

Actualizaciones 2003
"Psicofarmacología Psicodinámica IV"

JULIO MOIZESZOWICZ

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

PASEO LA PLAZA, BUENOS AIRES, 2002

Actualizaciones 2003 "Psicofarmacología Psicodinámica IV"

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 © 2002,
por Dr. Julio Moizeszowicz

ISBN 987-43-6307-X

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

IMPRESO EN ARGENTINA

Se imprimieron 4.000 ejemplares en el mes de agosto de 2003.

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

Índice

- 11 **1. Tratamiento de la depresión y ansiedad en la sociedad actual.
¿Hay evidencia de efectividad de psicoterapias, benzodiazepinas,
lrss y Duales solos o combinados?**
Prof. Dr. Julio Moizeszowicz, Dra. Magdalena Tortorella (FundoPsi)
- 37 **2. Antidepresivos y neuroprotección**
Dra. Patricia Frieder (FundoPsi)
- 51 **3. Neurodegeneración en esquizofrenia:
el impacto de la enfermedad el estrés y los fármacos**
*Dr. Álvaro Lista (Psiconeurofarmacólogo, Director del Pharma Research
Group Ltda, Montevideo, Uruguay)*
- 67 **4. PTSD, Trastorno por Estrés Post-traumático:**
 4.1 Correlaciones de los trastornos neurocognitivos y de tomografía por
 emisión de positrones actuales de los veteranos de la guerra de
 Malvinas de 1982.
 *Dra. Roxana Galeno (Instituto de Salud Mental y Escuela de
 Medicina Nuclear, Mendoza)*
 4.2 Aspectos neurobiológicos del PTSD.
 Dr. Sergio Guala, Ma. (FundoPsi)
 4.3 Vigencia en la actualidad social: violencia urbana, terrorismo,
 abuso/maltrato infantil, secuela en veteranos de Malvinas.
 Dra. Silvia Bentolila (FundoPsi)
 4.4 Tratamiento, guías de calidad.
 Dr. Fernando González (FundoPsi)
- 107 **5. Ventajas y desventajas del uso de las benzodiazepinas a largo plazo**
Dr. Guillermo Dorado (FundoPsi)
- 117 **6. Ventajas y desventajas del uso sublingual de las
benzodiazepinas de alta potencia**
*Dr. Alfredo Cia (Coordinador de la sección de trastornos de ansiedad de
la Asociación Psiquiátrica de América Latina)*

- 133 **7. Tratamiento de los antipsicóticos a largo plazo. Ventajas y desventajas de típicos y atípicos en los actuales estudios controlados**
Dr. Marcelo Marmar (FundoPsi)
- 139 **8. Psicofármacos en el embarazo y la lactancia**
Dra. Emilia Suárez (FundoPsi)
- 155 **9. Trastornos de memoria.**
 9.1 Diagnóstico diferencial de los trastornos de la memoria.
 Su tratamiento actual.
Dra. Myriam Monczor (FundoPsi)
 9.2 Una aproximación a la semiología y evaluación de los trastornos de la memoria.
Lic. Ángel Goldfarb (Centro Neurológico del H. Francés)
- 183 **10. Trastornos cardiovasculares y su repercusión ansiosa-depresiva/ Trastornos ansiosos- depresivos y su repercusión cardiovascular.**
Dr. Aldo Barsanti (Docente de Medicina Interna, Instituto de Investigaciones Médicas "A. Lanari")
- 119 **11. Programa interactivo de preguntas y respuestas**
 Porcentajes de respuestas del auditorio
 Respuestas correctas

Coordinadora de la actualización científica 2003: Dra. Patricia Frieder

Cuerpo docente

Julio Moizeszowicz

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

Aldo Barsanti

Médico egresado de la UBA, especializado en Medicina Interna. Fue médico y es docente del Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari".

Silvia Bentolila

Médica Psiquiatra, graduada en la UBA. Es Jefe del Servicio de Salud Mental del Hospital Paroissien de Buenos Aires; Coordinadora de Salud Mental de la Region Sanitaria VII del Ministerio de Salud de la provincia de Buenos Aires; Supervisora de los programas de atención primaria en salud mental; Directora del programa de rehabilitación y reinserción social del paciente crónico; Directora del Curso Superior de Psiquiatría y Psicología Médica del Distrito III del Colegio de Médicos

de la provincia de Buenos Aires; Coordinadora regional del programa de salud del veterano de guerra bonaerense; docente del programa de salud del veterano bonaerense y de Salud Mental en la Facultad de Medicina de la UBA. Es miembro de Apsa. Es docente de FundoPsi

Guillermo Dorado

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

Patricia Diana Frieder

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

Roxana Galeno

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

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 de FundoPsi.

Sergio Guala

Graduado en el Master de Psicobiología (1982). Realizó estudios especializados de neurobiología en el "Instituto de Investigaciones Cooper" (Houston) y en el Departamento de Ciencias Básicas en Drogas y Alcoholismo de la "Clínica Cleveland Foundation" (Ohio), en EE.UU. Desarrolla la tesis doctoral en Psiconeurobiología en la U. de San Luis. Fue Vicepresidente de la Fundación "Lumen Familis". Es asesor científico en la Secretaría del Menor y la Familia, del Poder Judicial de la Na-

ción y en el Equipo de Psiconeurobiología "Alto Riesgo". Es miembro, de la Asociación Argentina de Ciencias del Comportamiento, de la International Union of Psychological Sciences y de Apsa. Es Vicepresidente de la FundoPsi.

Álvaro Lista

Médico Psiquiatra (1983), graduado en Universidad de la República del Uruguay. Realizó su formación en el Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable de Uruguay (1976-1985), en la Pontificia Universidad Católica de Chile (1983-1984); en Synthelabo Research, Centro de la OMS para la formación de neurociencias, París, Francia (1986-1988). Fue investigador y profesor visitante en el, Departamento de Psiquiatría, McGill University, Montreal, Canadá (1988-1991). Obtuvo el premio como investigador, "Ole Rafaelsen Fellowship Award", entregado por el Colegio Internacional de Neuropsicofarmacólogos, Munich, Alemania (1988). Es miembro de la New York Academy of Science; de la International Brain Research Organization; American Association for the Advancement of Science. Fue seleccionado para "Who's Who in Science and Engineering", Estados Unidos (1998-1999). Fue profesor agregado de Farmacología y Terapéutica y Psiconeurofarmacología, de la Facultad de Medicina de Montevideo (1990-1998). Es director, de Pharma Research Group y de Farma Consult (empresa de servicios científicos y asesoría para la industria farmacéutica). Es fundador y director de www.americasalud.com. y de www.colegamedico.com. (portales para el profesional y la industria de la salud).

Marcelo Marmer

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

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.

Emilia Suárez

Médica Psiquiatra graduada en la UBA (1970). Es docente de FundoPsi. Fue do-

cente de Salud Mental (UBA) y coordinadora del equipo de psicofarmacología del Servicio de Psicopatología del Hospital Israelita. Es miembro de Apdeba y de Apsa.

Magdalena Tortorella

Médica Psiquiatra graduada en la UBA (1981). Fue médica en el Servicio de Psicopatología del Hospital Israelita. Es médica del Servicio de Emergencias del Hospital Psiquiátrico “Torcuato de Alvear. Es miembro de Apsa y docente en FundoPsi.

1.

Tratamiento de la depresión y ansiedad en la sociedad actual. ¿Hay evidencia de efectividad de psicoterapias, benzodiazepinas, Irss y duales solos o combinados?

JULIO MOIZESZOWICZ | MAGDALENA TORTORELLA

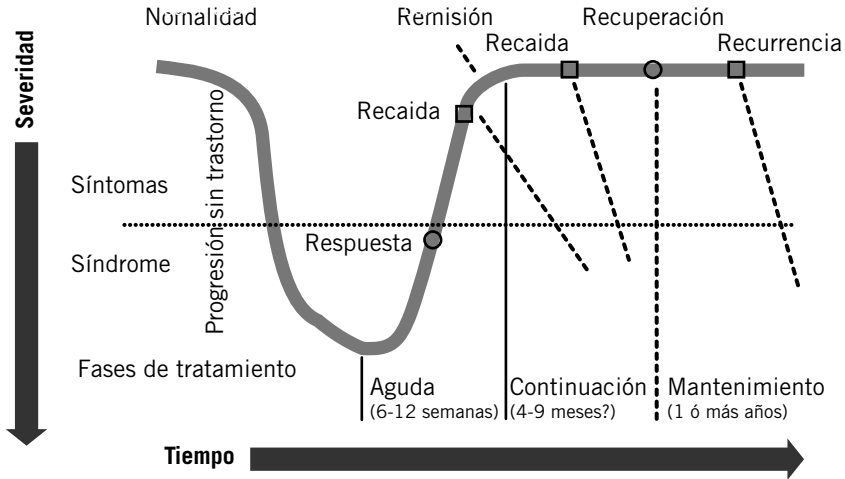
Dada la gran vastedad de información científica, la práctica médica está atravesando un cambio, que se relaciona con la necesidad de usar sólo aquellos datos de utilidad para lograr la mejoría racionalmente adecuada del paciente, que el médico clínico habitualmente trata.

Este tipo de material se lo ha llamado *Medicina Basada en la Evidencia (MBE)*, que es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia científica clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de pacientes individuales.

Por lo tanto sólo se hará referencia, en el tema que se desarrollará a continuación, de aquellos estudios que las diferentes bases de datos lo hayan constatado como con esa metodología de credibilidad (*Cochrane, Medline Evidence Mental Health, etc.*). La depresión y su tratamiento están graficados han sido descriptas desde hace años (*cuadro 1*).

Hasta hace muy poco tiempo atrás el tratamiento de la depresión consistía en obtener una respuesta satisfactoria en un corto plazo (habitualmente 6 semanas).

La popularidad del tratamiento antidepresivo en los tratamientos llevados por los médicos clínicos en las diferentes especialidades certificó este acierto prioritario para el paciente. Sin embargo los psiquiatras observaron que la *recaida* (reaparición del mismo episodio, durante el tratamiento antidepresivo) y la *recurrencia* (aparición de un nuevo episodio, luego de la suspensión del antidepresivo), eran motivo de consulta para una gran mayoría de enfermos con trastornos de depresión y ansiedad. El deterioro mental, que las mismas pueden producir, todavía no es cabalmente demostrable por los estudios de neuroimágenes, pero sí en cam-

Cuadro 1**Fases del tratamiento de la depresión mayor.**

bio por la clínica, que en numerosas oportunidades, los revela a través de las pruebas cognitivas.

El objetivo será, entonces, no ya una disminución de la sintomatología depresiva (evidenciable en las escalas de depresión de Hamilton o de Montgomery Åsberg en un 50% menor que la cifra original de comienzo, sino continuar el tratamiento hasta lograr la remisión (es decir, que el paciente se encuentra asintomático con una puntuación en la escala de depresión de Hamilton menor o igual a 7), o sea que el enfermo se presente como psicosocialmente ocupado-restaurado (*cuadro 2*) (24).

Este principio terapéutico se torna en necesario cuando a la evidencia demuestra que la prevención de la depresión-ansiedad se correlaciona de manera muy directa con los estudios de neurodegeneración cerebral, que se tratarán en forma separada en el presente Curso Intensivo de FundoPsi.

En la primera etapa del tratamiento agudo se mejoran los síntomas. En la segunda, se trata de prevenir la recaída. Este período, que originalmente comenzó con 4-9 meses de tratamiento, en la actualidad, se lo está alargando a 1 ó 2 años. Cabe destacar aquí, la importancia de mantener la dosis útil máxima y no la mínima, como se pensaba años atrás.

La pregunta que aún queda sin contestar, es si esta fase no se debiese fusionar con la tercera etapa, de mantenimiento en el largo plazo, que implica no saber a ciencia cierta su duración. En general esta decisión es tomada, en su gran mayoría por los pacientes que abandonan el tratamiento. Ello se debe a sentirse mejor en general o porque mejoraron de su depresión, pero los efectos secundarios (sobre la sexualidad o el aparato gastrointestinal los hace desistir del mismo).

Los estudios de evidencia de mayor seriedad (A1), que son los de tipo controlado, randomizado, doble ciego, son creíbles por su metodología, sin embargo sólo es posible demostrar sus afirmaciones con docenas o centenas de casos (*cuadro 3*).

Por otro lado están los *meta-análisis*, que son estudios controlados de los resultados de numerosos estudios también controlados realizados en forma independiente por diferentes investigadores, con o sin disponibilidad de los protocolos individuales de cada uno de los casos, se estudian centenares y millares de casos, estos son creíbles no solo por la metodología sino por la masividad de los casos estudiados.

En la actualidad la fidelidad de los estudios se caracterizan porque los investigadores ponen a disposición, de los que estudian el tema, los protocolos individuales de sus pacientes como prueba fidedigna de lo que se afirma, a través de las diferentes bases especializadas sobre el tema vía Internet.

Cuadro 2 **Objetivos de tratamiento de la Depresión Mayor y del Trastorno de Ansiedad Generalizada en el largo plazo**

Respuesta

- Disminución del $\geq 50\%$ de los puntaje iniciales de las escalas de Hamilton (D-A) ó de Montgomery-Åsberg.
- Puntuación CGI (escala de Impresión Clínica Global): 1 ó 2 puntos.

Remisión

- Hamilton (D-A) ≤ 7 .
- Asintomático.
- Paciente psico-socialmente ocupado-restaurado.

Cuadro 3 **Psicofarmacología Basada en la Evidencia Estudios A1. Depresión-Ansiedad**

Estudios controlados

Doble ciego, randomizado, etc.
Se estudian decenas-centenas de casos



Son creíbles por la metodología

Meta-análisis

Estudios controlados de los resultados de numerosos estudios controlados realizados de forma independiente por diferentes investigadores (con/sin disponibilidad de los protocolos individuales de cada uno de los casos) Se estudian centenares-millares de casos



Son creíbles por la metodología y por la masividad de los casos estudiados

El médico administrador se encuentra presionado en los tratamientos que realiza:

- 1) **Por la evidencia médica** evaluada por los investigadores y los institutos de alta *performance* científica, que se convierten en jueces y líderes de opinión;
- 2) **Por los enfermos**, que a través de su dolor psíquico recurren a la información globalizada (medios, Internet, etc.), para dar solución a su padecimiento de la manera más rápida, disminuyendo así la confianza en la transferencia terapéutica;
- 3) **Por la industria farmacéutica**, que trata de que el producto logre su rédito en el menor tiempo posible, ya que ha realizado inversiones millonarias. Su patente caduca a los 20 años de su registro comercial y deben compartir comercialmente sus ganancias, con otros socios no elegidos por problemas políticos de patentes, aún así cuando se pueda controlar, de manera fehaciente, que se trata del mismo fármaco;
- 4) **Por los medios de interés público**, de buena voluntad o de manera intencional representan determinados intereses;
- 5) **Por los abogados y fallos judiciales** que se atribuyen el poder judicativo de evaluar la idoneidad profesional Vs. los riesgos y beneficios de tratamientos farmacológicos.

En un estudio de 430 pacientes con *seguimiento de la depresión mayor durante 15 años*, cuya sintomatología remitió a las 8 semanas en el 88% de los casos, de los cuales el 28% mantuvo la misma durante 5 años, presentaron nuevamente sintomatología depresiva luego de 15 años. En el mes previo, sólo el 23% mantenía el tratamiento antidepressivo en dosis bajas y el 77% no los utilizaba (*cuadro 4*).

El 58% de los que habían conservado su remisión durante 5 años presentó sintomatología de depresión 10 años después (*cuadro 5*) (2).

Los predictores clínicos de recurrencia a los 15 años, en este estudio fueron

- más de 2 episodios de depresión;
- depresión crónica, recurrente, psicótica o suicida;
- mala recuperación inter-episódica;
- condiciones médicas que exacerban la recaída;
- mujeres solas;
- suspensión del tratamiento antidepressivo antes de la remisión.

En otro estudio *sobre recurrencia de la depresión mayor a los nueve años*, se evidenció que era mucho más frecuente la misma, en aquellos pacientes cuyos síntomas persistían en forma subsindromática a las 8 semanas de tratamiento, es decir que el tratamiento que efectuaron fue de una respuesta con mejoría, pero no de una remisión (*cuadro 6*) (26).

En el caso de las distimias tienen una recurrencia sólo del 25%, aquellos pacientes que presentaron una remisión de la sintomatología en el momento agudo. En cambio, aquellos en los cuales tuvieron una buena respuesta terapéutica, pero persistieron algunos síntomas depresivos, luego de la mejoría inicial (depresión subsin-

Cuadro 4**Porcentajes de Recurrencia de la Depresión Mayor luego de 15 años**

(Según Mueller y col.)

Seguimiento:

955 pacientes

430 durante 15 años

Remisión:

88% a las 8 semanas

28% durante 5 años

Recurrencia a los 15 años

- 77% no usaba antidepresivos 1 mes antes de la recurrencia
- 23% usaba antidepresivos en dosis bajas
- 85% de los 430 pacientes
- 58% de los que tuvieron remisión durante 5 años

Cuadro 5**Predictores clínicos de recurrencia, demostrados, luego de 15 años del 1 er. episodio de Depresión Mayor**

(Según Mueller y col.)

- Más de 2 episodios
- Depresión crónica, recurrente, psicótica, suicida
- Mala recuperación interepisódica
- Condiciones médicas que exacerben la recaída
- Mujeres solas (“never married”)
- Suspensión del tratamiento antidepresivo, antes de la remisión

drómica), recurren con la depresión luego de 9 años en un 60%. Si se toman todas las depresiones conjuntamente esta cifra alcanza al 85% (13).

Con respecto a la comorbilidad entre la depresión y la ansiedad, se torna cada vez es más difícil poder separar estas dos entidades: el 58% de los pacientes que a lo largo de la vida presentaron depresión reportan síntomas de ansiedad. A la inversa el 47% de los pacientes que a lo largo de la vida presentaron trastornos de ansiedad generalizada presentan finalmente un síndrome depresivo (*cuadro 7*) (17).

Las estrategias para lograr la remisión son:

- 1) Psicoterapias.
- 2) Dosis de antidepresivos más altas.
- 3) Cambio del antidepresivo, dentro de la misma clase o cambio a otra clase.
- 4) Estrategias de potenciación con fármacos no antidepresivos.
- 5) Combinación de antidepresivos

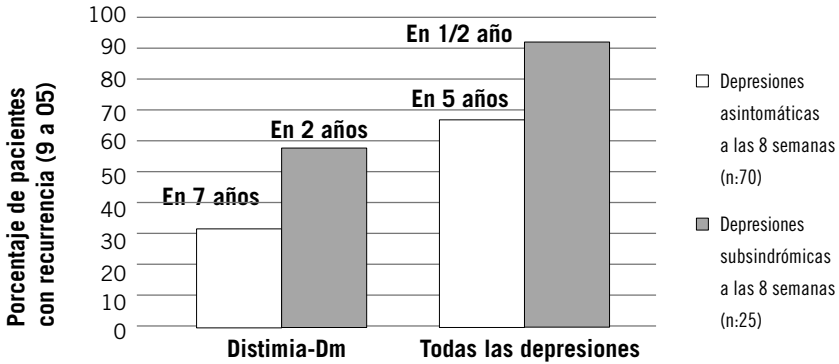
En esta exposición se analizará las evidencias clínicas de los puntos 1 y 3.

Es interesante, antes de analizar las evidencias, determinar en este grupo de profesionales cuál es la tendencia actual de los criterios de medicación (se han toma-

Cuadro 6

Evolución de pacientes con 1er. episodio depresivo con respuesta a remisión, luego de 9 años

(Judd y col.)



do una muestra de 600 respuestas, que han podido procesarse de manera interactiva con el auditorio de este XIII Curso Intensivo).

A la pregunta de: *Sobre la base de los síntomas clínicos descritos por el/la paciente Ud. ha efectuado el diagnóstico "depresión mayor con síntomas de ansiedad manifiestos". Ha resuelto indicar psicoterapia combinada con psicofármacos o psicofármacos en forma aislada. Señale con cuál de las siguientes opciones iniciaría tratamiento:*

1. Benzodiazepinas de alta potencia
2. IRSS a dosis medianas ó altas
3. IRSS + Benzodiazepinas
4. Duales + Benzodiazepinas
5. Antidepresivos Duales.
6. Otros psicofármacos (Tricíclicos, antipsicóticos, beta bloqueantes)

La respuesta se puede observar en el **cuadro 8**.

Los **antidepresivos** que actúan sobre la depresión y ansiedad se los clasifica, de forma arbitraria, por sus mecanismos de acción en *selectivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, IRSS) y no- selectivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina, IRNS) (cuadro 9)*.

Los que han tenido mayor evidencia sobre este tipo de sintomatología son la paroxetina, sertralina, venlafaxina y milnacipran.

Los no selectivos duales como son los inhibidores la monaminoxidasa (IMAO) y los tricíclicos (cloimipramina), han caído en desuso por sus efectos secundarios

Las **psicoterapias sin la administración de psicofármacos** han demostrado evidencias que pueden mejorar la sintomatología de la depresión mayor (25)

La efectividad de la psicoterapia puede en la actualidad documentarse no sólo por la mejoría clínica, sino por cambios que han podido comprobarse mediante los es-

Cuadro 7 Comorbilidad entre Depresión y Trastornos de Ansiedad

(Según Kessler)

Pacientes, a lo largo de la vida, con Depresión Mayor reportaron:



Ansiedad:	58.0%
Fobia social:	27.1%
TAG:	17.2%
Agorafobia:	16.3%
Pánico:	9.9%

Pacientes, a lo largo de la vida con:



TAG:	47.8%
Pánico:	40.8%
Agorafobia:	33.3%
Ansiedad:	29.5%
Fobia social:	29.4%



Reportaron Depresión Mayor

Cuadro 8 Resultados



En base a los síntomas clínicos descritos por el paciente Ud. ha efectuado el diagnóstico de “depresión mayor con síntomas de ansiedad manifiestos”. Ha resuelto indicar psicoterapia combinada con psicofármacos o psicofármacos en forma aislada. Señale con cuál de las siguientes opciones iniciaría tratamiento

1. Benzodiazepinas de alta potencia.
2. IRRS a dosis medianas o altas.
3. IRRS + Benzodiazepinas.
4. Duales + Benzodiazepinas.
5. Antidepresivos duales
6. Otros psicofármacos (tricíclicos, antipsicóticos, beta-bloqueantes)

Cuadro 9 Antidepresivos que actúan sobre la depresión-ansiedad. (clasificación por su mecanismo de acción)

SELECTIVOS
 1) Inhibidores selectivos de la Recaptación de Serotonina (Irrs)
 Paroxetina
 Sertralina
 Fluoxetina
 Fluvoxamina
 Citalopram
 Escitalopram

NO-SELECTIVOS: DUALES
 1) Imao
 2) Tricíclicos: Clomipramina
 3) SNRI : Serotonin Noradrenergic Reuptake Inhibitor: Venlafaxina, Milnacipran, Duloxetina
 4) NaSSA: NoradrenergicSerotonergic Specific Antidepres.: Mirtazapina
 5) SARI:Serotonin AntagonistReuptake Inhibitor: Nefazadone

tudios de la Tomografía por Emisión de Fotones (SPECT) y la Tomografía por Emisión de Positrones (PET). La casuística fue realizada en comparación con una psicoterapia, que se considera de tipo estándar, como es la interpersonal (18).

