa-sinucleína?**

1. Agregación proteica intracitoplasmática, interferencia con los mecanismos de degradación proteica, factores oxidativos, inducción de la cascada apoptótica
2. Muerte celular por necrosis inflamatoria
3. Inducción de alteraciones en el ADN nuclear y mitocondrial
4. Excitotoxicidad

10) **¿En qué radica la relevancia de hallazgos de mutaciones en la alfa-sinucleína y de genes involucrados en los mecanismos de ubiquitinación en relación a la patología de la Enfermedad de Parkinson en general?**

1. Por la elevada frecuencia de formas genéticamente determinadas de la Enfermedad de Parkinson
  2. Por coincidir con el hallazgo de alfa-sinucleína y ubiquitina como componentes fundamentales de los cuerpos de Lewy (cuerpos de inclusión presentes en las neuronas residuales en el cerebro de los pacientes parkinsonianos)
  3. Por confirmar la hipótesis inflamatoria de la muerte neuronal en la Enfermedad de Parkinson
  4. Por su valor predictivo en la población general
- 

11) **¿Cuál es el fundamento de las estrategias de ahorro de levodopa?**

1. El elevado costo de estas medicaciones
  2. La posible existencia de efectos tóxicos por parte de este fármaco
  3. La ineffectividad sintomática de la droga en los estadios precoces de la enfermedad
  4. La prevención de las complicaciones de largo término (fluctuaciones y disquinesias)
- 

12) **¿Cuáles son los fármacos de preferencia en la implementación de las estrategias de ahorro de levodopa?**

1. En ausencia de incapacidad funcional, selegilina; ante la presencia de incapacidad funcional, agonistas dopaminérgicos
  2. Anticolinérgicos
  3. Inhibidores de la COMT
  4. Vitamina E
- 

13) **¿Qué estrategia terapéutica resulta de utilidad para el alivio de las disquinesias inducidas por levodopa?**

1. Uso de antagonistas NMDA, amantadina
2. Fraccionamiento de las dosis de levodopa
3. Sustitución parcial de la levodopa por agonistas DA
4. Todas son correctas

**14) De acuerdo a su práctica clínica, la incidencia de la depresión en la mujer...**

1. es similar a la incidencia de depresión en hombres
  2. es levemente mayor a la incidencia de depresión en hombres
  3. es significativamente mayor a la incidencia de depresión en hombres.
- 

**15) Los estrógenos modulan...**

1. la neurotransmisión serotoninérgica
  2. la neurotransmisión noradrenérgica
  3. la neurotransmisión colinérgica
  4. todas son correctas
  5. ninguna es correcta
- 

**16) Indique cual de las siguientes afirmaciones es incorrecta**

1. el síndrome de disforia premenstrual no se debe a disregulación hormonal
  2. la irritabilidad es síntoma central del síndrome de disforia premenstrual
  3. mujeres con depresión entran más tardíamente en la menopausia
  4. los síntomas vasomotores de la menopausia se relacionan con el ánimo
- 

**17) ¿Indique cual de las siguientes afirmaciones es correcta**

1. el síndrome de disforia premenstrual responde a hormonoterapia
  2. el síndrome de disforia premenstrual responde a IRSS
  3. la depresión perimenopáusica responde a hormonoterapia
  4. la depresión perimenopáusica responde a antidepresivos
  5. 1 y 2 son correctas
  6. 3 y 4 son correctas
- 

**18) ¿Qué influencia tienen los efectos estresantes vitales, como desencadenantes de la Depresión mayor?**

1. Influyen en la aparición del primer episodio depresivo
2. Influyen en la aparición de los episodios depresivos recurrentes
3. No influyen en la aparición de los episodios depresivos

19) ¿Qué influencia tienen los factores genéticos (historia familiar con trastornos afectivos), como desencadenantes de la aparición de los episodios depresivos?

1. Influyen en la aparición del primer episodio depresivo
  2. Influyen en la aparición de los episodios depresivos recurrentes
  3. Influyen en la aparición de la depresión cuando se combinan con otros factores (eventos estresantes, número de episodios, cargas sociales, etc.)
  4. No influyen en la aparición de los episodios depresivos
- 

20) ¿Cuál considera el agravante clínico de mayor riesgo para la aparición de los eventos cardiovasculares (IC, IAM, etc.)?

1. Aumento del colesterol
  2. Aumento de peso
  3. Aumento de glucemia
  4. Hipertensión
  5. Tabaquismo
  6. Carácter irascible
- 

21) ¿Qué porcentaje de profesionales consideran “efecto terapéutico suficiente” cuando el paciente da por terminado el tratamiento con antidepresivos?

1. 10%
  2. 20%
  3. 30%
  4. 40%
- 

22) Como profesional a cargo en los últimos 10 años, ¿En cuántos intentos de suicidio tuvo que intervenir?

1. Ninguno
2. 1-3
3. 3-5
4. 5-7
5. Más de 7

23) Como profesional a cargo en los últimos 10 años, ¿En cuántos intentos consumados de suicidio tuvo que intervenir?

1. Ninguno
  2. 1-2
  3. 2-3
  4. 3-4
  5. 4-5
  6. Más de 5
- 

24) Señale de acuerdo a las estadísticas que sucedió en los últimos años con la tasa de suicidio en personas jóvenes en los EE.UU.:

1. Disminuyó
  2. Permaneció igual a años anteriores
  3. Aumentó
- 

25) ¿Qué tratamiento ha demostrado mayor evidencia de efectividad para disminuir el riesgo suicida del trastorno esquizoafectivo?