El primer estudio fue no randomizado (donde el paciente podía elegir el tipo de tratamiento), lo cual constituye un sesgo en los resultados, ya que implica una preferencia de los tratamientos asignados no por el azar. Los puntajes en la escala de Hamilton (de depresión y de ansiedad), disminuyeron con psicoterapia y con el antidepresivo IRSS elegido, que en este caso fue la paroxetina. El concepto de remisión sólo se obtuvo en el grupo al que se le administró el antidepresivo IRSS (*cuadro 10*) (2).

El segundo estudio fue randomizado, con 28 pacientes, durante 6 semanas, donde se evaluaron los cambios del metabolismo cerebral por la SPECT. A igual que en la investigación descrita en primer término las escalas de Hamilton de depresión y de ansiedad revelaron resultados similares. Es decir, la remisión se obtuvo con la administración de un antidepresivo, en este caso de características duales, como es al venlafaxina (*cuadro 11*) (12).

A diferencia de los psiquiatras (que aún debaten las utilidades y diferencias entre psicoterapias y psicofarmacoterapias), los internistas están resueltos a encarar la rehabilitación social de sus pacientes lo más precozmente posible. Los trastornos depresivos/ansiosos/psicosomáticos, abarrotan los consultorios de clínica médica sin que, en muchos casos, ni el médico, ni paciente tengan una clara idea de los conflictos intrapsíquicos que producen su padecimiento.

En un estudio realizado con 415 pacientes, en atención primaria de clínica médica se comparó su reinserción socio-laboral. Se los randomizó en tres grupos comparativos: uno con placebo, otro con "psicoterapias de apoyo limitado" y un tercero con un antidepresivo de tipo IRSS (paroxetina) (*cuadro 12*).

Cuadro 10 Cambios del metabolismo neuronal (PET) en la Depresión Mayor tratada con psicoterapia o con antidepresivos

(Brodie y col.)

Estudio no randomizado, 24pacientes, 12 semanas

	IRSS (Paroxetina) (n = 10)	Psicoterapia interpersonal (n = 14)
Hamilton-Dep.Pre / Post tratamiento	17.8 / 5.8	20.5 / 12.6
Hamilton-Ans.Pre / Post tratamiento	16.0 / 6.4	18.1 / 13.8



REMISION

Cuadro 11

Cambios del metabolismo neuronal (SPECT) en la Depresión Mayor tratada con psicoterapia o con antidepresivos

(Martin y col.)

Estudio randomizado, 28 pacientes, 6 semanas

	Duales (Venlafaxina) (n =15)	Psicoterapia interpersonal (n = 13)
Hamiton-Dep.Pre / Post tratamiento	22.4 - 10.9	22.7 / 16.9
Hamiton-Ans.Pre / Post tratamiento	17.2 - 10.3	19.2 / 14.7

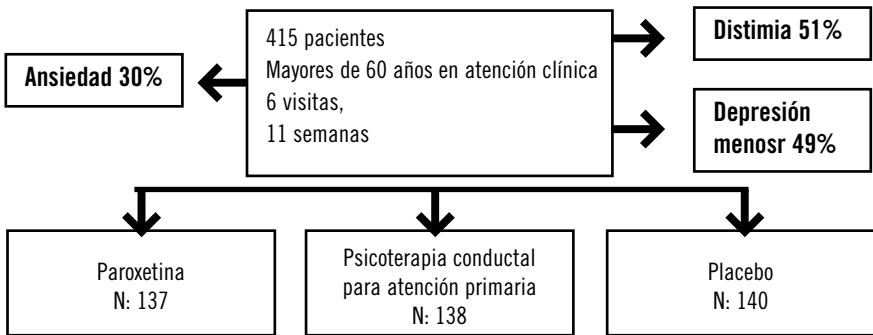


REMISION

Cuadro 12

Depresión menor y distimia en la atención clínica primaria

(Tomado de Willimas y col.)



Se evaluaron pacientes de más de 60 años en atención clínica. Se efectuaron 6 visitas durante 11 semanas. La muestra presentaba trastornos de ansiedad en un 30%, distimia en un 51% y depresión menor en un 49%. Ello significa, que este último grupo era más grave que una distimia, pero no llegaba a calificar para una depresión mayor.

La escala más importante evaluó el mejoramiento del funcionamiento social, siendo que el puntaje más alto significa un mal funcionamiento social: cuatro puntos de diferencia con el score inicial, señalan el mejoramiento socio-laboral de estos grupos.

Se concluye que el grupo al que se le administró el antidepresivo comparado con el grupo placebo, fue el que obtuvo mayor diferencia de los *scores* de la escala, de aquellos que presentaban mayor puntaje, que indicaba su peor funcionamiento social.

Se puede, entonces, inferir con evidencia que se readaptaron mejor el grupo tratado con el IRSS, que los que recibieron psicoterapia o placebo (*cuadro 13*).

Evidentemente la estrategia más adecuada en la actualidad es la combinación de los tratamientos psicoterapéuticos con los psicofarmacológicos, en todo aquellos casos que así lo permitan.

En un estudio randomizado con más de 500 pacientes que presentaban comorbilidad de depresión-ansiedad se pudo tener evidencia de esta combinación terapéutica. En un estudio randomizado de comorbilidad de depresión-ansiedad se pudo constatar que el tratamiento combinado (psicoterapia con antidepresivos) aumenta los índices de remisión.

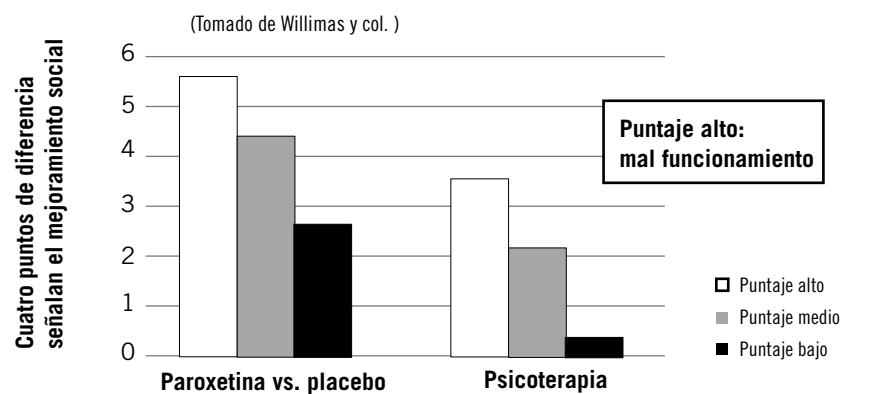
Los pacientes que participaban tenían un puntaje en la escala de depresión de Hamilton de 28 y presentaba en un 32,7% ansiedad previa.

Se observó una remisión (escala Hamilton-D menor a 8 puntos), en el 24% de los pacientes que recibieron sólo psicoterapia (n: 173); en el 22% de los tratados con un antidepresivo de características duales (nefazodone, n: 167) y en el 42% de los tratados con psicoterapia más nefazodone (n: 179), o sea que la mejoría más significativa se evidenció con el tratamiento combinado (*cuadro 14*) (15).

Un meta-análisis en la base de datos *Cochrane*, acerca de los tratamientos de la depresión-ansiedad, en 8.515 pacientes que estuvieron randomizados en los momentos de elección de tratamientos reveló que el 51% estaba constituido por estudios de depresión, 81.4% por estudios realizados con psicofármacos, 18.6% con estudios con psicoterapias. El 25% de estudios fueron realizados en servicios hospitalarios de asistencia primaria. Sólo el 4 % de los estudios tuvieron una duración de 24 semanas (*cuadro 15*).

En otro meta-análisis en la base de datos de *Cochrane* sobre tratamientos de Pánico-Agorafobia en 5.011 se evidenció que la psicoterapia sola no demostró eficacia, en

Cuadro 13 Mejoramiento del funcionamiento social de la distimia en la atención clínica primaria



Cuadro 14 En la comorbilidad depresión-ansiedad el tratamiento combinado (psicoterapia + antidepresivos), aumentan los índices de remisión

(Tomado de Keller y col.)

Historia de ansiedad previa:
32.7%

E. Hamilton-Depresión inicial:
28 puntos

Remisión: 8 puntos en la E. Hamilton-D en 12 semanas de tratamiento

Tipo de tratamiento	Remisión
Psicoterapiasóla (n=173)	24%
Antidepresivo sólo (Nefazodone, n=167)	22%
Psicoterapia +Antidepresivo (n=179)	42%

Cuadro 15 Meta-análisis: Tratamientos Depresión-Ansiedad

(Tomado de Cochrane Collaboration Depression-Anxiety Neurosis Controlled Trials Register Cochrane colloquium.)

Estudios randomizados

8.515 (100%):

- 51%: estudios de depresión
- 81.4%: estudios c/psicofármacos
- 18.6%: estudios c/psicoterapias
- 25%: de estudios en servicios hospitalarios de asistencia primaria

Crítica:

Sólo el 4% de los estudios tuvieron una duración de 24 semanas

comparación con los tratamientos combinados. Los antidepresivos combinados con psicoterapias de exposición fue el tratamiento más eficaz (*cuadro 16*).

En este caso los estudios comparativos son indirectos, cada estudio no tiene su propio control de comparación, por consiguiente la evidencia se basa en la credibilidad de la metodología y en la cantidad de los pacientes.

Si se repite la pregunta efectuada anteriormente, pero tomando sólo la indicación de ansiedad existen algunas diferencias

Sobre la base de los síntomas clínicos descritos por ella paciente Ud. ha efectuado el diagnóstico "depresión mayor con síntomas de ansiedad manifiestos". Ha resuelto indicar psicoterapia combinada con psicofármacos o psicofármacos en forma aislada. Señale con cuál de las siguientes opciones iniciaría tratamiento:

1. Benzodiazepinas de alta potencia
2. IRSS a dosis medianas ó altas

3. IRSS + Benzodiazepinas

4. Duales + Benzodiazepinas

5. Antidepresivos Duales.

6. Otros psicofármacos (Tricíclicos, antipsicóticos, beta bloqueantes)

Desde los estudios de Rosenman y Friedman en 1994, fue siempre difícil establecer los diagnósticos diferenciales para realizar una indicación psicofarmacológica precisa, en los Pacientes que presentan trastornos en el eje II de la personalidad.

La encuesta realizada en 600 profesionales, en su mayoría psiquiatras reveló, que en los 2 últimos años aumentó la precisión diagnóstica, mejorando la respuesta en el diagnóstico de ansiedad generalizada con una precisión 15% mayor que en años anteriores (cuadros 21, 22 y 23).

Sigue predominando el tratamiento con la asociación de benzodiazepinas de alta potencia con antidepresivos de tipo Irss o Duales por. En cambio, el uso de benzodiazepinas de alta potencia en forma aislada revela que sólo son usadas por el 20% de los colegas, ello es indisto ya sea para ansieda general o poara el TAG (cuadro 24).

Ello se debe a que se fue haciendo evidente que la ansiedad se ha convertido en un síntoma de diferentes trastornos. El clásico diagnóstico de personalidad de tipo A, en donde no hay preocupación por los sucesos futuros (el clásico hombre de acción), con excesiva ambición, impaciencia, agresividad se traduce luego en una his-

Cuadro 16

Meta-análisis: Tratamientos de Pánico-Agorafobia

(Tomado de Cochrane Collaboration colloquium)

<p>Tipo de Tratamiento (N = 5.011 pacientes)</p> <p>Benzodiazepinas Antidepresivos Psicoterapias Ps. de exposición Placebo + Ps. de exposición Antidepresivos + Ps. de exposición</p>	<p>Vs.</p>	<p>Tipo de Tratamiento</p> <p>Placebo Atención Lista de espera</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Psicoterapias sólo: no demostraron eficacia, en comparación con los tratamientos combinados • Antidepresivos en combinación con psicoterapias de exposición fue el tratamiento más eficaz 	<p>Crítica:</p> <p>Los estudios comparativos son indirectos; cada estudio no tiene su propio control de comparación.</p>	

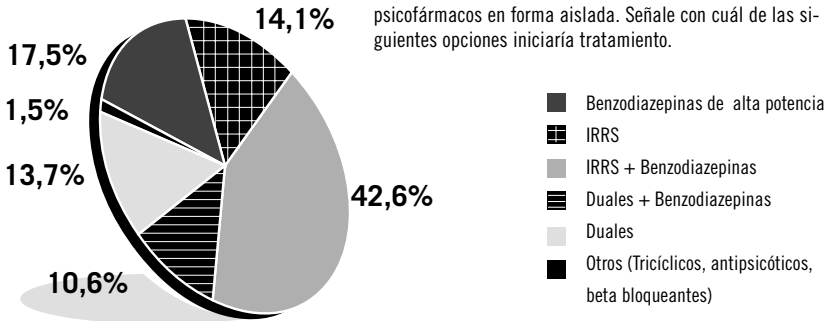
toria de enfermedades mentales y psicosomáticas (trastornos cardiovasculares, coronarios, gastrointestinales, etc.), al no poder representar, desde el punto de vista dinámico, la ansiedad (angustia+síntomas físicos), en su mente, utilizando su cuerpo para expresarla (*cuadro 18*).

En el Trastorno de Ansiedad Generalizada, según el DSM-IV hay **preocupación**. Para la Real Academia Española es prejuicio, escrúpulo, aprensión, alguna cosa que causa inquietud. Esta "preocupación" es excesiva, omnipresente, incontrolada y está acompañada por intranquilidad, irritabilidad, tensión muscular, fatiga y alteraciones del sueño. ¿Puede producir dificultad para concentrarse, que puede causar deterioro significativo? (*cuadro 19*).

También la Real Academia define "**aprensiones**" como temor, escrúpulo, desconfianza, opinión infundada, extraña, reparo, miramiento. Es un estado de ánimo caracterizado por afecto negativo, despertares repetidos (de forma crónica), sentido de incontrolabilidad y atención orientada a las amenazas. Existe una Hay preocupación excesiva por cosas pequeñas (*cuadro 20*).

Cuadro 17 FondoPsi, Curso Psicofarmacología "La Plaza 2002", Buenos Aires, 600 médicos-psiquiatras

En base a los síntomas clínicos descritos por el/la paciente Ud. ha efectuado el diagnóstico de "ansiedad generalizada". Ha resuelto indicar psicoterapia combinada con psicofármacos o psicofármacos en forma aislada. Señale con cuál de las siguientes opciones iniciaría tratamiento.



Cuadro 18 Personalidad de tipo "A"

(Rosenman, Friedman: "A predictive study of coronary heart disease", JAMA, 1964)

- No hay preocupación por los sucesos futuros
- "Hombre de acción": excesiva ambición, agresividad, impaciencia

¿ Historia de enfermedades psicosomáticas: insuficiencia coronaria, trastornos cardiovasculares?

Cuadro 19**Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG)**

(DSM-IV, 1994)

Preocupación

(Real Academia Española: (n.f.) prejuicio, escrúpulo, aprensión, alguna cosa que causa inquietud)

Excesiva, omnipresente, incontrolable, acompañada por:

- intranquilidad
- irritabilidad
- tensión muscular
- fatiga
- alteraciones del sueño

¿Dificultad para concentrarse, que puede causar deterioro significativo?

Cuadro 20**Aprensiones**

(Real Academia Española: (n.f.) Temor, escrúpulo, desconfianza, opinión infundada o extraña, reparo, miramiento (suele usarse en plural))

Estado de ánimo caracterizado por:

- afecto negativo
- despertarse repetidas veces y de forma crónica
- sentido de incontrolabilidad
- atención orientada a las amenazas

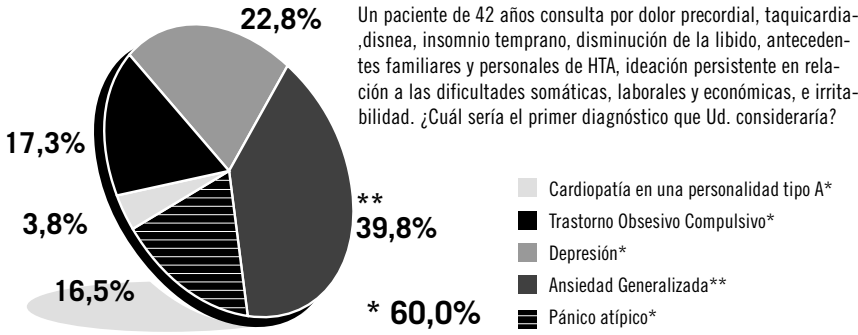
¿Preocupación excesiva por cosas pequeñas?

Esta tendencia del uso de antidepresivos con características ansiolíticas (Irss o duales) sólo o con la asociación de Benzodiazepinas de Alta Potencia (BzAP), para el tratamiento de la ansiedad y/o depresión-ansiedad, expresada por las encuestas descritas más arriba tienen hoy evidencia clínica importante en las diferentes bases de datos de estudios de tipo A1.

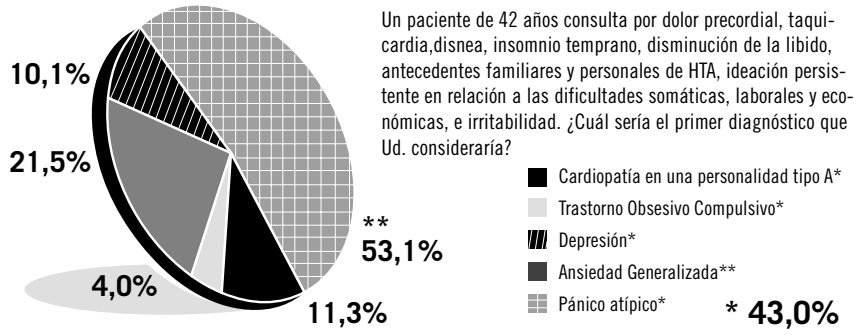
Las evidencias han demostrado que no es recomendable utilizar psicoterapias en forma aislada, sino combinar los Irss o Duales con las BzAP, al principio del tratamiento (*cuadro 25*). En un estudio realizado a través de la bases de datos de Cochrane, se demostró a través de un meta-análisis que la combinación de antidepresivos con benzodiazepinas fue de utilidad, en 976 pacientes durante 8 semanas (*cuadro 26*).

El estudio evaluó los abandonos del tratamiento en general, los debidos a los efectos adversos, como así también la mejoría de la depresión. Cuando se administraron los antidepresivos en forma aislada, los abandonos por efectos adversos fueron del 14% y

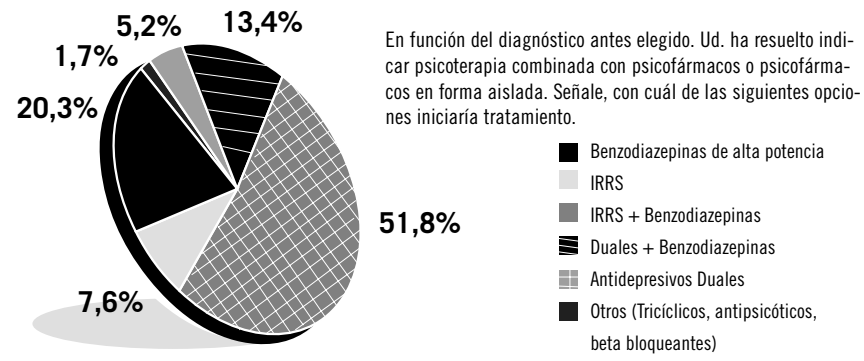
Cuadro 21 FondoPsi, Curso Psicofarmacología "La Plaza 2000", Buenos Aires, 600 médicos



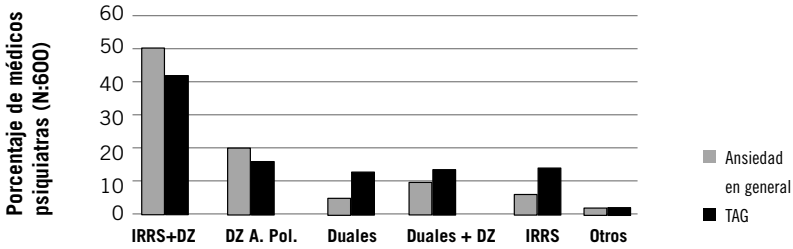
Cuadro 22 FondoPsi, Curso Psicofarmacología "La Plaza 2000", Buenos Aires, 600 médicos



Cuadro 23 FondoPsi, Curso Psicofarmacología "La Plaza 2000", Buenos Aires, 600 médicos



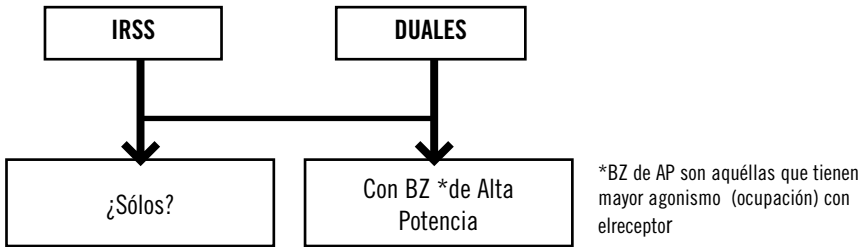
Cuadro 24 Tendencias del tratamiento de la ansiedad en general y en el TAG



...”En función del diagnóstico antes elegido. Ud. ha resuelto indicar psicoterapia combinada con psicofármacos o psicofármacos en forma aislada. Señale, con cuál de las siguientes opciones iniciaría tratamiento...”
 ...”En base a los síntomas clínicos descritos por el/la

paciente Ud. ha efectuado el diagnóstico de “ansiedad generalizada”. Ha resuelto indicar psicoterapia combinada con psicofármacos o psicofármacos en forma aislada. Señale con cuál de las siguientes opciones iniciaría tratamiento...”

Cuadro 25 Tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG)



la mejoría de la depresión del 37%. Cuando se combinaron los diferentes antidepresivos y benzodiazepinas en estudio, el abandono por efectos secundarios descendió al 7% y la mejoría aumentó al 52% (cuadro 26).

Por lo tanto existe evidencia de que la adición de benzodiazepinas a los antidepresivos produce mejores remisiones de la depresión-ansiedad.

Es conocida que en la asociación de Irss con BzAP, descrita por pacientes y médicos, los enfermos prefieren conservar, por largos períodos de tiempo las BzAP, en lugar de los antidepresivos. Esta mejor *compliance*, sobre los efectos adversos de las BZ (esporádicos trastornos mnésicos y somnolencia), frente a al de los antidepresivos de tipo Irss (dificultades sexuales y de "indiferencia emocional"), tienen hoy evidencia a través de algunos estudios clínicos.

Estudios realizados en forma randomizada y doble ciego demostraron, por medio

Cuadro 26

Meta-análisis del Trastorno de Ansiedad Generalizada: estudios combinados de antidepresivos con benzodiazepinas

(Furikawa y col...)

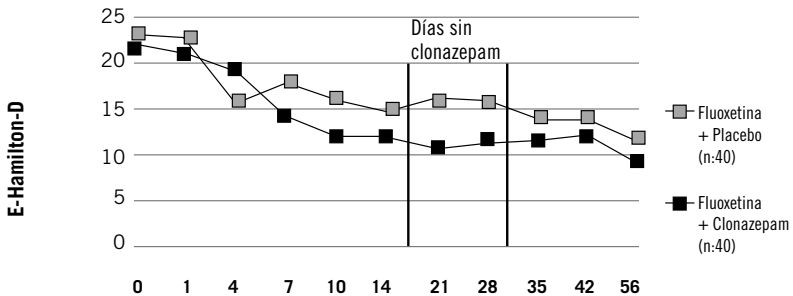
- 976 pacientes
- Sólo AD o combinados
- AD: tricíclicos, fluoxetina, mianserina
- BZ: triazolam, alprazolam, diazepam, clonazepam, hipnóticos
- 8 semanas
- Evaluación: Mejoría de la depresión, abandono de tratamientos

Evaluación de:	AD	AD + BZ
Abandonos del tratamiento	33%	22%
Abandonos por efectos adversos	14%	7%
Mejoría de la depresión (-%50 a la 4 semanas)	37%	52%

Cuadro 27

Tratamiento de la DM: IRSS sólo Vs. combinado con BZ de alta potencia (clonazepam)

(Smith y col...)



de diferentes escalas de evaluación, la eficacia en pacientes depresivos y psicóticos.

La combinación de fluoxetina o sertralina con clonazepam evidenciaron resultados similares a los descritos de la observación clínica con los pacientes (*cuadros 27 y 28*) (10, 31):

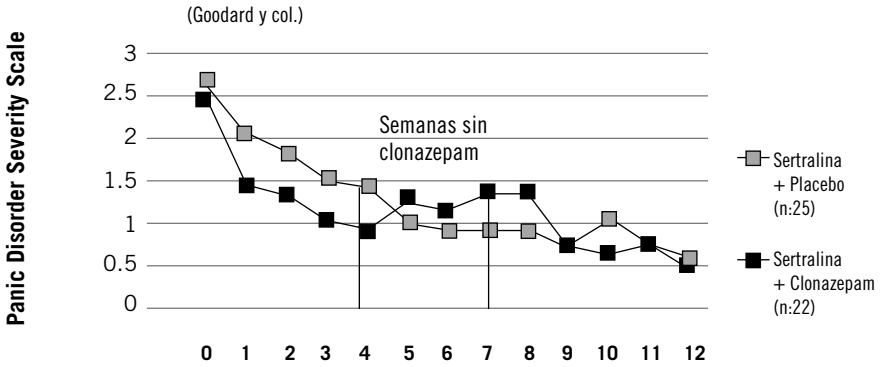
1. La mejoría más rápida y sostenida de la mejoría con esta asociación y
2. La suspensión de la BzAP, agrava los síntomas de depresión ó panico, en las primeras semanas de tratamiento

Como **conclusiones** de la asociación de antidepresivos combinados con BzAP en el tratamiento de la depresión mayor asociada o con la ansiedad con se puede afirmar que la misma:

1. *Previene la aparición de los efectos ansiogénicos de los Irss (disminuye los abandonos del tratamiento);*

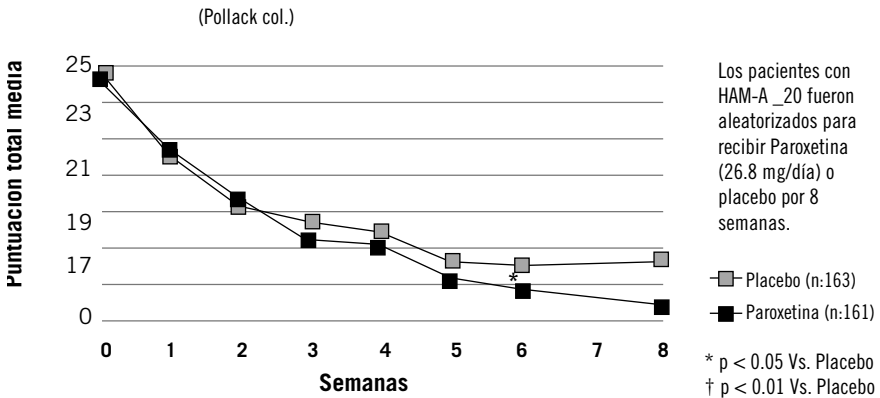
Cuadro 28

Tratamiento del Pánico: IRSS sólo Vs. combinado con BZ de alta potencia (clonazepam)



Cuadro 29

Paroxetina en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada



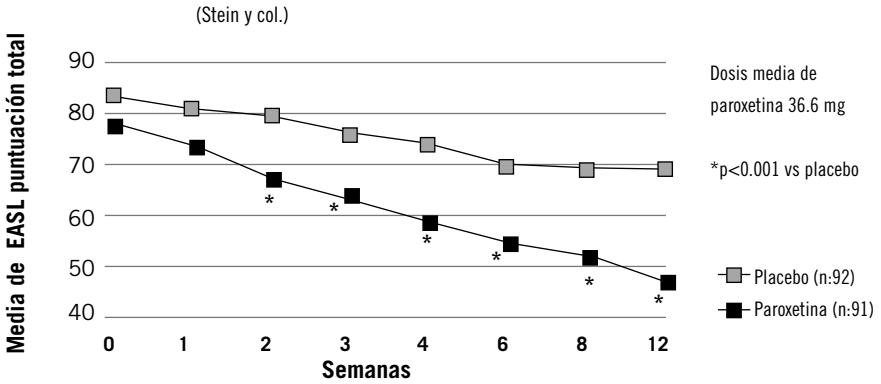
2. Reducen la ansiedad y el insomnio propios de la depresión;
3. Mejoran los niveles del GABA (disminuido en la depresión) y produce bloqueo adrenérgico (clonazepam)
4. Su administración no es aconsejable por plazos prolongados, pero se pueden administrar dejando periodos libres de tratamiento. (El paciente se las suele auto-administrar en forma espontánea y prolongada por sus bajos efectos adversos).

La evidencia ha demostrado que la proxetina es de utilidad en la comorbilidad de la depresión con ansiedad. Las diferencias con el placebo se pueden poner en evidencia de manera significativa luego de 6 semanas de tratamiento en la escala de ansiedad de Hamilton (cuadro 29).

De igual forma en el trastorno de ansiedad social, la paroxetina se diferencia,

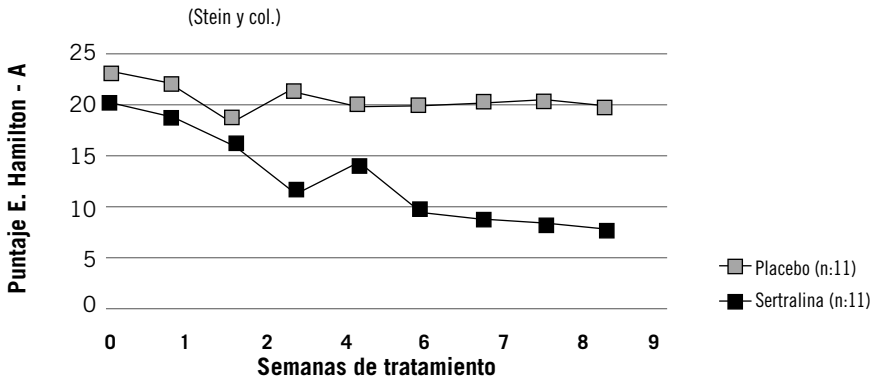
Cuadro 30

Paroxetina en el tratamiento del trastorno de ansiedad social (E. de Leibowitz)



Cuadro 31

Disminución del puntaje de la E. Hamilton-A en niños y adolescentes con TAG, tratados con sertralina en comparación con placebo



disminuyendo los puntajes en la escala de Leibowitz al 50%, después de 4 semanas de tratamiento (*cuadro 30*).

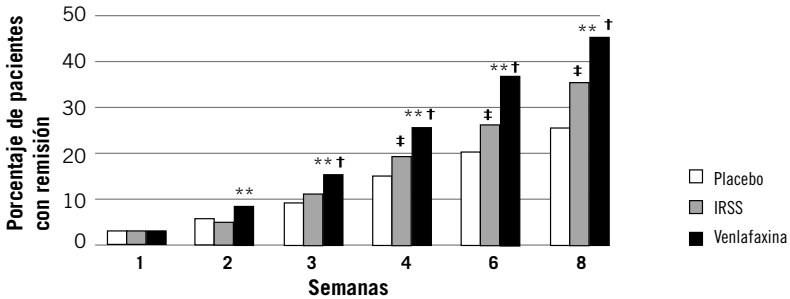
La sertralina también ha demostrado su eficacia en el TAG de niños y adolescentes, comparación con placebo durante ocho semanas. La reducción e la sintomatología se evidencia en la escala de Hamilton (*cuadro 31*).

Los meta-análisis de la venlafaxina (antidepresivo dual) en comparación con diferentes Irss (fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina), evidenciaron una elevada remisión (puntaje menor o igual a siete de la escala Hamilton-D), de los pacientes con Depresión Mayor a los que se les administró venlafaxina en comparación con IRSS (n= 748) y placebo (n= 446) (*cuadro 32*) (33).

De manera similar el índice de respuesta (puntajes de Hamilton al 50% de su va-

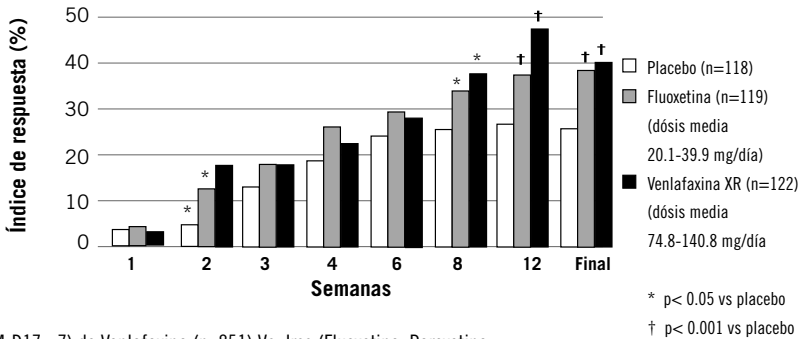
Cuadro 32 Meta-análisis: Porcentajes de remisión

(Thase y col.)



Cuadro 33 Respuesta > 50% en la Hamilton-D de Venlafaxina XR Vs. Fluoxetina en pacientes con depresión comórbida y ansiedad

(Silverstone y col.)



(HAM-D17_7) de Venlafaxina (n: 851) Vs. Irss (Fluoxetina, Paroxetina, Fluvoxamina, n: 748) y Placebo (n:446)

Cuadro 34 Milnacipran: Perfil clínico

- Es ansiolítico (similar a imipramina)
- No es sedativo
- Es un inhibidor presináptico de la recaptación de 5-HT y NA con potencia similar para ambos
- En dosis bajas es más potente para NA que para 5-HT
- Afecta mínimamente la vigilancia, la cognición y la sexualidad

lor inicial) en la escala de Hamilton a las 12 semanas muestra mayores descenso (mejoría global) para la venlafaxina en comparación con fluoxetina y placebo.

Si bien los efectos secundarios, como las náuseas son similares entre fluoxetina y venlafaxina, es con respecto a la presión arterial donde existe un patrón diferente entre depresión mayor y TAG. Es con respecto a la depresión donde está aumentando el riesgo cardiovascular, dado que aquí está en juego factores específicos como son las plaquetas y la serotonina. De allí que es conveniente que el paciente normalice su valores de presión arterial, en el caso que sea hipertenso, por la probabilidad de que dosis superiores a 150 mg/d de venlafaxina puede verse incrementados en los primeros meses de tratamiento. En lo que respecta a la TAG ar los valores de la misma.

El milnacipran es similar un antidepresivo de características similares a la imipramina, es ansiolítico pero no es sedativo. Es un inhibidor presináptico de la recaptación de serotonina y noradrenalina, con potencia similar para ambos, pero en dosis bajas es más potente para noradrenalina que para serotonina además se diferencia de la imipramina por no tener los efectos adversos de ella (sobre la vigilancia, la cognición, anticolinérgicos, sexualidad).

Se puede medir la cognición y la atención temporal en sujetos normales, con el tiempo de fusión crítica. El procedimiento, consiste en que el parato puede colocar dos luces muy parecidas que la retina puede diferenciar, como luces diferentes, hasta que el ojo humano es incapaz de diferenciarlas. En esta prueba no el milnacipran no se diferencia del placebo pero si de la amitriptilina, cuyo valores aparecen francamente descendidos (*cuadro 35*) (12).

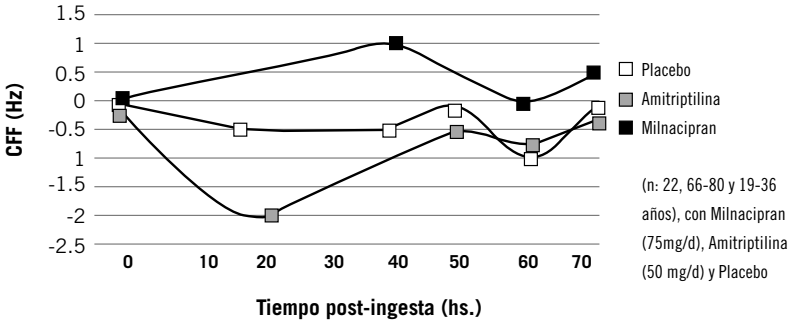
En un estudio que compara la eficacia de milnacipran e imipramina en 219 pacientes geriátricos, de más de 65 años, el milnacipran muestra una eficacia similar. En el ítem "somatización de la ansiedad" existe una diferencia significativa a favor de milnacipran, además de no haberse manifestado efectos adversos sobre el rendimiento psicomotor y la función cognitiva, como aparecen con la imipramina (*cuadro 36*) (34).

En un estudio multicéntrico con 596 pacientes se comparó el milnacipran durante 6 a 12 semanas con dos diferentes IRSS (fluoxetina y fluvoxamina), el milnacipran ha demostrado mejor respuesta y remisión con mejores resultados en las escalas de Hamilton y Montgomery-Åsberg. Respecto a los efectos adversos para los IRSS fueron son náuseas, ansiedad y gastrointestinales y para el milnacipran cefalea y disuria (*cuadro 37*).

Otro estudio que compara los efectos secundarios en 1871 pacientes tratados con milnacipran, 940 con tricíclicos, 344 con IRSS, y 395 con placebo, se observó que el placebo presenta también efectos adversos, los IRSS presentan más náuseas, los tricíclicos mayor sequedad de boca y el milnacipran se distribuye con sus efectos secundarios en forma similar a los pacientes que recibieron placebo, aunque aparece un porcentaje algo mayor de disuria, posiblemente por sus efectos noradrenérgicos iniciales (*cuadro 38*) (32).

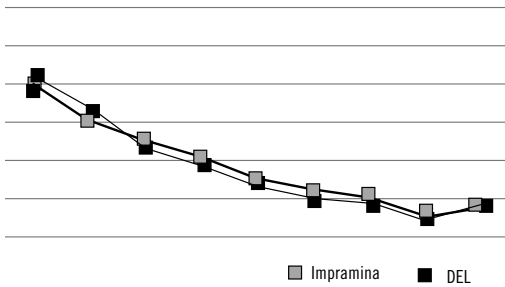
Como conclusiones a la pregunta sobre el tratamiento de la depresión y ansiedad en

Cuadro 35 Milnacipran. Diferencias en la función cognitiva en sujetos normales



Cuadro 36 Eficacia del milnacipran en comparación con imipramina en geriatría

(Tignol y col.)

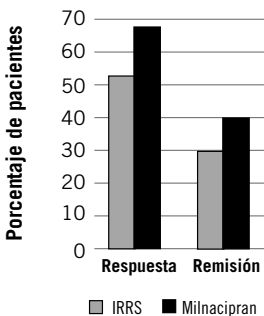


- Eficacia similar
- En el ítem “somatización de la ansiedad”, existe una diferencia significativa a favor de milnacipran (p.= 0,07)
- El milnacipran no presenta efectos sobre el rendimiento psicomotor y la función cognitiva.

(n: 219 pacientes, + 65 años, tratados con ansiolíticos 65%, con anti HPA 19%, con diuréticos 18%)

Cuadro 37 Milnacipran Vs. Irss

(López Ibor y col.)



Estudio multicéntrico

596 pacientes:
 247 Milnacipran (50-100 mg)
 249 Fluoxetina (20 mg) ó
 Fluvoxamina (100mg/d)
 Duración: 6-12 semanas
 E. Hamilton: + 25

Resultados: Eficacia

Milnacipran: mejores resultados que los Irss en las Escalas de Hamilton y Montgomery-Åsberg

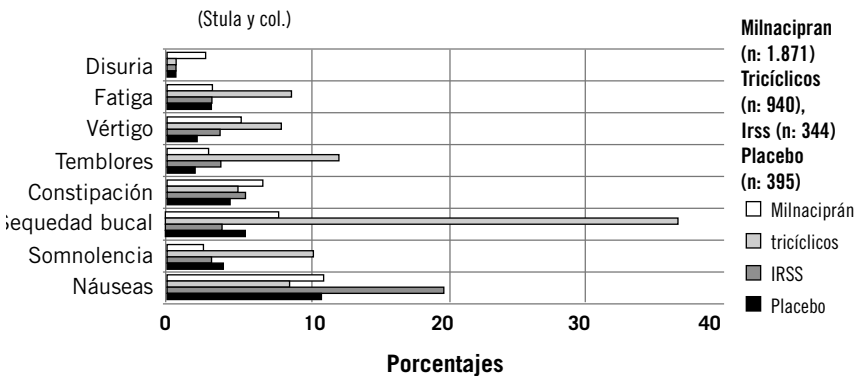
Efectos secundarios

Irss: náuseas, ansiedad, tr. Gastrointestinales
 Milnacipran: cefaleas, sequedad de boca, disuria

la sociedad actual. ¿hay evidencia de efectividad de psicoterapias, benzodiazepinas, Irss y Duales solos o combinados?. Se puede afirmar que:

1. Existen diferencias para el tratamiento de la depresión mayor y de la ansiedad generalizada entre los diferentes antidepresivos para alcanzar la respuesta y para lograr la remisión.
2. Las psicoterapias aisladas no resuelven los síntomas, si se las asocia a psicofármacos antidepresivos y benzodiazepinas mejoran su eficacia.
3. Las benzodiazepinas administradas en forma aislada no son suficientemente útiles para el largo plazo.
4. Los antidepresivos Duales tienen evidencia de presentar mayores índices de remisión en las depresiones severas y en las depresiones en comorbilidad con ansiedad, con posibles efectos fármaco-económicos favorables, respecto al funcionamiento social de estos pacientes
5. De los Irss, la paroxetina es eficaz en la depresión ansiosa y en las fobias y la sertralina en el PTSD y en niños y adolescentes
6. Faltan mayor cantidad de estudios comparativos a largo plazo entre Irss y Duales.

Cuadro 38 Comparación de los efectos secundarios del Milnacipran



Cuadro 39 Conclusiones I: Tratamiento de la Depresión Mayor y de la Ansiedad Generalizada

- La Psicoterapias aisladas no resuelven los síntomas. Asociadas a los Psicofármacos mejoran ambas sus eficacias.
- Las BZ sólo sirven para el largo plazo.
- Duales: aparecen como de mayor eficacia para las depresiones severas y en la depresión en comorbilidad con ansiedad, aumentan los índices de remisión
- Vigilancia: Venlafaxina: presión arterial en los que superen los 150 mg/d; Milnacipran: prostatismo; Mirtazapina: aumento de peso, somnolencia
- Irss: Paroxetina: eficaz en depresión ansiosa, fobia Sertralina: eficaz PTSD, en niños
- Vigilancia: efectos sexuales, gastrointestinales, del apetito

Cuadro 40**Conclusiones I: Tratamiento de la Depresión Mayor y de la Ansiedad Generalizada**

Existen diferencias entre los tratamientos con antidepresivos:

- para alcanzar la respuesta
- para lograr la remisión
- faltan mayor cantidad de estudios comparativos (a largo plazo) entre Irss Vs. Duales

Los Duales pueden tener una mayor eficacia con una mejor tolerabilidad a largo plazo, para la depresión y la depresión-ansiedad:

- para lograr y mantener la remisión
- por los posibles efectos farmacoeconómicos favorables, respecto al funcionamiento social de los pacientes

Bibliografía

1. Allgulander, C.; Hackett, D.; Salinas, E.: "Venlafaxine extended release (ER) in the treatment of generalised anxiety disorder", *British J. Psychiatry*, 2001, 179: 15-22.

2. Brody, A. L; Saxena, S; Stoessel, P.: "Regional Brain Metabolic Changes in Patients With Major Depression Treated With Either Paroxetine or Interpersonal Therapy", *Archives Gen Psychiatry*, 2000, 58: 631-640.