1. Clozapina
  2. Litio
  3. Irss
  4. TEC
- 

26) La única teoría que explica hasta el presente la acción de los antipsicóticos atípicos es la mayor potencia antagonista serotoninérgica en relación al antagonismo dopaminérgico D2

1. Verdadero
  2. Falso
- 

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) Un selectivo antagonista del receptor 5-HT<sub>2A/2C</sub> demostró eficacia en síntomas:

1. positivos
  2. negativos
  3. Depresivos
  4. Cognitivos
  5. Todas son correctas
- 

29) Los estudios clínicos de eficacia con antidepresivos que exigen los entes reguladores internacionales seleccionan pacientes que presenten:

1. depresión leve
  2. depresión crónica
  3. distimia
  4. depresión asociada a enfermedad médica
  5. Todas son correctas
  6. Todas son incorrectas
- 

30) ¿Qué porcentaje de pacientes con ACV (Stroke) presenta depresión en período agudo?

1. 0-10%
  2. 1-20%
  3. 21-40%
  4. 41-60%
  5. Mas de 60%
- 

31) ¿A qué patologías cardiovasculares se asocia más frecuentemente la depresión?

1. Hipertensión
  2. Enfermedad coronaria
  3. Enfermedades cardiológicas congénitas
- 

32) ¿Qué porcentaje de pacientes con cáncer presentan trastornos mentales?

1. 0-10%
2. 11-31%
3. 31-50%
4. Más de 50%

**33) Excluido el cáncer de páncreas que se asocia a un 50% con la depresión, ¿Cuál es a su criterio el que le sigue en frecuencia?**

1. Linfomas
  2. Ginecológicos-mama
  3. Orofaringeos
  4. Colónicos
- 

**34) ¿los pacientes con buena resiliencia necesitan los psicofármacos en forma similar a los no-resilientes?**

1. Verdadero
  2. Falso
- 

**35) Una vez que la corteza cerebral recibe las aferencias sensitivas de carácter traumático produce:**

1. Disminución de la noradrenalina con el consiguiente aumento de cortisol
  2. Disminución de la noradrenalina y del cortisol en el hipocampo
  3. Aumento de la noradrenalina y disminución del cortisol
  4. Aumento de la noradrenalina y del cortisol
- 

**36) El cortisol aumentado ante las situaciones de estrés**

1. Atrofia las dendritas piramidales del complejo nuclear amigdalino
  2. Atrofia las dendritas piramidales CA3 del hipocampo
  3. Atrofia las dendritas piramidales del Giro Dentado
  4. Atrofia las dendritas granulosas del Giro Dentado
- 

**37) En neuroimágenes (Resonancia Magnética)**

1. El estrés produce falta de rotación en el hipocampo mostrándolo oblicuo o vertical
2. El estrés crónico produce achatamiento del hipocampo y horizontalización
3. El estrés agudo produce aumento del tamaño de la amígdala
4. No se ha podido demostrar que el estrés produzca imágenes en las RM

38) ¿Cuál de estos beneficios ofrece la farmacoterapia en el TEPT COMPLEJO?

1. Mejoría de los síntomas de TEPT
  2. Tratamiento de los Trastornos Co-mórbidos
  3. Mejorar la adherencia al tratamiento psicoterapéutico
  4. 1, 2 y 3 son correctas
- 

39) ¿En qué porcentaje de personas con trastornos severos de la alimentación se detectó abuso sexual en la infancia?

1. 15 %
  2. 25%
  3. 40%
  4. 50%
  5. 75 %
- 

40) ¿Cuál es el primer criterio a tener en cuenta en la selección del tratamiento para TEE?

1. Dificultades, efectos colaterales, secuelas.
  2. Duración, costo y disponibilidad de recursos.
  3. Implicancias jurídicas, administrativas y forenses.
  4. Trastornos y procesos asociados
  5. Eficacia esperada
- 

41) Los estudios de Tomografía por Emisión de Positrones evalúan:

1. La estructura y el funcionamiento cerebral
  2. El funcionamiento cerebral a través del metabolismo de la glucosa
  3. Los neurotransmisores cerebrales mediante marcadores
  4. 2 +3 son correctas
- 

42) Las Tomografías por Emisión de Positrones son útiles en la clínica para:

1. Realizar el diagnóstico diferencial entre demencias y seudodemencias.
2. Diferenciar entre los distintos trastornos cognitivos
3. Realizar el diagnóstico diferencial en el primer episodio psicótico
4. Valorar evolución de los trastornos afectivos
5. Todas las anteriores son correctas

43) En los cuadros de Estrés Postraumático las lesiones evaluadas a través de PET se presentan en:

1. Lóbulo frontal y amígdala
2. Circuito fronto-estriato-amigdalino-hipocampal
3. Hipocampo y corteza temporal
4. Ganglios de la base y corteza frontal

1	4	12	1	23	Opión	34	Ambas son cor-
2	4	13	4	24	1	rectas	
3	4	14	3	25	1	35	4
4	1	15	4	26	2	36	2
5	2	16	3	27	4	37	2
6	6	17	5	28	5	38	4
7	1	18	1	29	4	39	5
8	3	19	3	30	4	40	5
9	1	20	Opión	31	1	41	4
10	2	21	2	32	3	42	5
11	4	22	Opión	33	3	43	2