3. Cunningham, L. A.: "Once-daily venlafaxine extended release (XR) and venlafaxine immediate release (IR) in outpatients with major depression", *Ann Clin Psychiatry*, 1997, 9: 157-164.

4. Endo, S. y col.: "Clinical evaluation of Milnacipran, a new antidepressant for depression and depressive state. Phase III clinical trial with mianserin hydrochloride as a control drug", *Rinsho Hyoka* 23: 39-64, 1995.

5. Entsuah, R; Huang, H; Thase, M. E.: "Response and Remission Rates in Defferent Subpopulations With Major Depressive Disorder Administered Venlafaxine, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors or Placebo", *J. Clinical Psychiatry*, 2000, 62: 869-877.

6. Ereshefsky, L.: "Drug interactions of antidepressants", *Psychiatric Annals*, 1996, 26: 342-350.

7. Ferrier, I. N.: "Treatment of major depression: Is improvement enough?", *J Clinical Psychiatry*, 1999, 60: (Suppl 6): 10-14.

8. Fredman S. J; Fava M; Kienke A. S.: "Partial Response, Nonresponse, and Relapse With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Major Depression: A Survey of Current "Next-Step" Practices", *J Clinical Psychiatry*, 2000, 61: 403-408.

9. Gelenberg A. J.; Lydiard R. B. y col.: "Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: a 6-month randomized controlled trial", *JAMA*, 2000, 283: 3082-3088.

10. Goddard A. W.; Brouette T.; Almai A.: "Early Coadministration of Clonazepam With Sertraline for Panic Disordered", *Archives G. Psychiatry*, 2001, 58: 681-686.

11. Guelfi, J. D.; Ansseau, M. y col.: "A double-blind comparison of the efficacy and safety of milnacipran, and fluoxetine in depressed inpatients", *Int Clin Psychopharmacol*, 1998, 13: 121-127.

12. Hindmarch I.; Rigney U.; Stanley N; Briley M.: "Pharmacodynamics of milnacipran in young and

elderly volunteers", *British J. Clin. Pharmacology*, 2000, 49: 11-125, 2000.

13. Judd, L. L.; Paulus, M. I.; Schetter, P. J. y col.: "Does incomplete recovery from first lifetime major depressive episode herald a chronic course of illness?" *American J Psychiatry*, 2000, 157: 1501-1504.

14. Kasper, S.; Pletan, Y.; Solles, A; Tourneaux, A.: "Comparative studies with milnacipran and tricyclic antidepressants in the treatment of patients with major depression: a summary of clinical trial results", *Int Clin Psychopharmacology* 11 (suppl 4): 35-39, 1996

15. Keller, M. B; Mc Cullough, J. P.; Klein, D. N.: "A Comparison of Nefazodone, the Cognitive Behavioral-Analysis System of Psychotherapy, and Their Combination for the Treatment of Chronic Depression", *New England Journal of Medicine*, 2000, 342: 1462-1469.

16. Kennedy, S. H.; Eisfeld, B. S.; Dickens, S. E. y col.: "Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with moclobemide, paroxetine, sertraline, and venlafaxine", *J Clinical Psychiatry*, 2000, 61: 276-281.

17. Kessler R. C.: "Comorbidity of depression and anxiety disorders", en Montgomery S. A y den Boer J. A., SSRIs in Depression and Anxiety, John Wiley & Sons, New York, 2001.

18. Klerman G. L.; Weissman M. M.; Rousanville B. J; Chevron E. S.: "Interpersonal Psychotherapy of Depression", Basic Books Inc, 1984.

19. Kunz N. ; Entsuah R. ; Lei D. y col.: "Venlafaxine XR is superior to placebo in relapse prevention for patients with major depressive disorder", Poster Presentation: 1 st International forum on Mood and Anxiety Disorders. Monte Carlo, Monaco. November-december 2000.

20. Kupfer, D. J.: "Long-term treatment of depression", *Journal Clin Psychiatry*, 1991, 52 (5, suppl): 28-34.

21. Lopez-Ibor J.; Guelfi J.D.; Pletan Y.; Tournoux A.; Prost J. F.: "Milnacipran and selective serotonin reuptake inhibitors in major depression", *International Cl. Psychopharmacology*, 1996, 1: (suppl 4) 41-46.

22. Martin, S. D; Marin E; Rai, S.S.: "Brain Blood Flow Changes in Depressed Patients Treated With Interpersonal Psychotherapy or Venlafaxine Hydrochloride", *Arch Gen Psychiatry*, 2001, 58: 641-648.

23. Moizeszowicz J.; Monczor M.: "Psicofármacos en Geriátrica", Mc Graw Hill Interamericana, Buenos Aires, 2001.

24. Moizeszowicz J.; Frieder P.; Zaratiegui R.: "Antidepressivos", en Moizeszowicz J., *Psicofarmacología Psicosocial IV. Estrategias terapéuticas y psiconeurobiológicas*, Buenos Aires, Editorial Paidós, 1998.

25. Moizeszowicz J.; Moizeszowicz M.: "Psicofarmacología y Territorio Freudiano. Teoría y clínica de un abordaje interdisciplinario", Buenos Aires, Editorial Paidós, 2000.

26. Mueller, T. I; Leon, A. C; Keller, M. B. y col.: "Recurrence After Recovery From Major Depressive Disorder During 15 Years of Observational Follow-Up", *Am J Psychiatry*, 1999, 156: 1000-1006.

27. Reynolds, C. F; Frank, E; Perel, J. M.: "Nortriptyline and Interpersonal Psychotherapy as Maintenance Therapies for Recurrent Major Depressive Disorder", *JAMA*, 1999, 281: 39-45.

28. Rouillon, F.; Warner, B.; Pezous, N. y col.: "Milnacipran recurrence prevention study group. Milnacipran efficacy in the prevention of recurrent depression: a 12 month placebo-controlled study", *Int Clin Psychopharmacol* 2000, 15: 133-140.

- 29. Salomon, D. A; Keller, M. B; Leon, A. C.:** "Recovery From Major Depression", *Arch Gen Psychiatry*, 1997, 54: 1001-1006.
- 30. Sechter D.; Weiller, E.; Pezous, N.; Bisserbe, J. C.:** "Psychomotor retardation as a predictive factor favouring a positive clinical response to milnacipran", (2001, submitted).
- 31. Smith W. T; Londborg P. D; Glaudin, V.:** "Short-Term Augmentation of Fluoxetine With Clonazepam in the Treatment of Depression: A Double-Blind Study", *American J. Psychiatry*, 1998, 155: 1339-1345.
- 32. Stula D.A.:** "Milnacipran, un antidepresivo con selectividad dual para la captación de noradrenalina y serotonina", *Human Psychopharmacology Clin. Exp.*, 2000, 15: 255-260.
- 33. Thase M. E.; Entsuah, A. R.; Rudolph, R. L.:** "Remission rates during whit or selective serotonin reuptake inhibitors", *Britisch J Psychiatry*, 2001, 178:234-241.
- 34. Tignol J.; Pujol-Domenech J.; Chartres J. P. y col.:** "Double blind study of the efficacy and safety of milnacipran and imipramine in elderly patients with mayor depressive epidose", *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1998, 97:157-165.
- 35. Willer J.:** "SSRIs in Depression and Anxiety", *Human Psychopharmacology Clinical and Experimental*, 2000, 15: 255-260.
- 36. Williams J. W.; Barret J.; Oxman T.:** "Treatment of Dysthymia and Minor Depression in Primary Care", *JAMA*, 2000, 284: 1519-1526.
- 37. Yamashita I.; Matsubar R.; Onodera I. Y col.:** "Clinical evaluation of milnacipran hydrochloride (TN-912) on depression and depressive states. Phase III clinical trial with imipramine hydrochloride as a control drug", *Rinsho lyaku*, 1995, 11: 819-842, 1995.

2.

Antidepresivos y neuroprotección

PATRICIA FRIEDER

Introducción

Los estudios de Mc Ewen (1), correlacionan el estrés y sus consecuencias, fundamentalmente a nivel de las neuronas CA3 del hipocampo, y muestran una serie de patologías que tienen en común la atrofia del hipocampo:

- Enfermedad de Cushing
- Enfermedad depresiva recurrente
- Trastorno de estrés post-traumático
- Demencia
- Esquizofrenia

Comprender las bases neurobiológicas de los síntomas mentales, permitirá dilucidar el mecanismo por el cual tanto los tratamientos farmacológicos como los basados en la psico-socioterapia, mejoran y retardan la progresión de las enfermedades.

Neurobiología de la depresión

Durante los últimos 30 años estuvieron vigentes las teorías neuroquímicas. La llamada "hipótesis catecolaminica de los desórdenes afectivos" planteaba que la reducción de los niveles de las monoaminas, fundamentalmente la noradrenalina y la serotonina, eran las responsables de los episodios depresivos. Luego aparecieron datos que contradecían un enfoque tan simplista.

En primer lugar, la inhibición de la recaptación de monoaminas es un fenómeno que se produce en agudo (horas), mientras que los antidepresivos demoran semanas en actuar, por lo que los patrones temporales de la acción terapéutica antidepresiva y de su presunto mecanismo no coinciden (2).

Posteriormente el énfasis pasó de los neurotransmisores a los receptores, y se planteó que debían ocurrir cambios adaptativos en los mismos, para que se produjera el efecto antidepressivo.

Actualmente han aparecido nuevas teorías que vinculan a la depresión con fallas en la neuroplasticidad y supervivencia celular. (3)

Si bien los trastornos depresivos mayores se han conceptualizado tradicionalmente como desórdenes neuroquímicos, estudios recientes han demostrado que en muchos pacientes se observan reducciones regionales en el volumen del sistema nervioso central y en el número de células, tanto neuronas como glia. (cuadro 1)

Correlatos neuroanatómicos en los trastornos afectivos

Una línea de evidencias proviene de los estudios estructurales de neuroimágenes con RMN, que si bien no son tan consistentes como los que se han reportado en la esquizofrenia, demuestran una dilatación de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo, así como una disminución de la materia gris en áreas de la corteza prefrontal orbital y medial, estriado ventral e hipocampo en pacientes con trastornos afectivos en relación a los controles sanos.

Algunos estudios muestran disminución del volumen del hipocampo en los pacientes con depresión recurrente, en relación a controles sanos, especialmente en el hipocampo izquierdo. Esto se correlacionó no con la edad de los pacientes sino con el tiempo que han pasado deprimidos a lo largo de la vida. (4)

Cuadro 1

Neurobiología de la depresión

Teorías neuroquímicas:

Reducción de niveles
De monoaminas: na y 5ht
Sensibilidad del receptor

Disminución regional del
volumen cerebral
Disminución del número
de neuronas y glía

Litio y antidepressivos:

Regulan factores
Involucrados en las
Vías de supervivencia

Celular:

Creb: proteína responsable de la regulación del ampc

Bdnf: factor neurotrófico

Derivado del cerebro

Bcl2: proteína citoprotectora

Map kinasas: proteína kinasa activada por mitógeno



Fisiopatología del TDM:
fallas en la neuroplasticidad y resiliencia celular

Numerosos estudios funcionales con PET, muestran múltiples anomalías en el flujo cerebral regional y en el metabolismo de la glucosa en estructuras límbicas y corteza prefrontal en la depresión mayor. En reposo, en sujetos no medicados, con depresión mayor familiar, se observó un incremento en el flujo cerebral y metabolismo en la amígdala, corteza orbital y tálamo medial y disminución en la corteza prefrontal dorsomedial/dorsal anterolateral y en la corteza cingulada anterior y en la corteza prefrontal subgeniculada, en relación a los controles sanos (*cuadro 2*).

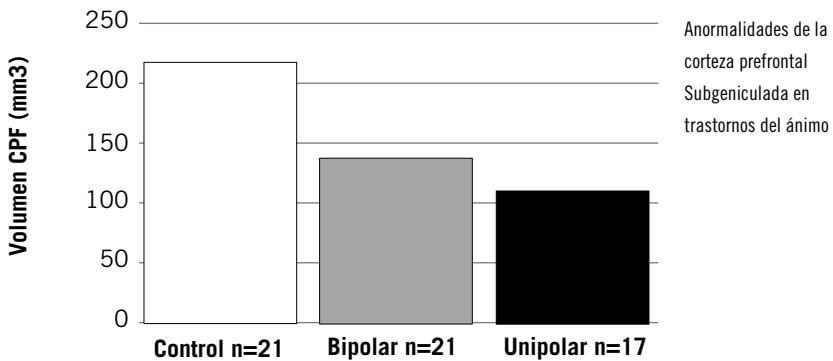
Durante la remisión sintomática algunas de estas anomalías se corrigieron, pero no se normalizaron totalmente.

Los estudios con RMN espectroscópica muestran una disminución del N-acetilaspártato (N-AA), que es un marcador de función y viabilidad neuronal, en hipocampo y corteza prefrontal.

Cuadro 2

Resonancia Magnética Volumétrica: disminución del 39% de la materia gris en CPF subgeniculada en TB y DM familiar

(Nature, 1997,386:824-827)



En forma complementaria, también existen estudios de cerebro *postmortem*, que proveen evidencias directas de estas anomalías: reducción en el volumen de la corteza, número de glías, y tamaño de las neuronas en la corteza prefrontal subgeniculada, corteza orbital, corteza prefrontal dorsal anterolateral y amígdala.

Por el momento se desconoce si estos déficits constituyen anomalías del desarrollo que confieren vulnerabilidad a trastornos afectivos, cambios compensatorios a otros procesos patológicos o la secuela de episodios afectivos recurrentes (*cuadro 3*).

Sin embargo, la marcada reducción de la glia en estas regiones abre numerosos interrogantes, ya que se considera actualmente que la glia cumple un rol fundamental en la regulación de las concentraciones sinápticas de glutamato y en la liberación de factores tróficos que participan en el desarrollo y mantenimiento de las redes sinápticas (*cuadros 4 y 5*).

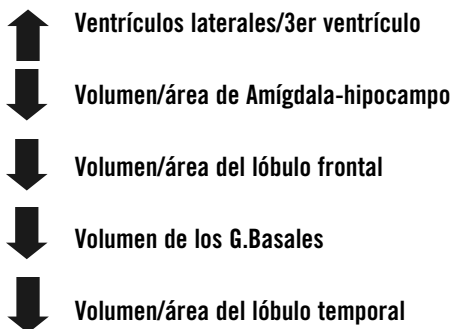
Cuadro 3**Muerte celular y atrofia en los tr. Del ánimo**

Regional del volumen cerebral
Número de neuronas y glia

Anormalidades del desarrollo que confieren vulnerabilidad para episodios afectivos

Cambios compensatorios por otros procesos patogénicos

Secuela de episodios afectivos recurrentes

Cuadro 4**Estudios cerebrales con neuroimágenes (rmn) que sugieren atrofia y pérdida celular en los trastornos del ánimo**

Los datos indican que los trastornos depresivos mayores están asociados con deterioro de la neuroplasticidad y resiliencia celular.

Un número importante de estudios pre-clínicos y clínicos han demostrado que las vías de señalización involucradas en regular la supervivencia y la muerte celular, son los "blancos" en el largo plazo de la acción de los antidepresivos. Actualmente se sabe que los antidepresivos y el litio regulan un número de factores involucrados en las vías de supervivencia celular (3).

La neuroplasticidad involucra tanto a las situaciones generadoras de la estructura y funciones normales, como los cambios que operan en enfermedades afectivas, cognitivas y neurodegenerativas. Estos procesos de neuroplasticidad actúan permanentemente, desde el desarrollo hasta el envejecimiento, regeneran, remodelan, hacen y deshacen las prolongaciones neuríticas y sus espinas, los neurocircuitos de procesamiento, regulan hacia arriba (*up*) o hacia abajo (*down*) los sitios receptores. El sistema nervioso está en un cambio permanente.

Cuadro 5**Morfometría postmortem en tr. del ánimo**

(Tomado de Manji H, N.O. 2001)

**Volumen/Espesor Cortical**

- Volumen de N. Accumbens (izq) Ganglios Basales (bilaterales) en TDM y TB
- Espesor cortical, en C. orbitofrontal rostral en TDM
- Tamaño de la C. parahipocámpica en suicidas
- Volumen de la CPF subgeniculada en TDM y TB familiar

**Neuronas**

- Densidad de neuronas no piramidales en la región CA2 en TB
- Capas específicas de Interneuronas en C. Cíngulo anterior en TB
- Capas específicas de Interneuronas en C. Cíngulo anterior en TDM
- Densidad de neuronas piramidales (capas III,V) en CPFDL en TB
- Densidad y tamaño neuronal en C. orbitofrontal rostral (capas II,III) en TDM

**Glia**

- Densidad y tamaño de glia en CPFDL y C. Orbitofrontal caudal en TDM y TB
- Número de Glia en CPF subgeniculada en TDM familiar (-24%) y en TB (-41%)
- Glia, Densidad glial y relación glia/neurona en amígdala

El riesgo de desarrollar depresión resulta de una compleja interacción entre (*cuadro 6*):

- Susceptibilidad genética
- Exposición ambiental
- Tiempo de exposición
- Cambios en el largo plazo en el eje hipotálamo- pituitario- adrenal (HPA)

Se define la vulnerabilidad como la incapacidad de responder a estímulos dañinos y la resiliencia como la resistencia a estímulos dañinos.

La resiliencia celular consiste en una serie de mecanismos que propenden al crecimiento, maduración y evitación de la muerte celular.

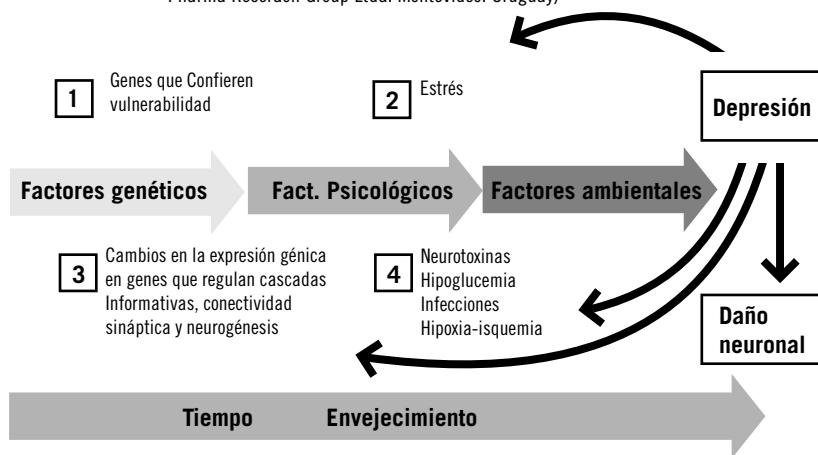
Si bien el trastorno depresivo mayor, indudablemente, tiene bases genéticas, la persistencia de severos estresores se asocian con un mayor riesgo de desarrollar un episodio depresivo en personas susceptibles.

En ratas, el estrés produce atrofia dendrítica y muerte en las neuronas piramidales CA3 del hipocampo. La activación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, juega un rol importante en la mediación de estos efectos, ya que la atrofia neuronal inducida por estrés se previene con adrenalectomía y se produce también con la exposición a niveles altos de glucocorticoides.

Ello se correlaciona con los cambios en el eje HPA que se observan en pacientes con depresión (hipercortisolemia, aumento del CRF, test de supresión a la dexametasona positivo). En los pacientes con enfermedad de Cushing, con adenomas hipofisarios y aumento de cortisol, se observan síntomas depresivos y

Cuadro 6

(Tomado de Dr. Alvaro Lista Varela.
Pharma Reserach Group Ltda. Montevideo. Uruguay)



atrofia del hipocampo, que se corrigen luego del tratamiento quirúrgico. El volumen del hipocampo se incrementa proporcionalmente a la reducción de la concentración de cortisol (3).

El estrés y los glucocorticoides también reducen la resiliencia celular, aumentando la vulnerabilidad del sistema nervioso central a otras toxas, como hipoglucemia, anoxia, virus, excitotoxinas, resultando en daño celular. Se van atrofiando las estructuras neuronales y disminuyendo las arborizaciones del árbol dendrítico y las espinas.

Cuando el estrés se prolonga se produce finalmente la muerte celular, por lo tanto, el estrés recurrente, y los episodios afectivos recurrentes asociados con hipercortisolemia, disminuyen el umbral para la muerte / atrofia celular en respuesta a una variedad de eventos fisiológicos (envejecimiento) y patológicos.

Por ello es necesaria una permanente interrelación entre estímulos excitatorios e inhibitorios, que luego de su procesamiento resultan en neurogénesis y aumento de espinas dendríticas por un lado o muerte celular y podas sinápticas por el otro.

Por un lado se encuentran los factores genéticos y del desarrollo, y hay teorías que postulan que en situaciones intra-útero, con estrés materno, se generan cambios a nivel de los receptores de los glucocorticoides.

Por otro lado, la exposición prolongada a los glucocorticoides por estrés crónico reduce la capacidad de las neuronas para resistir a distintas toxas.

No se conocen los mecanismos precisos por los que los glucocorticoides ejercen su efecto deletéreo sobre el hipocampo, pero estaría involucrado el incremento de la vía glutamatérgica.

El estrés activa la vía del glutamato, aumentando el calcio intraneuronal, que pro-

duce la activación de enzimas calcio-dependientes, con aumento de radicales libres, que desestabilizan las membranas lipídicas, generando atrofia, debilitamiento y muerte neuronal. El calcio también activa la ruta de las caspasas o ruta de la muerte. El cortisol disminuye la actividad del transportador de glucosa y disminuye la capacidad energética de la célula.

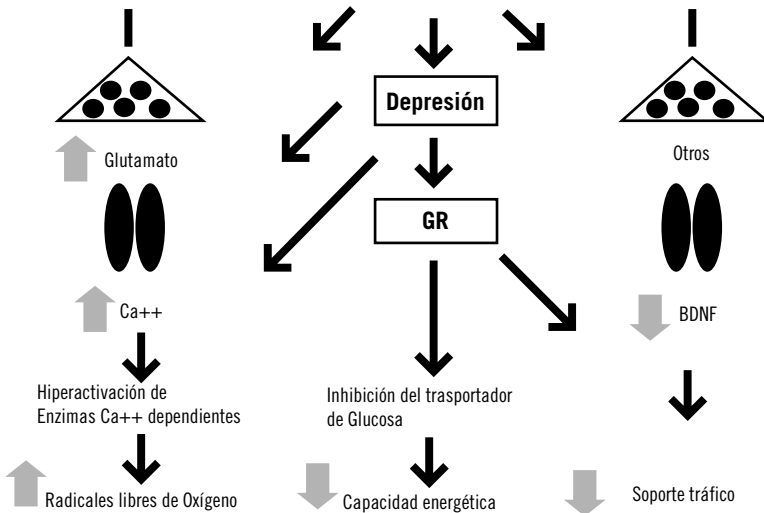
Por otro lado, el estrés también produce disminución del BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), que disminuye el soporte trófico y la vitalidad neuronal (*cuadros 7 y 8*).

Se sabe que el BDNF y otros factores neurotróficos son necesarios para la supervivencia y adecuada función de las neuronas, no sólo porque proveen soporte trófico sino por su rol en la inhibición de las cascadas de la muerte. El BDNF, a través de su receptor TrkB, aumenta la supervivencia celular por 2 vías:

- activación de la vía de la MAP quinasa
- activación de la vía del fosfatidilinositol-3-kinasa (PI-3K) y Akt.

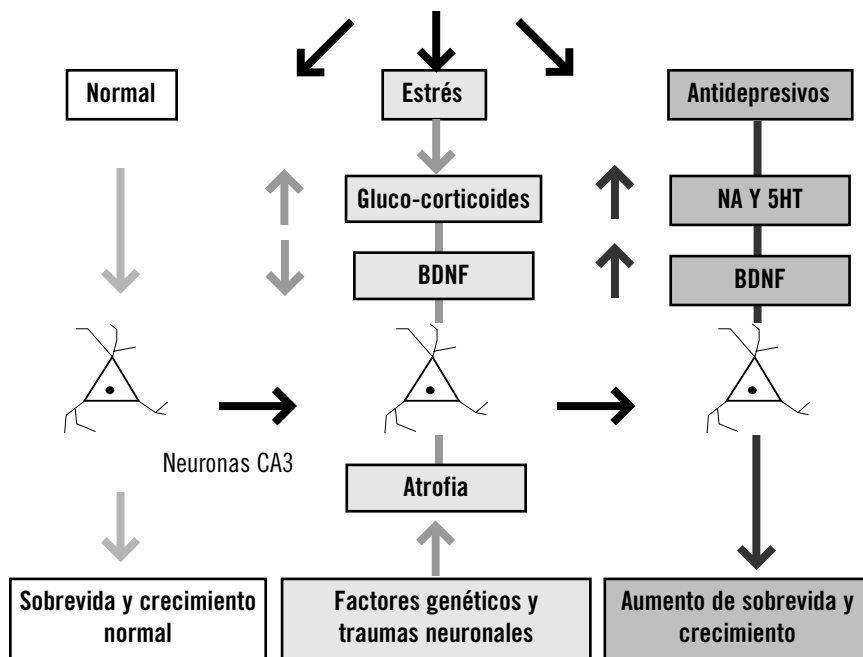
La cascada de las MAP kinasas (*MAPK o Mitogen Activated Protein Kinases*) también se conoce como la vía de Ras/ERK (*Extracellular Regulated Kinasa*). El receptor Trk fosforilado activa a una proteína conocida con el nombre de Grb-2, en presencia de una proteína adaptadora como la Shc. El complejo Shc-Grb-2 puede activar a la familia de proteínas GEF (*GDP/GTP Exchange Factor*), como la SOS y por sucesivas fosforilaciones se activan Ras, Raf, MEK y ERK, que a su vez activa factores de transcripción como c-Myc, que activan a Elk1 y CREB que inducen la síntesis de Bcl-2.

Cuadro 7 Atrofia, peligro y muerte neuronal



Cuadro 8**Modelo de la hipótesis neurotrófica del tratamiento con antidepresivos y trastornos relacionados con el estrés**

(Tomado de Duman 1997)



La vía de la fosfatidil inositol-3-kinasa (PI3K)/Akt. La activación del receptor Trk permite que se active la familia de proteínas de acople conocidas como IRS (Insulin Receptor Substrate), que sirven como nexo entre el receptor fosforilado y la PI3K, que una vez activada actúa sobre la familia de proteínas inhibidoras de la apoptosis IAP (Inhibitor of Apoptosis Protein) y principalmente sobre Akt o protein Kinasa B (PKB). El Akt inhibe los factores proapoptóticos BAD, procaspasa -9 y estimula la síntesis de Bcl-2. También inhibe la GSK-3B (Glucógeno Sintasa Kinasa), que desestabiliza a la B catenina.

Apoptosis

Las neuronas pueden morir por dos mecanismos diferentes: necrosis y apoptosis. Se habla de necrosis o muerte "accidental" por injuria traumática aguda (generalmente por agresiones de naturaleza isquémica, física, química o infecciosa) y se caracteriza por lisis rápida de la membrana celular.

La apoptosis (término que introdujo Wyllie en 1972, utilizando la palabra griega que señala el desprendimiento de los pétalos de una flor), es una muerte por "suicidio", es

un fenómeno de aniquilamiento controlado, efectuado por las células al activar un programa intracelular de muerte predeterminado genéticamente.

La apoptosis depende de los procesos proteolíticos (fragmentación de proteínas) inducidos por enzimas (denominadas proteasas), que desintegran las moléculas proteicas. Este proceso se caracteriza por contracción celular, condensación de la cromatina, fragmentación celular y fagocitosis de los remanentes celulares. Numerosas proteínas participan en este proceso, existiendo un equilibrio entre factores pro y antiapoptóticos. La B-ciclina-2 (Bcl-2) es una importante proteína antiapoptótica y neuroprotectora. La Bcl-2 previene la activación de las caspasas al inhibir la activación de Apaf-1 (factor 1 de activación de la apoptosis). La proteína Apaf-1 posee actividad hidrolítica ATP dependiente y al unirse a las procaspasas (precursor inactivo), las activa, iniciando la cascada proteolítica, que se logra mediante la acción de una caspasa sobre otra. Estas caspasas remueven el inhibidor de la DNA-sa, que una vez activada destruye el ADN (*cuadro 9*). Existen otras proteínas proapoptóticas, como la Bax-1, Bak, Bif y Bad que se unen a Bcl-2, inhibiendo su función, promoviendo de esta manera la muerte celular.

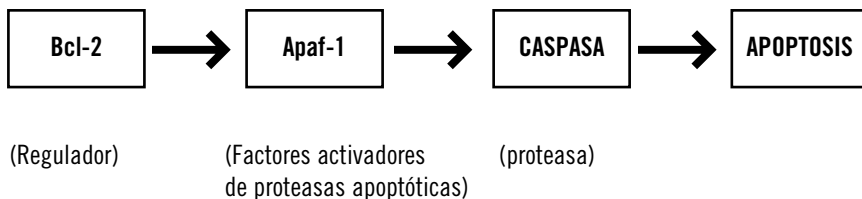
La apoptosis también puede desencadenarse por la presencia del citocromo c, que escapa del interior de las mitocondrias cuando están dañadas. El citocromo c activa a las caspasas. La Bcl-2 se une y estabiliza al citocromo c y a las procaspasas. La Bcl-2 cierra los poros mitocondriales, impidiendo la salida del citocromo c, mientras que la Bad y Bax producen poros, y permiten su liberación.

La Bcl-2 previene la apoptosis celular, incrementa la regeneración neuronal y el crecimiento dendrítico:

- Reduce la liberación de calcio
- Disminuye la liberación mitocondrial del citocromo c (con lo que reduce la neurotoxicidad por especies reactivas del oxígeno (ROS) y la activación de caspasas)
- Secuestra precursores de las caspasas (procaspasas)
- Aumenta la captación mitocondrial del calcio (con lo que disminuye su concentración en el citoplasma).

Recientemente se ha descubierto que los glucocorticoides en el largo plazo, también

Cuadro 9 Esquema simplificado de una de las vías de la apoptosis en mamíferos



inducen la actividad de la BAG-1 (Bcl-2 Associated atanogen), que es una proteína atonogénica (favorecedora de la muerte), que se fija e inhibe la actividad de la Bcl-2.

Neurogénesis en adultos

Se ha podido demostrar que en el cerebro adulto existe neurogénesis en el hipocampo y en el bulbo olfatorio.

Estudios recientes demostraron que la neurogénesis se encuentra disminuida como respuesta al estrés crónico y que esto también está mediado por el aumento de los glucocorticoides. La atrofia del hipocampo observada en los episodios depresivos, la enfermedad de Cushing y el Trastorno por Estrés-Postrumático, podría deberse a la disminución de la neurogénesis. (4)

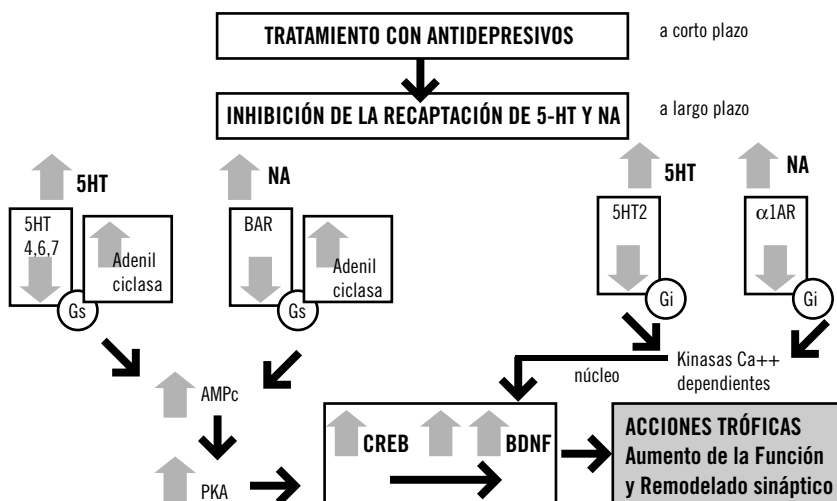
Rol del tratamiento con Antidepresivos en la supervivencia celular

En 1997, Duman (7) demostró que una importante vía implicada en la supervivencia celular y la neuroplasticidad, es la cascada del AMPc-CREB, que se up-regula con el uso crónico de antidepresivos. El tratamiento crónico con antidepresivos aumenta la expresión de CREB y de BDNF y de su receptor TrkB, por lo que tendrían efectos neuroprotectores (*cuadro 10*).

Así, los antidepresivos inducen la regeneración de los axones terminales en la corteza cerebral, incrementan la plasticidad sináptica hipocampal y podrían atenuar la

Cuadro 10

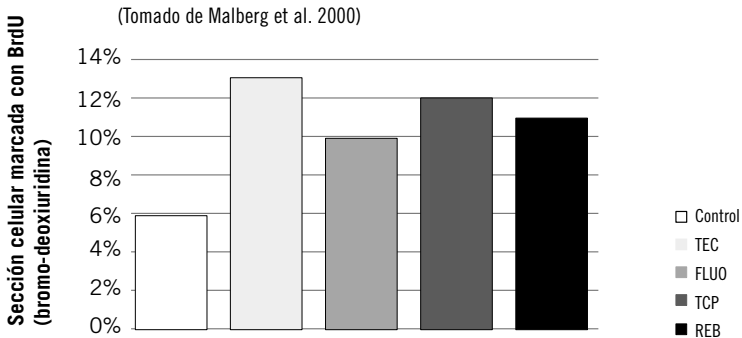
Mecanismo molecular de acción del tratamiento a largo plazo con antidepresivos



atrofia de las neuronas piramidales CA3 hipocampales inducida por el estrés. También se investigó los efectos de los antidepresivos en la neurogénesis hipocampal, demostrándose que incrementaban la proliferación y supervivencia neuronal. Esto podría correlacionarse con los trastornos de la memoria y de funciones neurovegetativas observados en los trastornos depresivos, que mejoran con el tratamiento con antidepresivos (*cuadros 10 y 11*) (6). Además los antidepresivos normalizan los niveles de glucocorticoides con lo que se previene el daño neuronal.

Cuadro 11

Tratamiento con antidepresivos incrementa la neurogénesis en el hipocampo



Efectos neurotróficos y neuroprotectores del litio y el ácido valproico

Estudios recientes demostraron que el litio incrementa los niveles de la proteína Bcl-2 en el cerebro de roedores y en cultivo de neuronas humanas. Además el litio también inhibe la actividad de la glucogeno sintasa quinasa 3B (GSK-3B). De esta manera, el litio en uso crónico, ejerce efectos citoprotectores contra una variedad de injurias, como el glutamato, activación del receptor NMDA, disminución del factor de crecimiento nervioso, radiación, infusión de ácido quinolínico en el estriado, oclusión de la arteria cerebral media. Además el litio incrementa la neurogénesis hipocampal en el cerebro de roedores adultos.

Recientemente se han realizado estudios de resonancia magnética espectroscópica para medir los niveles de N-acetil aspartato (N-AA), un marcador de función y viabilidad neuronal. Se observó que luego del tratamiento con litio durante 4 semanas, los niveles de N-AA se incrementaron. Los estudios de RMN confirmaron que esto se produjo por incremento de la sustancia gris.

El ácido valproico también estaría involucrado en los procesos de supervivencia neuronal, activando la vía de MAPK, y aumentando la síntesis de Bcl-2 e inhibición

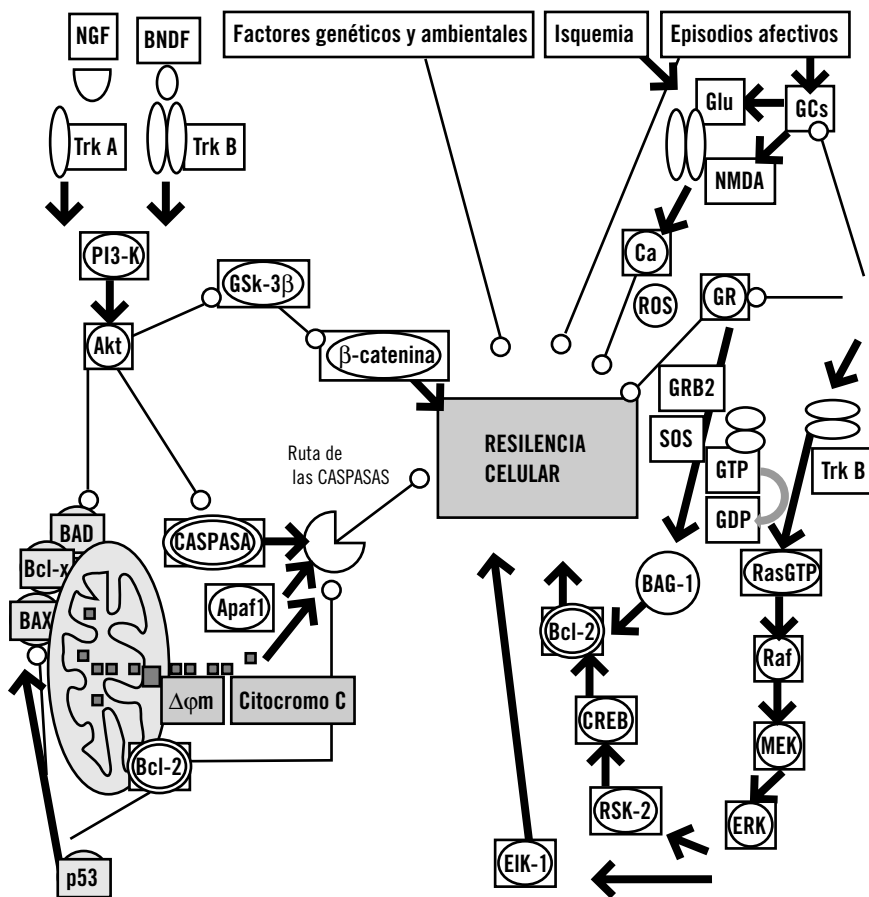
de GSK-3B. La lamotrigina también inhibe la GSK-3B.

A continuación se describen los mecanismos moleculares que favorecen o disminuyen la neuroplasticidad y la resiliencia celular en los trastornos afectivos (*cuadro 12*).

Para resumir, el estrés produce muerte, atrofia, pone en riesgo las neuronas del hipocampo e inhibe la neurogénesis. En pacientes con trastornos del ánimo se observan reducciones volumétricas en la resonancia magnética nuclear y en la tomografía computada y se demostró disminución del número y tamaño de las neuronas y de la glia en los estudios postmortem. Los antidepresivos aumentan el BDNF y la ex-

Cuadro 12 Resiliencia celular

(Tomado de Manji y col., Mol Psychiatry 2000, Nature Medicine 2001, Manji & Duman, Psychopharmacology Bull 2001)





presión de otras neurotrofinas, y del receptor BDNF, aumentan la neurogénesis, y previene la atrofia neuronal producida por estrés. El litio y el ácido valproico tienen una función neuroprotectora a través del aumento de los niveles de Bcl-2, y la disminución de los niveles de GSK 3B. El litio incrementa los niveles de N-AA, evidenciado con el aumento de volumen de la materia gris. El ácido valproico también activa la vía de la ERK/MAPK. Recientemente se demostró que la lamotrigina inhibe la GSK 3 B.

La neurogénesis adulta también es estimulada por el ejercicio, el aprendizaje, y la evitación del estrés. (*cuadros 13 y 14*).





Cuadro 13

Neuroplasticidad y resiliencia celular en la fisiopatología y tratamiento en los trastornos del ánimo

- El estrés produce muerte, atrofia y pone en riesgo las neuronas del hipocampo.
- El estrés inhibe la neurogénesis en el hipocampo
- Reducciones volumétricas en RMN y TC de pacientes con Tr. del ánimo
-  Glia y  tamaño y número de neuronas en regiones cerebrales

Cuadro 14

continuación

- Los **antidepresivos**  BDNF y la expresión de NT-3 y la neurogénesis
- Los **antidepresivos** previenen la atrofia neuronal inducida por el estrés
- **Litio**  notablemente los niveles de Bcl-2,  los niveles de GSK-3B y ejerce efectos neuroprotectores contra diferentes noxas
- **Litio**  niveles de N-acetil aspartato (NAA) y el volumen de materia gris en el cerebro humano

Implicaciones para el desarrollo de nuevos tratamientos

Las evidencias acerca de los daños en la neuroplasticidad y supervivencia celular recientemente demostrados en los trastornos depresivos permitirán el desarrollo de

nuevas estrategias terapéuticas que tengan como "blancos" estas moléculas y cascadas intracelulares.

Actualmente se están investigando:

- Antagonistas del CRH
- Antiglucocorticoides
- Antagonistas del glutamato
- Sustancias que incrementen los factores neurotróficos
- Inhibidores de la GSK 3B
- Sustancias que mejoran la interacción de las cascadas de MAP KINASAS y de Bcl-2
- Inhibidores de fosfodiesterasa, (que destruye el AMPc). El rolipram, es uninhibidor de la PDE4 (fosfodiesterasa 4), que incrementa la proliferación celular en la capa subgranular del hipocampo.

Bibliografía

1. **Mc Ewen, B.:** "The effects of stress on structural and functional plasticity in the hippocampus" en Charney, S.; Nestler, E.; Bunney, B., The Neurobiology of Mental Illness, Oxford University Press, New York, 1999.

2. **Moizesowicz, J.; Frieder, P.; Zaratiegui R.:** "Antidepresivos" en Moizesowicz J., Psicofarmacología Psicodinámica IV. Estrategias terapéuticas y psiconeurobiológicas, Editorial Paidós, Buenos Aires, 1998.

3. **Manji, H.; Drevets, W.; Charney, D.:** "The cellular neurobiology of depression", Nature Med.; 2001; 7: 541-547.

4. **Jacobs, B. L.; Praag, H.; Gage, F.:** "Adult Brain Neurogenesis and psychiatry: A novel theory of depression", Soc Neurosci Abstr 1999; 25: 714-717.

5. **Duman, R. S. y col.:** "A molecular and cellular theory of depression", Archives Gen Psychiatry 1997; 54: 597-606.

"Chronic Antidepressant Treatment increases Neurogenesis in Adult Rat Hippocampus". The Journal of Neuroscience, 2000: 20: 9104-9110.

3.

Neurodegeneración en esquizofrenia: El impacto de la enfermedad, el estrés y los fármacos

ALVARO LISTA

Introducción

En este trabajo se tratará de resumir las evidencias que apunten a mostrar que existen procesos neurodegenerativos asociados a la patología de la esquizofrenia. Recientemente han aparecido datos concluyentes acerca de la neurobiología de la enfermedad.

Desde hace mucho tiempo se reconoce que la esquizofrenia es un trastorno etiológicamente heterogéneo. Múltiples estudios de neuroimágenes e histopatología demuestran alteraciones precisas en el SNC de pacientes esquizofrénicos.

Todos los datos disponibles señalan alteraciones cerebrales compatibles con disrupciones en la neurogénesis temprana, pero actualmente han aparecido evidencias que fortalecen la hipótesis de que hay procesos neurodegenerativos asociados a la patología de la enfermedad. Hay pérdidas de neuronas en zonas específicas del SNC y una disminución de la conectividad sináptica cortical y cortico-subcortical.

Desde el punto de vista de las alteraciones macrocircuitales, hay hechos morfológicos y bioquímicos, recientemente demostrados, fundamentalmente a nivel del sistema glutamatérgico y gabaérgico y también en el sistema dopaminérgico y el serotoninérgico.

Sistema Glutamatérgico

En el sistema glutamatérgico a nivel de las láminas II y IIIa en la corteza cerebral, fundamentalmente la corteza cingular anterior, hay un aumento de la densidad de axones verticales de hasta un 25 al 78%. Debido a la hiperactividad glutamatérgica en estos sectores, hay una disminución en la sensibilidad de los receptores AMPA-

K y metabotrópicos a nivel hipocampal, que es una de las estructuras que recibe la salida glutamatérgica cortical.

Sistema Gabaérgico

El sistema gabaérgico muestra alteraciones aun más severas, con disminuciones tan marcadas que llegan al 85% de actividad gabaérgica en la corteza cingular, láminas II y III, y similar patrón en cortex prefrontal dorsolateral. Hay una disminución muy marcada de la actividad gabaérgica en el hipocampo (CA1 y CA3), con un aumento reactivo a esta caída, de la actividad gabaérgica de RGABA-A en CA3.

Sistema Dopaminérgico

Con respecto al sistema dopaminérgico, hay evidencias que demuestran la disminución de la actividad y del número de sinapsis en la corteza cingular y entorrinal. Sin embargo hay un aumento de terminales, en un 300%, en neuronas gabaérgicas en la capa II en la corteza cingular, mostrando el trastorno de cableado (*mis-wiring*), en el desarrollo de estas estructuras. La dopamina controla estas estructuras tratando de disminuir la hiperactividad glutamatérgica cortical.

Sistema Serotoninérgico

En el sistema serotoninérgico comienzan a aparecer otro tipo de datos muy interesantes, como por ejemplo, la modulación de la actividad glutamatérgica facilitada por los receptores 5HT_{2A}, y de la actividad dopaminérgica facilitada por los receptores 5HT_{1A}, lo que es un efecto fundamentalmente presináptico.

Actualmente, se están comenzando a entender las alteraciones básicas en la neurobiología de la enfermedad, que pasan por las profundas alteraciones del cableado neuronal, en zonas precisas del sistema nervioso. Comparando la corteza cerebral de un sujeto normal y un sujeto esquizofrénico, se observa que las aferencias que vienen del núcleo anterior del tálamo y de la amígdala BL (que son aferencias glutamatérgicas), están muy aumentadas en la esquizofrenia. Hay un aumento de la densidad en algunas estructuras como la corteza cingular, donde puede llegar hasta el 70% de aumento de densidad de axones glutamatérgicos, por lo tanto también hay un aumento de la salida glutamatérgica en estas estructuras, fundamentalmente hacia el hipocampo (*cuadro 1*).

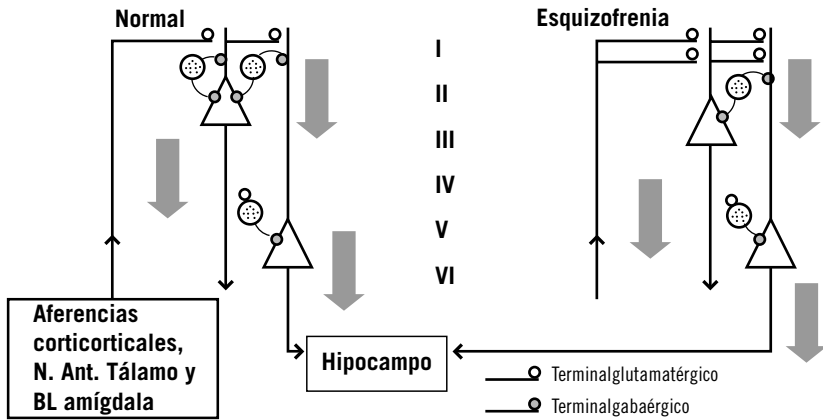
Al mismo tiempo la disminución por desaparición de interneuronas gabaérgicas inhibitorias hace que esta salida glutamatérgica sea aun mayor (*cuadro 2*).

A nivel del hipocampo también las alteraciones son severas, y se observan diferencias entre sujetos normales y pacientes esquizofrénicos, en como se distribuyen la interneuronas gabaérgicas en la administración y control del flujo de información en la salida de ambas estructuras, neuronal y piramidal. En la esquizofrenia hay una pérdida masiva de neuronas gabaérgicas inhibitorias que regulan el proceso de información a este nivel.

En la actualidad se acepta que el aumento de la actividad glutamatérgica también

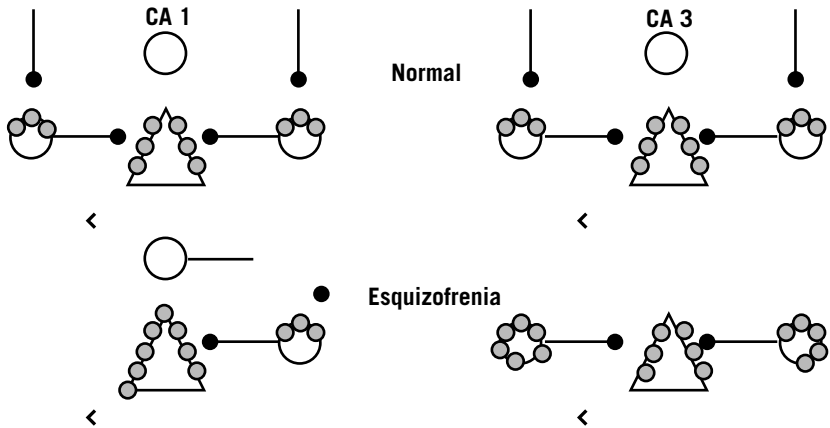
Cuadro 1 Neurobiología de la esquizofrenia. Alteraciones a nivel de macrocircuitos cerebrales

(Benes FM, Brain Res Rev 31:251-269, 2000; Carlsson A et al, Annu Rev Pharmacol Toxicol 41:237-260,2001)



Cuadro 2 Neurobiología de la esquizofrenia. Alteraciones a nivel de microcircuitos cerebrales

(Benes FM, Brain Res Rev 31:251-269, 2000; Carlsson A et al, Annu Rev Pharmacol Toxicol 41:237-260,2001)



se relaciona con una caída de la actividad glutamatérgica subcortical y en el tronco cerebral, mediada por receptores NMDA, y este descenso es lo que hace que se pierdan los tonos inhibitorios, por lo cual se produce un aumento de la salida de esas estructuras subcorticales hacia la corteza cerebral donde hay un aumento de la actividad glutamatérgica.

Existe una profunda alteración en la arquitectura y función del cerebro en sujetos con esquizofrenia, predominando las alteraciones del desarrollo en el sistema nervioso central, pero analizando las evidencias actuales se infiere que existen alteraciones neurodegenerativas en los sujetos con esquizofrenia.

Las evidencias que demuestran la neurodegeneración en la esquizofrenia son:

- Clínicas
- Imagenológicas
- Histopatológicas
- Bioquímicas
- Experimentales

Evidencias Clínicas (indirectas)

Desde el punto de vista clínico, se conocen los siguientes datos:

- a) los déficits cognitivos progresan en la evolución;
- b) hay una disminución marcada del cociente intelectual de estos sujetos a medida que evoluciona la enfermedad;
- c) hay una correlación positiva con la edad y el deterioro cognitivo

Evidencias Imagenológicas (indirectas)

Existe una enorme cantidad de evidencia en la literatura mostrando alteraciones de la estructura cerebral:

- a) la disminución del volumen total cerebral y la materia gris, predominando en la corteza cerebral (témpero-parietal y frontal) y en el hipocampo;
- b) el aumento del sistema ventricular y espacio subaracnoideo como correlato de esta disminución de la masa cerebral.

Hay un importante estudio sobre la pérdida de materia gris a nivel cortical, de Thompson y col. que aporta las evidencias más firmes desde el punto de vista imagenológico, mostrando la neurodegeneración asociada a la enfermedad, realizado en el Centro de Salud Mental de EE.UU. y publicado en septiembre del 2001.

Es un mapeo cerebral tridimensional por RMN de alta resolución en los mismos sujetos durante 5 años, en 12 pacientes esquizofrénicos de comienzo temprano y 12 controles. La edad de los sujetos a principio del estudio, era de 13.9 +/- 0.8 y de 13.5 +/- 0.7 años, respectivamente.

Fueron monitoreados cada 2-3 años con el mismo aparato, exactamente a la misma edad e intervalos en los 2 grupos. Además se usó un grupo control de 10 sujetos de la misma edad y sexo con diagnóstico de otro tipo de psicosis, no esquizofrénicos, pero que estaban recibiendo la misma medicación que el grupo de pacientes esquizofrénicos (como grupo control por el efecto de la medicación).

Hasta los 20 años el cerebro evoluciona en forma estructural, y en las imágenes de los esquizofrénicos se observan grandes focos de pérdida neuronal estadísticamente significativa con respecto a la pérdida de materia gris cortical de los sujetos normales.

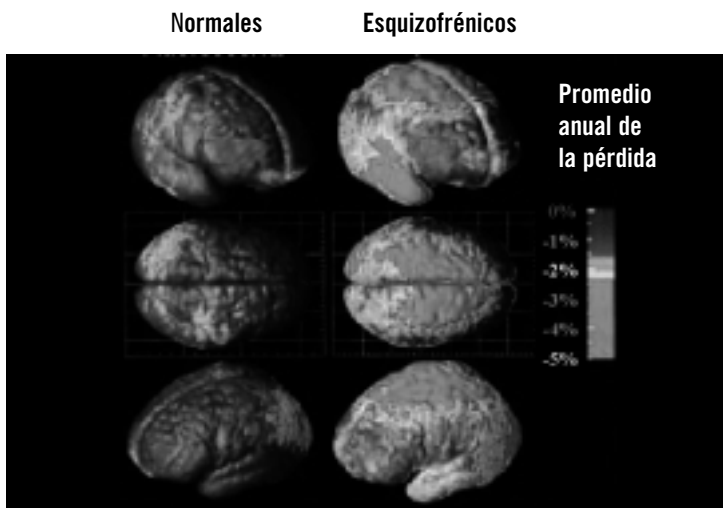
Se puede observar en imágenes de sujetos normales, sujetos esquizofrénicos y la diferencia entre los promedios de los resultados de los estudios de ambos grupos, en qué zonas los sujetos esquizofrénicos están perdiendo neuronas a lo largo de la evolución de su cerebro.

El estudio compara imágenes al comienzo y 5 años después. Se observa una pérdida muy importante de estructura gris, de materia gris, de neuronas, en la corteza cerebral de los sujetos con esquizofrenia (*cuadros 3, 4 y 5*)

En conclusión el estudio demuestra:

1. Una pérdida marcada de materia gris cortical, llegando en algunas áreas a más del 5% anual en pacientes esquizofrénicos;
2. La tasa de pérdida neuronal es mayor en los jóvenes;
3. La corteza parietal y motora sufren una pérdida marcada temprana que puede llegar hasta el 20% de la masa gris cortical; 1
4. Los cambios estructurales progresan luego del comienzo de la psicosis.

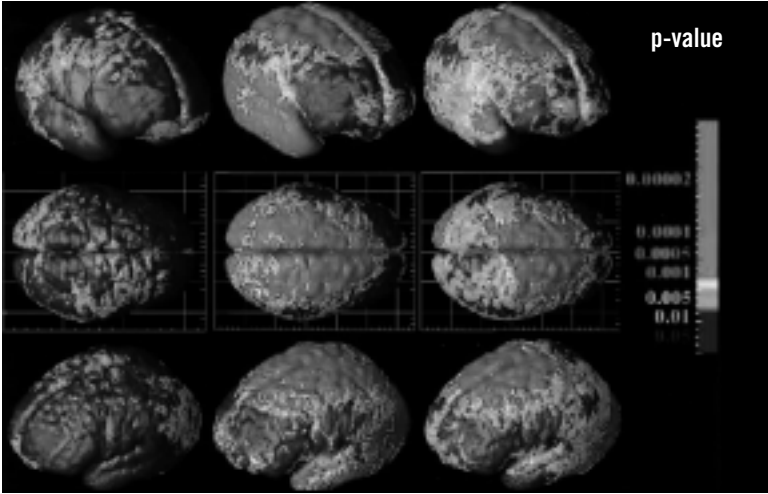
Cuadro 3 Promedio de la pérdida de sustancia gris, en adolescentes normales y esquizofrénicos



Cuadro 4

Promedio de la pérdida de sustancia gris, en adolescentes normales y esquizofrénicos

Normales Esquizofrénicos Diferencia



Cuadro 5

Promedio de la pérdida de sustancia gris, en adolescentes normales y esquizofrénicos



Este estudio muestra la profunda alteración estructural en la organización cerebral en la esquizofrenia y su evolutividad. La pérdida acelerada de materia gris cortical demuestra un aumento de muerte neuronal y "pruning" o podad sináptico, compatible con neurodegeneración por apoptosis. Este trabajo representa la evidencia directa más fuerte de las alteraciones del desarrollo y neurodegenerativas, evolutivas, en el cerebro de pacientes esquizofrénicos.

Evidencias Histopatológicas

Desde el punto de vista histopatológico hay un sinnúmero de estudios en la literatura: los datos más destacados son la reducción del neuropilo, el tamaño y número neuronal (replicados en múltiples estudios), a nivel de la corteza frontal, de la corteza cingular y del hipocampo. La ausencia de gliosis (en la totalidad de los estudios), y otras evidencias de degeneración celular, pueden explicarse por que la muerte neuronal es debida a apoptosis gradual y no a procesos necróticos.

Evidencias bioquímicas

Comienzan a aparecer una gran cantidad de evidencias que apuntan a fenómenos neurodegenerativos. Por ejemplo, la glicoproteína *reelin* puede estar muy disminuida en la corteza cerebral y el cerebelo en más del 70% en sujetos con esquizofrenia. Esta glicoproteína es fundamental para el desarrollo y la sobrevivencia neuronal.

El aumento de la actividad excitotóxica del glutamato ha sido demostrado en zonas como la corteza cerebral y el hipocampo. La disminución de la actividad inhibitoria del GABA es otro hecho muy marcado, incluso hasta el 70% de pérdida de actividad gabaérgica en zonas puntuales de la corteza cerebral.

La disminución de la actividad neurotrófica por caída del BDNF (*Brain Derivate Neurotrophic Factor*), está bien evidenciada fundamentalmente en el hipocampo y la corteza frontal y también la caída de la expresión del gen del R5HT1A, que tiene un efecto neurotrófico en el cerebro adulto.

Existen alteraciones en la composición y metabolismo de los lípidos a nivel de la membrana neuronal, con daño neuronal y aumento del estrés oxidativo y alteraciones en la producción energética por déficit de enzimas mitocondriales en la cadena respiratoria.

Impacto del Estrés

El estrés es un elemento que debe ser tenido, más aún en vista de los cambios imperantes en nuestra sociedad.

Un sujeto con esquizofrenia, sufre el mismo estrés al que están sometidos el resto de las personas, más todo lo que le produce la enfermedad.

El estrés por sí mismo, como vía final común, produce una serie de alteraciones neurológicas que ya son conocidas:

- la caída de neurotrofinas como BDNF;
- la caída en la actividad serotoninérgica en diferentes zonas del cerebro, muy especialmente en el hipocampo. Esta caída de la actividad serotoninérgica se incrementa aún más por mecanismos del estrés no bien entendidos, que producen una disminución en la expresión del gen para receptores 5HT_{1A} en neuronas del hipocampo, típicamente en CA3, que es una zona muy rica en este tipo de receptores.
- se sabe que el BDNF es un factor neurotrófico fundamental para el mantenimiento de la arborización dendrítica y del contacto interneuronal.
- el aumento de la actividad glucocorticoidea evidenciado en cualquier situación de estrés, incrementa la actividad glutamatérgica y el calcio intraneuronal en las neuronas que están siendo bañadas por glucocorticoides y por glutamato.
- la corteza entorrinal es la zona más sensible del sistema nervioso central al estrés y a las alteraciones neurodegenerativas, siendo el sitio donde comienza la enfermedad de Alzheimer u otras enfermedades neurodegenerativas. La corteza entorrinal resume información asociativa que es transmitida por la vía perforante (que es una neurona glutamatérgica) al núcleo geniculado del hipocampo que también es glutamatérgico y por las fibras musgosas se conecta con CA3 y por las colaterales va a CA1, ambas glutamatérgicas. Es uno de los pocos lugares del cerebro donde hay 5 neuronas glutamatérgicas, una a continuación de otra, por lo que los fenómenos de excitotoxicidad son muy frecuentes debido a una hiperactividad desencadenada por estrés, sin olvidar que en la esquizofrenia ya existe un aumento de la actividad descendente glutamatérgica.

El estrés produce además la expresión de receptores GABA α 4 que son menos sensibles al GABA e insensibles a las benzodiazepinas, por lo que el cerebro de un paciente con esquizofrenia está en un *set-point* muy negativo para poder procesar todos los cambios o alteraciones bioquímicas que conducen a los fenómenos neurodegenerativos.

Por lo tanto, el estrés aumenta la psicopatología y favorece las disregulaciones que predisponen efectos psicomotores negativos como el aumento de cortisol, y la caída de la serotonina (con la caída de la actividad psicomotora primaria). Esto lleva al fenómeno llamado *Sensory Overload*, es decir a no poder frenar la entrada de información sensorio-perceptiva en el sistema nervioso central, lo que ya se conoce hace mucho en esquizofrenia, por ejemplo por la inhibición o pérdida de la inhibición pre-pulso de los potenciales evocados auditivos. Este fenómeno está mediado por una caída de la actividad 5HT_{1A}, y también por una alteración o mutación en la mayoría de los sujetos con esquizofrenia en los receptores RN α 7 que regulan la entrada de información, lo que explica porque casi todos los pacientes esquizofrénicos

fuman, porque tratan de darse un input nicotínico exógeno para disminuir la *Sensory Overload*, es decir la entrada de información abrumadora al sistema nervioso.

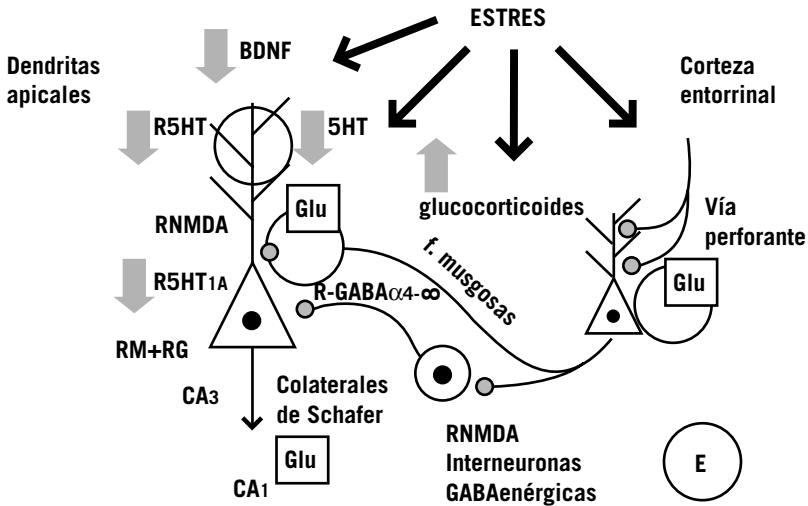
El estrés produce caída de BDNF, aumento del glutamato con disregulación de la concentración del calcio, y también disminución de la actividad dopaminérgica a nivel prefrontal, ya disminuida en pacientes esquizofrénicos por la propia enfermedad.

Resumiendo, el estrés produce (*cuadro 6*):

1. Aumento de Cortisol. ⇒ ⇐
2. Disminución de 5HT (R5HT 1A).
3. *Sensory Overload* (RN α 7).
4. Disminución del BDNF. ⇒
5. Aumento del Glutamato [Ca⁺⁺].
6. Disminución de la Dopamina prefrontal

Cuadro 6 **Nueopatología del estrés**

(Modificado de: McEwen Bs and Magariños AM, Hum Psychopharmacol clin Exp. 16:57-19,2001)



Evidencias Experimentales

A nivel experimental ha aparecido gran cantidad de información, por ejemplo lesiones neonatales en la corteza temporal en primates producen alteraciones en la regulación dopaminérgica en animales adultos: aumento de la actividad (liberación) en estructuras subcorticales y disminución a nivel de la corteza prefrontal dorsolateral.

Estos animales son más sensibles al estrés (interacciones sociales), desarrollando estereotipias y una menor capacidad adaptativa al estrés.

Lesiones bilaterales neonatales en ratas en la corteza prefrontal producen un aumento de la liberación de dopamina y corticosterona en respuesta al estrés en los animales adultos. Ratones transgénicos, heterocigotos, (los homocigotos se mueren), sin un alelo para el gen de *reelin* ("reeler mouse") muestran alteraciones histopatológicas similares a las encontradas en la esquizofrenia.

Otro elemento importante es la alteración en el Receptor 5HT_{1A} en la esquizofrenia. Por supuesto que el estrés, produce una disminución del número de R5HT_{1A} (hipocampo, corteza frontal) al inhibir la expresión de su gen, y esta disminución de R5HT_{1A} tiene profundas implicancias funcionales y estructurales.

A nivel del hipocampo, el R5HT_{1A} controla el proceso de información (filtrado) en neuronas piramidales (CA1 y CA3) y granulares, pero también controla la actividad de interneuronas gabaérgicas.

Además controla la actividad gabaérgica a través de la regulación del gen de la subunidad $\alpha 4$ de RGABA A. La disminución de la actividad 5HT_{1A} produce complejos GABA A menos sensibles al GABA y BZD.

La disminución 5HT_{1A} también participa en la desaparición de la inhibición pre-pulso (*filtrado-gating*) y una inhibición de la potenciación de largo plazo (*long term potentiation*). Lo primero se relaciona con una sobrecarga sensorial y lo segundo con déficits cognitivos (memoria, aprendizaje).

En la corteza frontal el R5HT_{1A} facilita la liberación de dopamina (efecto presináptico) y disminuye la actividad glutamatérgica al inhibir la frecuencia de descarga de las neuronas piramidales (efecto post-sináptico).

La disminución de su actividad en la esquizofrenia profundiza las alteraciones bioquímicas subyacentes (hiperactividad glutamatérgica y disminución de la actividad dopaminérgica). Esto se relaciona con los síntomas negativos, los déficits cognitivos, (*working memory*) y los síntomas depresivos de la enfermedad.

Todo esto tiene una implicancia desde el punto de vista estructural, ya que la disminución de la actividad 5HT_{1A} se asocia con una disminución de las concentraciones de BDNF y de los receptores de glucocorticoides. Estos fenómenos moleculares se asocian a la pérdida o desaparición de conexiones sinápticas y muerte neuronal. Estas alteraciones bioquímico-estructurales tienen consecuencias clínicas favoreciendo la neurodegeneración y el deterioro cognitivo progresivo.

Alteraciones en la funcionalidad cerebral

Se han descrito numerosas alteraciones que muestran los importantes cambios a nivel de la funcionalidad cerebral que se producen en los sujetos con esquizofrenia. Todos los sujetos con esquizofrenia expresaron genes alterados, siendo de relevancia lo referido al mal manejo del estrés que conduce a la neurodegeneración. Los

genes del complejo PSYN (*presynaptic secretory function gene group*), que controlan la actividad presináptica están alterados en todos los sujetos con esquizofrenia. Sin embargo, los genes más afectados del complejo PSYN variaron entre los diferentes pacientes, sugiriendo que la enfermedad tiene alteraciones moleculares diferenciales (transcriptomas diferentes).

En la corteza prefrontal de pacientes esquizofrénicos se encontró una reducción del 50 al 84% en la expresión del gen para la proteína RGS4. La familia de proteínas RGS (*regulators of G-protein signalling*) son proteínas activadoras de GTP-asa (GAP) y se unen a la subunidad $G\alpha$ activada para bloquear su actividad. La RGS4 regula la duración de la respuesta postsináptica a la liberación de neurotransmisores que se ligan a los receptores acoplados a proteínas G (5HT₂ y D₂).

Los niveles de RGS4 cambian en respuesta al estrés, por lo que la expresión disminuida de este gen en la corteza cerebral de los pacientes esquizofrénicos puede ser una de las señales más relevantes desde el punto de vista genético, en la exacerbación de la sintomatología psicótica por el estrés con sus consecuencias neurodegenerativas. El gen RGS4 se encuentra en la región cromosómica 1q 21-22, la cual ha sido implicada como un locus que confiere alta susceptibilidad para la esquizofrenia.

Estudios en primates no humanos de la expresión de genes del complejo PSYN y RGS4 luego de la administración de Antipsicóticos, muestra que los fármacos no alteran el transcriptoma de los mimos, sugiriendo que las alteraciones transcripcionales en humanos están relacionadas con la genética de la esquizofrenia.

Estas alteraciones en el funcionamiento sináptico en la esquizofrenia, pueden ser la base molecular del fenómeno estructural (*post-pruning*) caracterizado por una pérdida masiva de sinapsis (y neuronas) en el período de la niñez tardía y adolescencia, que se asocia con el comienzo de la enfermedad.

Estas alteraciones neurodegenerativas son auto progresivas, comenzando en la corteza parietal asociativa y progresando frontalmente hacia la corteza frontal y temporal.

Impacto de los fármacos

Con respecto a los fármacos hay alteraciones vinculadas a la enfermedad que promueven cambios bioquímicos estructurales que ponen a las neuronas del sistema nervioso central en condiciones de altísimo riesgo para fenómenos neurodegenerativos. Las alteraciones bioquímicas propias de la enfermedad también son compatibles con este riesgo enorme de producir muerte neuronal.

Farmacodinamia del fármaco

1. Antagonismo D₂
2. Antagonismo ACh (M₁)
3. Antagonismo D₁
4. Antagonismo 5 HT₂ A/C

En la actualidad se conoce que la farmacodinamia de los diferentes productos utilizados, por ejemplo el antagonismo D_2 puro, es un elemento que favorece o puede favorecer fenómenos neurodegenerativos.

Otras propiedades farmacológicas

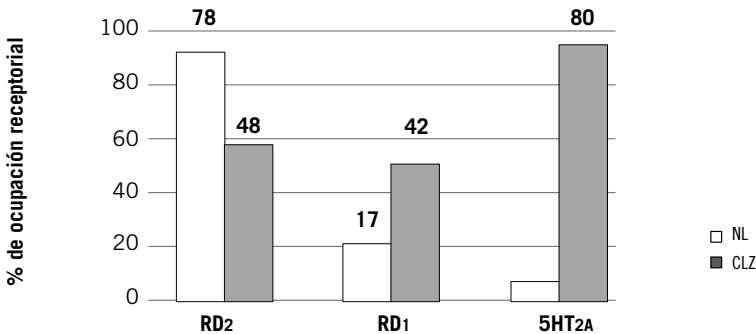
1. Selectividad estriatal/límbica en el antagonismo D_2
2. Constante de disociación del RD_2
3. Relación de afinidad, actividad intrínseca y predominio pre-post sinapsis en la interacción del fármaco con RD_2 , D_1 y D_3
4. Reserva receptorial

La selectividad estriatal / límbica en el antagonismo D_2 , es otro elemento importante de la diferenciación de la tipicidad en el concepto de los antipsicóticos de segunda generación. Los fármacos que no tienen una selectividad límbica están más propensos a inducir efectos desde el punto de vista molecular. La constante disociación del RD_2 del fármaco también tiene importancia en el efecto farmacológico por la posible inducción de efectos neurotóxicos (*cuadro 7 y 8*).

Cuadro 7

Ocupación receptorial en pacientes esquizofrenicos tratados con neurolepticos y clozapina

(Farde L et al. Arch Gen Psychiatry 49: 538 544, 1992)(Nyberg s et al. Neuropsychopharmacology 10: (supl 1) 366, 1994)



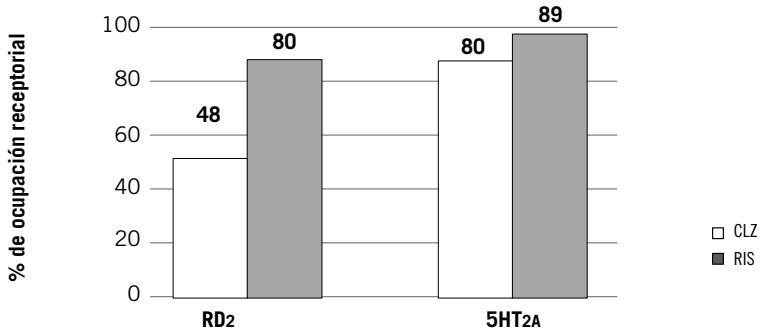
En los cuadros 7 y 8 puede observarse la diferente ocupación receptorial en pacientes tratados con Neurolepticos Vs. Clozapina y Clozapina Vs. Risperidona

La expresión de los genes C-FOS, que son genes de expresión inmediata y por lo tanto son un correlato de actividad neural, se pueden estudiar como un marcador inespecífico del encendido del genoma vinculado a cierto cambio funcional o a la respuesta farmacológica, en una zona específica del sistema nervioso.

Se puede estudiar la expresión de genes C-FOS cuando se administra a los animales fármacos de diferente efecto, por ejemplo Risperidona, Clozapina o Metoclo-

Cuadro 8**Ocupación receptorial en pacientes esquizofrenicos tratados con clozapina y risperidona**

(Farde L et al. Neuropsychopharmacology 10: (supl 3) 366, 1994)



pramida (que es un antagonista D₂ que produce alteraciones extrapiramidales pero no tiene efecto antipsicótico).

Los neurolepticos y la Risperidona producen un aumento de la expresión de C-FOS en el estriado, en el núcleo accumbens, pero no en la corteza frontal. La Clozapina que es muy conocida en sus efectos clínicos no produce cambios de C-FOS en el estriado, sí en el núcleo accumbens y en la corteza frontal.

La Metoclopramida que sería un neuroleptico no antipsicótico, pero generador de efectos extrapiramidales, produce expresión de C-FOS a nivel del estriado, no en accumbens ni en corteza frontal. Esto permite conocer la respuesta genética, íntima, a la farmacodinamia de los diferentes fármacos utilizados, y puede explicar no sólo los efectos terapéuticos del fármaco sino efectos no deseados como la inducción de efectos neurotóxicos. (*cuadros 9 y 10*)

Toxicidad inducida por el fármaco

La administración de neurolepticos, no de antipsicóticos atípicos, aumenta la neurotransmisión glutamatergica, hecho clínico demostrado desde hace tiempo.

La administración de Haloperidol disminuye la expresión del gen para el transportador glial del glutamato (GLT-1).

Las glías cumplen una función fundamental en la regulación de la funcionalidad neuronal, son como grandes amortiguadores biológicos a diferentes señales dañinas para la armonía funcional y estructural de las neuronas. Captan ampliamente glutamato cuando hay un aumento en la actividad glutamatergica. Por ejemplo, frente a un aumento funcional o un aumento patológico como en la isquemia, las glías funcionan sacando glutamato del entorno o la biofase que rodea a la neurona.

Cuadro 9**Modificaciones de la expresión genética inducida por antipsicóticos.
Expresión de genes C-FOS**

(Deutch AY identification of the neural systems subserving the action of clozapine: clues from immediate-early gene expression. J Clin Psychiatry 55 (suppl B): 37-42, 1994)

Antipsicótico	Estriado	N. Accumbens	Corteza frontal
Neurolépticos Risperidona	Si	Si	No
Clozapina	No	Si	Si
Metoclopramida	Si	No	No
Clínica	Efectos extrapiramid.	E. Antipsicóticos (S. Positivos)	E. Antipsicóticos (S. Negativos)

Cuadro 10**Concepto de farmacología multimodal en la Esquizofrenia: Sitios de acción farmacoterapéuticos comprobados**

Sitio	Acción farmacológica	Acción clínica
R D2	Antagonismo	antipsicótica, motora extrapiramidal (-)
R D1	Agonismo	antipsicótica
R 5HT2A	Antagonismo	antipsicótica, motora extrapiramidal (+)
R 5HT2C	Antagonismo	antipsicótica, ansiolítica
R 5HT1A	Agonismo	antipsicótica, ansiolítica,
R 5HT1D	Antagonismo	antidepresiva, neuroprotectora
Transportadores 5HT NA	Inhibición	antidepresiva, ansiolítica antidepresiva, ansiolítica, neuroprotectora

Frente a una mayor salida de glutamato, si el transportador está disminuido, habrá más glutamato bañando las neuronas. El aumento de glutamato inducido por neurolépticos es potenciado por la dopamina, promoviendo excitotoxicidad.

Los antagonistas D2 no selectivos, y que a su vez no se disocian correctamente o rápidamente del receptor producen liberación de dopamina que potencia la excitotoxicidad al disminuir la captación glial de glutamato.

La administración de Haloperidol también disminuye BDNF y NGF, a su vez aumenta BAX y aumenta la relación BAX/Bclx1-2.

Las proteínas del complejo BAX/ Bcl o Bclx controlan el flujo de sustancias desde la matriz mitocondrial hacia el exterior de la mitocondria. Se lo llama apostato, porque estas 2 proteínas constituyen una vía final común en la regulación de la calidad de sobrevivida no solamente de las neuronas sino de todas las células del organismo. Todo aquello que aumente BAX pone a la neurona en un set-point favorable a desarrollar muerte neuronal por apoptosis. Por el contrario, todo lo que aumenta Bcl2, como el litio, pone a la neurona en mejores condiciones de sobrevivida frente a las noxas de diferente tipo que puede estar recibiendo.

El Haloperidol aumenta p53, lo que inhibe la expresión de Bcl2 mientras activa BAX, es decir que pone a la neurona en altísimo riesgo de apoptosis o de muerte neuronal. El Haloperidol aumenta NF- κ B que en forma directa afecta a las caspasas y lleva a la apoptosis. Los neurolépticos, por diferentes mecanismos implicados, producen aumento de estrés oxidativo, (es decir el aumento de radicales libres), y disminución de glutation intracelular (que es uno de los buffer más básicos para poder contrarrestar el aumento de radicales libres). En una publicación del año 2000 en Munich, se demostró que en los sujetos con esquizofrenia hay una disfunción en la cadena mitocondrial que hace que más productores de radicales libres que los que no sufren esquizofrenia. Si se les administra un fármaco que aumenta la posibilidad de producir especies reactivas del oxígeno (ERO) y disminuye el glutation intracelular, se incrementa el riesgo de apoptosis (*cuadro 11*).

Envejecimiento cerebral

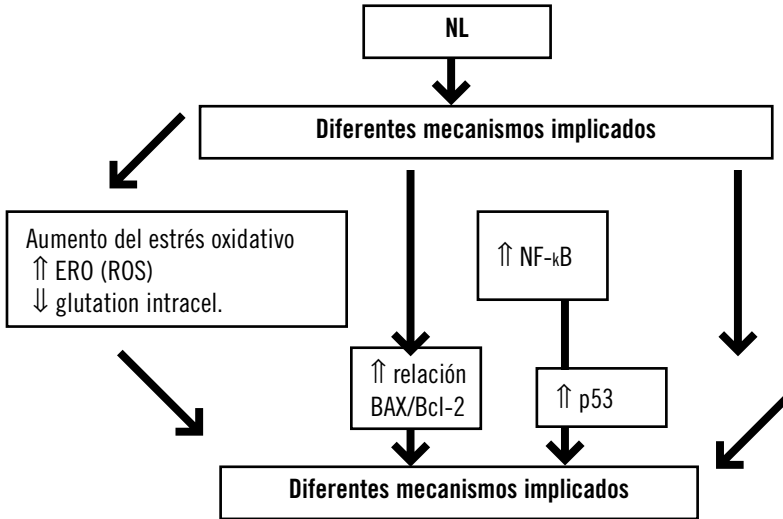
El envejecimiento celular es sin duda otro factor importante. A medida que el cerebro envejece se producen una serie de efectos que se observan en todos los cerebros:

1. disminución de dopamina ;
2. aumento de glutamato;
3. aumento de las especies reactivas del oxígeno;
4. aumento de la concentración de calcio (no solamente por el aumento de cortisol, sino también porque hay una disminución en la eficiencia de los canales de calcio para sacarlo);
5. disminución de DHEA que es uno de los frenos naturales del cortisol para neutralizar los daños que produce el estrés.

Cuadro11

Mecanismos de la neurotoxicidad por neurolépticos

(Post A et. Neuropsychopharmacology 26:(3,mars)397-407, 2002)



Conclusiones

Hay fuertes evidencias que sugieren la neurodegeneración en el cerebro de pacientes esquizofrénicos. Los mecanismos implicados son parte del proceso propio de la patología, de la interacción con el medio, el estrés y todas sus consecuencias, y de las intervenciones médicas concurrentes como el uso de Haloperidol.

Bibliografía

1. Erlenmeyer-Kimling L.; Rock D. y col.: "Attention, memory, and motor skill as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: the New York high risk proyect", American J . Psychiatry 2000; 175: 1416-1422
2. Thompson P. M.; Vidal C. y col.: "Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia", Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA (PNAS) 2001; 98 (20): 11650-11655.
3. Remington G.: "Atypical antipsychotics: where does ziprazidone fit?", Exper. Rev Neurotheapeutics 2002; 2 (1): 13-24.
4. Deutch A.Y.: "Identification of the neural systems subserving the action of clozapine: clues from immediate-early gene expresion", J Clinical Psychiatry 1994; 55 (suppl B): 37.

4. PTSD, Trastorno por Estrés Post-traumático.

4.1. Correlaciones de los trastornos neurocognitivos y de tomografía por emisión de positrones actuales en veteranos de la guerra de malvinas

ROXANA GALENO

Este es el informe preliminar del estudio donde se presentan las correlaciones clínicas y de la tomografía por emisión de de positrones (PET), de 21 veteranos de la guerra de las Malvinas, que presentaron trastorno por estrés post-traumático.

Los estudios de neuroimágenes se realizaron en el Instituto de Neurociencias de la Escuela de Medicina Nuclear de Mendoza (Dres. Manuel Guirao, Fernando Espigatini, Roberto Isoardi, Pablo Ariza, Valentin Ugarte, Roxana Galeno) y las evaluaciones psicométricas se efectuaron en el Hospital Paroissien de la Matanza Provincia de Buenos Aires (Dres. Silvia Bentolila, Bibiana Gomez Cabrera, Fabiana Perez, Lilia Alvarez Marimón, Patricia Tarrío) y en la Fundación de Docencia e Investigación Psicofarmacológica (Dres Julio Moizeszowicz, Sergio Guala, Fernando Gonzalez, Adriana Pinto, Alejandra delVal).

Introducción

Las técnicas de neuroimágenes que existen en la actualidad son: la tomografía axial computada, la resonancia magnética nuclear, la resonancia magnética espectroscópica (RMNE), la tomografía computada por emisión de fotón único (*SPECT, Single Photon Emission Computed Tomography*) y la tomografía por emisión de positrones (*PET, Possitron Emission Tomography*)

La RMNE es un método combinado, que sirve para visualizar estructuras anatómicas y funcionales. El método se basa en las propiedades magnéticas de átomos (hidrógeno, sodio, fósforo, etc., que abundan en el organismo), al que se le adicio-

na un análisis espectroscópico de algunas sustancias neuroquímicas cerebrales (glutamato, etc.), normalmente presentes en determinadas estructuras cerebrales. El aumento, disminución o ausencia de las mismas determinan la patología de dicha zona.

Los núcleos atómicos del hidrógeno (componente del 80% del agua del organismo), son protones que se encuentran desordenados en los tejidos. Si a estos átomos-brújulas de todo el organismo, se los somete a un campo electromagnético, se orientan en una misma dirección con predominio norte (menor energía), por adquirir magnetización. En este momento se aplican pulsos de radiofrecuencia, que permiten "torcer de manera forzada" el vector magnético, hasta planos transversales o longitudinales.

Al suspender la radiofrecuencia, el vector-brújula total, vuelve, como un resorte, a su posición inicial, liberando calor y ondas de resonancia-ecos.

Éstas son captadas por una bobina-computadora, que transforma los tonos en una gama coloreada de grises. Cada tejido normal o patológico, retorna ("relaja") a su estado natural, de una determinada manera, con diferentes emisiones de señales-ecos. Las intensidades blancas son señales hiperintensas y las negras hipointensas (la sangre circulante, el hueso y el aire serán negros; la sustancia blanca cerebral será blanca o gris).

La SPECT sirve para determinar el flujo cerebral, ya que es conocido que la perfusión de un órgano está directamente vinculada a su función. Combina el rastreo de la sustancia radioactiva (que se administró por vía intravenosa), que se detecta por radiaciones gamma, con la tomografía computada.

Dado que el flujo sanguíneo de la sustancia gris es muy superior al de la sustancia blanca, la radioactividad que se detecta es casi totalmente de origen cortical.

Así por ejemplo, en la demencia degenerativa de Alzheimer, el hipoflujo aparece en la corteza parietal, temporal y occipital, antes que aparezcan las lesiones orgánicas, características de esas zonas.

La PET, ha logrado marcar radiactivamente moléculas, capaces de incorporarse al metabolismo de la neurona, a través de su unión a receptores y detectar la metabolización de neurotransmisores, como por ejemplo la dopamina.

Las partículas positrónicas, que no existen en la naturaleza, son obtenidas de manera artificial, de sustancias-liberadoras de positrones, en un acelerador lineal.

Las mismas, son marcadas con sustancias radioactivas conocidas (carbono, glucosa, etc.), que penetran en el metabolismo neuronal. Inyectadas de forma intravenosa, llegan rápidamente al lugar donde son captadas por las neuronas.

Los positrones, al reaccionar con electrones se destruyen, generándose radiaciones gamma.

Las mismas son captadas por detectores de una computadora, que de manera tridimensional forman una imagen espacial, que se visualiza en forma coloreada, según las intensidades que se captan, y que señalan así un hiper o hipometabolismo, según la región cerebral que haya incorporado la sustancia-sígnal.

Características del PET

El objetivo es tratar de identificar algunos marcadores biológicos que ayuden a un mejor el diagnóstico clínico, en aquellos casos en los cuales éste es difícil de realizar, vinculando la sintomatología clínica con la fisiopatología cerebral y de predecir una respuesta al tratamiento.

La tomografía y la resonancia evalúan estructura y el PET el funcionamiento de las neuronas a través del metabolismo de la glucosa. También se puede evaluar el flujo sanguíneo cerebral de acuerdo a cual sea el marcador inyectado. Con oxígeno marcado se evalúa el flujo sanguíneo cerebral y el metabolismo de la glucosa con fluor.

Para poder realizar estos estudios se necesita una triada funcional, que comienza con la producción de radioactividad en un ciclotrón. Esta radioactividad debe ser utilizada en el mismo lugar que se produce porque decae exponencialmente en muy poco tiempo. Una vez que se genera el fluor radioactivo, pasa a un laboratorio de radioquímica donde se produce una solución glucosada marcada con el fluor radioactivo, que finalmente se le inyecta al paciente por vía endovenosa. Posteriormente se hace un escaneado, tratando de graficar lo que está pasando en el cerebro de este paciente y se reconstruyen las imágenes.

Se pueden hacer el PET de "cuerpo entero", sobre todo en oncología, porque las células neoplásicas metabolizan mucha glucosa, y antes que la estructura de los órganos se altere, ya se puede observar un aumento de la metabolización de la glucosa, pudiéndose detectar metástasis muy precozmente. Esto permite estadificar de un modo diferente los tumores, y tratarlos adecuadamente.

Se utiliza también en las isquemias cerebrales y cardíacas, porque antes que se produzca la alteración muscular con la necrosis, se pueden visualizar las áreas de isquemia y administrar un tratamiento precoz.

A partir del ciclotrón se genera fluor radioactivo, que al colisionar un protón con un electrón de cargas positiva y negativa generan fotones de 180° de dirección, (y con una resolución de aproximadamente unos 5 mm), se pueden visualizar, no sólo la corteza cerebral y las áreas subcorticales, sino también las áreas más profundas del cerebro e ir analizando sector por sector.

La característica de los radionucleídos que se utilizan en el PET, es su vida media corta. El fluor es uno de los que tiene la vida media más larga, de 109 minutos, por lo que hay que ingresar al paciente dentro de esas 2 horas. La vida del carbono es de 20 minutos, la del nitrógeno 10 minutos, y el oxígeno marcado de 2 minutos. Esto significa que hace falta una bomba infusora donde permanentemente se esté infundiendo oxígeno marcado, y sacando un scan de PET en cada minuto.

Una vez que se inyecta al paciente con glucosa marcada se deja 20 minutos en reposo, en una habitación oscura, con los ojos cerrados, sin estímulos acústicos. Posteriormente se lo traslada a la sala de scanner de PET, donde el paciente se acuesta, se lo sujeta con una cinta para evitar movimientos, y permanece otros 20 minutos.

A partir de este *scanner* se van captando los electrones, por medio de sistemas computarizados, y a partir del armado de un sinograma y un gráfico, se pueden visualizar las imágenes.

Las áreas de mayor metabolismo se ven en rojo, le siguen las amarillas, las verdes y las azules, que son las áreas más frías o menos metabólicas. Siempre la corteza cerebral está en situación de reposo. El área occipital suele estar en mayor funcionamiento, ya sea porque los pacientes abren los ojos, o porque imaginan algo que activa el área occipital de la visión primaria.

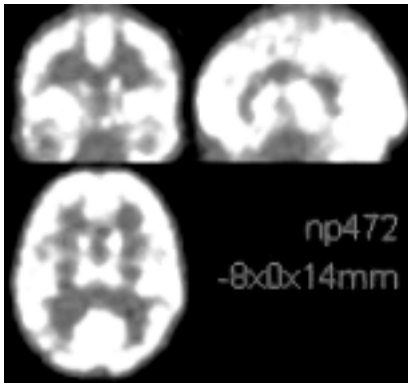
En los cortes transversales, sagitales, se pueden observar las áreas frontal, parietal y occipital, y en los cortes coronales se visualizan los lóbulos temporales y el área de la amígdala y del hipocampo.

Uno de los inconvenientes que tiene el PET es que al ser un estudio funcional, no permite objetivar bien las estructuras, por lo que se superponen las imágenes con un atlas, que está organizado por cortes milimétricos del cerebro, lo que permite ubicar la estructura específica.

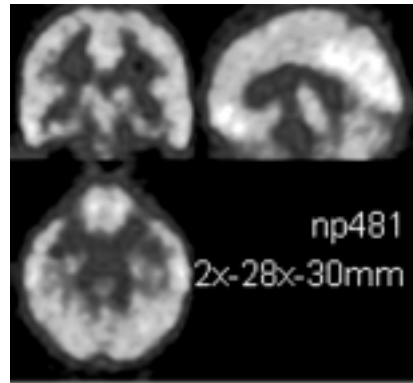
De esta manera se puede objetivar, a través del PET, lo que sucede en el sistema nervioso central, desde el de un recién nacido donde aún no hay corteza cerebral funcionante y organizada; a los 3 meses de edad, donde se visualizan las áreas subcorticales, y a los 6 meses, donde existe una corteza cerebral funcionante. A los 6 años de edad hay un podado (*pruning*) normal de ramificaciones y de neuronas. El estrés y las situaciones de la vida cotidiana afectan para que este podado sea mayor o menor.

Cuadro 1

Tomografía por Emisión de Positrones (PET) en el trastorno por estrés postraumático



Se observa hipometabolismo del núcleo caudado derecho, asimetría en la corteza temporal y parietal. Hipermetabolismo DLPF izquierdo. Resto sin particularidades.



Se observa hipometabolismo temporal mesial anterior y medio, bilateralmete. Leve hipometabolismo latero parietal izquierdo leve hipometabolismo del cuerpo del núcleo caudado derecho. Resto sin particularidades.

Hay 2 maneras de realizar el análisis estadístico de los PET. Una es demarcando regiones de interés con un software o de forma manual, y comparando el metabolismo de la glucosa en estas áreas, la que tiene mayor o menor metabolismo. La otra manera es a través del SPM, que es un método estadístico y paramétrico programado, donde a través de métodos computarizados, se han estudiado 540 cerebros normales, con lo que se ha hecho un modelo de cerebro considerado normal con el que se comparan los pacientes. Siempre se comparan en grupos, en este caso, todo el grupo de veteranos que padecía estrés post-traumático vs. los veteranos que no lo presentaban.

En este estudio se analizaron los resultados de 15 veteranos de guerra con estrés post-traumático y 6 sin estrés post-traumático tomado como grupo control.

Previo al PET se evaluó el ritmo circadiano del cortisol, con tomas de cortisol a la mañana y a la tarde. Se tomaron 3 categorías sintomáticas, que se vincularon a las alteraciones cerebrales, que son:

- la re-experimentación del evento,
- la evitación de los estímulos asociados,
- la hiperactivación o arousal.

Efectos del estrés post-traumático en el cerebro

En los trabajos publicados, se describen alteraciones a nivel del hipocampo. Hay estudios de resonancia magnética, donde se observa disminución del hipocampo izquierdo y derecho, con diferentes condiciones de porcentaje, y aumento de la amígdala. Se ha intentado correlacionar estos hallazgos con los síntomas, como por ejemplo la severa disociación con las alteraciones hipocampales. En otros estudios se describe el aumento de la activación del cíngulo anterior y de la corteza orbito-frontal.

En todos estos estudios, mientras se realizaba el PET, se los sometía a la re-experimentación de los eventos de la guerra, activándose el cíngulo anterior y la corteza orbito-frontal. También se describió la activación de la ínsula anterior y el polo temporal anterior, y otros estudios han demostrado disminución de la activación de la corteza fronto-orbitaria.

Las estructuras cerebrales que están involucradas son:

1. el sistema reticular activador ascendente;
2. el núcleo talámico e hipotalámico;
3. el sistema límbico, la amígdala y el hipocampo;
4. el sistema cortical.

El sistema reticular activador ascendente sería el encargado de mantener la activación del arousal. Estas áreas utilizan distintos neurotransmisores: el locus coeruleus con neuronas noradrenérgicas, el rafe dorsal con neuronas serotoninérgicas, el segmento lateral dorsal con neuronas acetilcolinérgicas y el sistema mesolímbico y mesocortical con neuronas predominantemente dopaminérgicas.

Los núcleos talámicos e hipotalámicos, estarían encargados de la integración sensorial y de la regulación de la percepción, y de la respuesta neuroendocrina ante las situaciones de estrés. El sistema límbico, encargado del procesamiento de las emociones, la amígdala específicamente del procesamiento, interpretación e integración del funcionamiento emocional, sería el área de la ansiedad. El hipocampo estaría encargado de las funciones cognitivas, de la memoria y el aprendizaje, y el sistema cortical determina la cualidad e intensidad de la respuesta emocional, es decir que le da la interpretación a la actividad límbica.

Papez describió el circuito de las emociones y su expresión. Intervienen la circunvolución del cuerpo caloso, la formación hipocámpica, el cuerpo mamilar y los núcleos talámicos anteriores. Posteriormente Mc Lean agregó a este circuito algunas otras formaciones, como la corteza de asociación, su vinculación con el hipocampo, el núcleo amigdalino, el hipotálamo y la relación con la corteza pre-frontal. Actualmente se piensa que el hipocampo tiene una participación secundaria en las emociones, fundamentalmente a nivel de la memoria y de la posibilidad de re-experimentación de los eventos traumáticos.

Resultados

Los resultados obtenidos en estos pacientes fueron:

Disminución de la actividad del metabolismo de la glucosa a nivel del:

- cíngulo posterior,
- putamen, específicamente del núcleo lentiforme,
- área 37 del giro temporal,
- área 45 y del área 10 del lóbulo frontal,
- hipocampo bilateral,
- ínsula,
- giro parietal, en el área 7 y 40.

Aumento de la actividad del metabolismo de la glucosa a nivel del:

- giro temporal, en el área 37 y 20,
- giro cingular posterior izquierdo en el área 31.

En el giro cingular derecho estaba disminuida la actividad, y en el izquierdo aumentada, es decir que había una desincronización del eje izquierdo, lo que muchos vinculan con los síntomas de disociación e interjuego hemisferio derecho-izquierdo con las emociones y la parte más racional. Blumberg ha concluido en uno de sus trabajos, que la disfunción de la corteza prefrontal tiene que ver con las alteraciones en el planeamiento, en el juicio crítico y en la posibilidad del insight. En estos pacientes veteranos, todas estas alteraciones se ven muy claramente en las imágenes cerebrales, vinculándose a la sintomatología clínica. Además, las alteraciones de la corteza orbito-frontal se traducen en una conducta inapropiada y trastornos en la adaptación al medio ambiente, también presentes en estos pacientes.

4.2. Aspectos neurobiológicos del PTSD (Desorden por Estrés Post-Traumático)

SERGIO GUALA

La depresión y el desorden por Estrés Post-traumático (PTSD), son trastornos que pueden ocasionar daño neuronal. Existe evidencia que el estrés prolongado produce una pérdida de la plasticidad y un incremento de la vulnerabilidad al daño celular.

El hipocampo es una de las regiones más afectadas y sus células CA 1 y CA 3, son las más expuestas al daño celular. Es responsable de importantes funciones vegetativas, de la secreción de ACTH, y está involucrada en la funcionalidad de la memoria episódica y declarativa y con el aprendizaje espacial y contextual. Asociada a la amígdala, interviene en los procesos de "filtración emocional". Es una estructura altamente dinámica expuesta a cambios neuronales morfológicos y a un cambio constante, de allí su relación con el aprendizaje, la memoria y la emoción (*cuadro 1*).

La modulación de los cambios antes mencionados está en gran parte regida por los receptores esteroides tipo 1 ó mineralocorticoides y por los de tipo 2 ó glucocorticoides de esta zona.

Los esteroides adrenales y gonadales están relacionados con la neuroplasticidad del hipocampo, siendo responsables en primera de la reversibilidad y modulación de la excitabilidad hipocampal, interviniendo así en la potenciación y depresión a largo plazo.

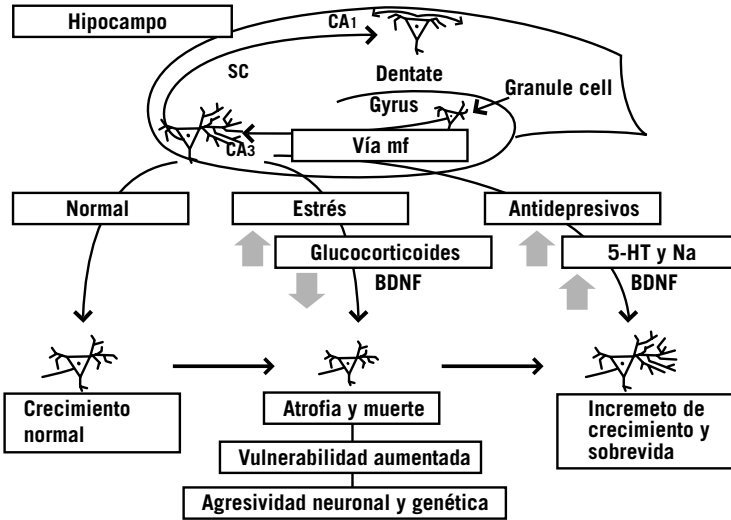
Por otra parte, los esteroides adrenales participan en la regulación de la neurogénesis como también del reemplazo neuronal en las neuronas granuladas del gyrus dentado, donde las experiencias estresantes pueden suprimir la continuación del proceso de neurogénesis.

A su vez los esteroides gonadales regulan el turn-over del hipocampo, del cual depende en gran parte la memoria de la mujer antes y después de la supresión ovárica.

Los esteroides adrenales son excitatorios y pueden inducir atrofia en las células dendríticas CA 3 de la región hipocampal (10).

Cuadro 1**Conexiones del hipocampo**

(Modificado de Hyman.)



La adecuada estimulación de esta región (gyrus dentado, amígdala), favorece el aprendizaje. Sin embargo, la hiperestimulación aberrante puede producir pérdida, atrofia o muerte neuronal.

La depresión, como el distrés prolongado, puede promover la atrofia o muerte por inducción apoptótica. (16).

Una neurona en estado normal recibe una adecuada cantidad de estimulación esteroidea y posee una importante presencia de Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (*Brain Derivate Neurotrophic Factor, BDNF*).

Una neurona con alto nivel de estrés o distrés crónico recibe una hiperactividad, que resulta aberrante, con un pronunciado aumento de glucocorticoides, lo cual genera un factor neurotóxico. Existe una notable disminución de BDNF, que modifica el factor de crecimiento celular aumentando así la vulnerabilidad y la sobrevivencia de la neurona. Actualmente, se dispone de evidencia, de que tanto los antidepresivos de tipo IRSS como los Duales pueden revertir el efecto producido por el estrés o distrés crónico.

La Fundación de Docencia e Investigación de Psicofarmacológica (FundoPsi) y el Departamento de Medicina Nuclear de la Universidad de Mendoza, realizó un estudio en pacientes veteranos de la guerra de Malvinas con estrés post-traumático, donde se comprobó por imágenes en la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) alteraciones en estas zonas cerebrales.

En dicho estudio se pudo evidenciar en la región izquierda del cerebro un aumento del flujo en el gyrus fusiforme (A20) y cíngulo (A21) y un decremento en el cíngulo posterior (A31), núcleo lentiforme, putamen, globus temporal medio (A37), lóbulo parietal inferior (A40), parahipocampo y lóbulo temporal medio (A21).

En la región derecha sólo se observó un aumento del flujo en el área del gyrus fusiforme (A37) y un decremento del gyrus lingualis (A18), gyrus frontal medio (A10), ínsula (A13) e hipocampo derecho (*cuadros 1 y 2*).

Estos resultados fueron clínicamente significativos, ya que las áreas afectadas están relacionadas con los siguientes síntomas clínicos:

- 1) **Cíngulo anterior y posterior:** responsable de la vocalización y la orientación espacial. La lesión de esta área trae aparejada desorganización espacial, muy frecuentemente observada en pacientes con PTSD.
- 2) **Parahipocampo:** encargado de valorar el riesgo del estímulo para el organismo. El daño o las modificaciones neurotóxicas pueden producir pánico.
- 3) **Hipocampo:** responsable de las funciones de memoria, emoción y aprendizaje. Cuando es injuriado, presenta síntomas como son la amnesia hiperalerta, la depresión, la disminución de la working memory e hipervigilancia. Muy frecuentemente los sujetos diagnosticados con PTSD presentan esta cadena sintomática.
- 4) **Amígdala:** la alteración de esta área genera una reacción intensa de miedo, como así también la extinción de la respuesta del miedo frente a un estímulo. Es sabido que los pacientes con PTSD tienen una intensa reacción de miedo y un

Cuadro 2 Explicación de las alteraciones en el PET en veteranos de la guerra de Malvinas (I)

Áreas	Funciones	Síntomas	Lesiones
Cíngulo anterior	Vocalización	Velocidad intraxónica	Desorganización espacial
Cíngulo posterior	Orientación espacial	Hipo-hiper metabolismo	
Parahipocampo	Valora el riesgo del estímulo para el organismo	Glucocorticoides BDNF	Pánico
Hipocampo	Memorias (emocional y working memory)	Volumen (cortico-horizontilizado) (L-acetil-aspartato, Caspasa 3-9, Destrucción celular CA 1,2, 3)	Amnesia Hiperalerta Depresión Hipervigilancia o extinción del miedo

Cuadro 3**Explicación de las alteraciones en el PET en veteranos de la guerra de Malvinas (II)**

Áreas	Funciones	Síntomas	Lesiones
Amígdala	La destrucción imposibilita la extinción del miedo Memoria de emociones	Aferencia dopaminérgica disminuida (vía prefrontal) Falta de inhibición	Reacción intensa al miedo
Corteza prefrontal	Interpretación visual Ajuste idea-emoción	Hiper-metabolismo Dopamina BDNF	Descontrol emocional Tr. Depresivos
Corteza prefrontal media	Inhibición de amígdala	Glucocorticoides GABA	Descontrol emocional Tr. depresivos
Gyrus fusiforme, frontal medio inferior, ínsula	Valora el riesgo del estímulo para el organismo	Glucocorticoides BDNF	Desajuste social

estado de hiperalerta con expresión de miedo no reductible aún con la explicación consciente de la no-peligrosidad del estímulo (7).

- 5) **Corteza pre-frontal:** su función es la de la interpretación visual y ajuste de la idea-emoción. Las alteraciones en general encontradas en PTSD, pueden ser de hiper o hipo-metabolismo, dependiendo del momento clínico en el que se encuentra el paciente. La corteza pre-frontal y la amígdala está muy relacionadas, ya que el primero, a través de la red dopaminérgica controla el bloqueo amigdalino.
- 6) **Gyrus fusiforme:** se lo relaciona con la memoria de caras y de rostros. Conjuntamente con el gyrus frontal medio inferior y la ínsula son los responsables de la codificación de la memoria verbal y el centro de la resiliencia. El resultado sindrómico tanto de la corteza pre-frontal como la del gyrus fusiforme, es el desajuste social, que aparece de forma muy frecuente en pacientes con PTSD.

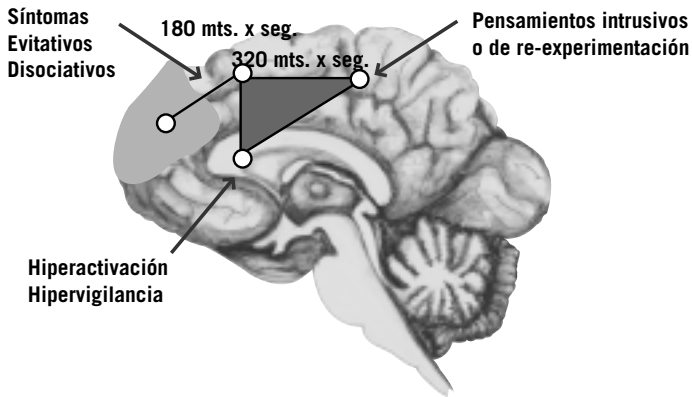
Clínicamente los pacientes con PTSD presentan síntomas disociativos, hipervigilancia, pensamientos intrusivos o de re-experimentación. Es muy frecuente que en estos pacientes el circuito de la emoción funcione más velozmente que el circuito del pensamiento formal. Esto se explica porque el triángulo imaginario formado por la amígdala, el área singular posterior y el hipocampo (**circuito emocional**), funciona con una velocidad intraxónica mayor que el **circuito pre-frontal**, donde se origina la filtración del procesamiento emocional (*cuadros 4 y 5*).

En un estudio realizado con provocación de estrés, evaluado por escalas de PTSD y con PET, los pacientes tratados con fluoxetina tanto en reposo como luego de una

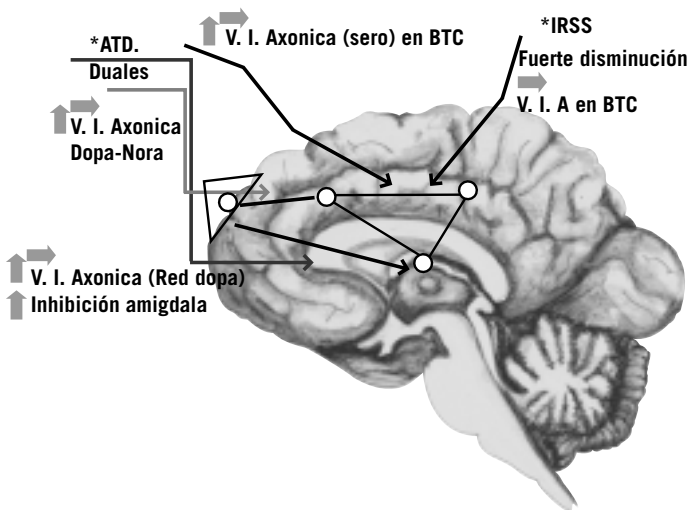
provocación similar al evento traumático, mejoraron aquellos que a quienes se les administró previamente el antidepresivo (*cuadro 6*) (10).

Los sujetos tratados con fluoxetina presentaron, tanto en reposo como luego de la provocación, una disminución de la excitabilidad respecto de los sujetos a los que no se les había administrado ningún fármaco. Con relación a la acción de los IRSS como de los duales, se podría especular que éstos permitirían una estabilización de la vía intraxónica, promoviendo la estabilización de la misma (10).

Cuadro 4 Síntomas de PTSD y velocidades intraxónicas del circuito emocional y pre-frontal



Cuadro 5 Mecanismo anti-estrés de los antidepresivos



Cuadro 6**Escalas antes y después de PTSD provocado tratados con fluoxetina**

(Estudios con PET, tomado de Ojan, 10)

		Base	Provocación	Diferencias a favor del tratamiento
HR	Antes	91	118	+ 27
	después	78	88	+ 10
STAI	Antes	55	72	+17
	después	46	47	+1
PTSD CHECK LIST	Antes	52		-25
	después	27		
Deseos de escapar	Antes		80	-70
	después		10	

Si la velocidad intraxónica se estabiliza, disminuyendo la marcada diferencia que existe entre el área pre-frontal y el triángulo emocional post-cingular, la ventaja sería un mayor control del bloqueo de la actividad amigdalina con un aumento de la red dopaminérgica del área pre-frontal, que funcionaría bloqueando la actividad amigdalina y suprimiendo la sensación de miedo.

Por otra parte, si se lograra una estabilización de las vías intraxónicas pre y post-cingulares, el sujeto alcanzaría mayor orden cognitivo y mayor procesamiento y filtrado de la emoción.

Otro de los tópicos que se discuten en la actualidad es la neurobiología de la secuela. La pregunta que se realiza de por qué una persona normal es afectada, depende de la repetición del estímulo y de la intensidad de este. La segunda pregunta es si existe una personalidad vulnerable o toda persona es vulnerable y depende del estímulo estresor.

Los últimos estudios, tanto en animales de experimentación como en seres humanos, demuestran que respecto de la primer pregunta, la secuela (síntomatología del PTSD), se puede dar tanto por la intensidad de un sólo estímulo (que por su magnitud tenga un efecto devastador) o por la repetición de micro estímulos, cuyo efecto devastador no sea tan abrupto ni espectacular pero que produzca lo conocido en neurobiología como *full-blond* (golpe o trauma repetido) (21).

Estos datos aportan significativos resultados tanto para la clínica como para la psiquiatría forense. Clínicamente es un hecho aceptado que los impactos catastróficos, guerras, terremotos, desaparición de personas, etc., pueden dejar una huella indeleble tanto en el cerebro como en la mente.

Sin embargo, poco se ha dicho acerca del micro-estrés cotidiano como es la sen-

sación de permanente inseguridad, procesamiento de la incertidumbre laboral, inestabilidad económica, abuso verbal (tan frecuente en las crisis de pareja, en las laborales, en contextos de alta exigencia, etc.).

Este tipo de micro-estrés va dejando un sustrato mnésico que puede llegar a modificar, en principio aspectos más transitorios, como la interacción con receptores post sinápticos cerebrales, y en un segundo momento, alteraciones más permanentes y complejas como son los cambios en la información intracitoplasmática, con eventual modificación de la expresión celular neuronal.

Se insiste que este dato -desde el punto de vista clínico-, es muy significativo, si se toma en cuenta que no sólo es proclives al PTSD la población expuesta a grandes traumas, sino también aquella, que está sometida a micro-traumas cotidianos y que, en general, por principio de adaptación patológica al estímulo estresante, no posee reconocimiento de la situación.

Con relación a la vulnerabilidad personal, el estudio con ratas *wistar* investigó la neurobiología del temperamento y demostró que la amígdala inestable (que en general presenta aumento de CRH, de receptores CRH (Bmax), de sensibilidad CRH (Kd), de la actividad basal-, es el marcador de rasgo neurobiológico, neuroquímico y neurohormonal específico del sujeto con mayor vulnerabilidad a presentar PTSD.

Esto se ha observado en estudios experimentales con animales. Utilizando ratones *wistar* (altamente inestables), frente a los ratones *Fawn Hooded* (que presentaban estabilidad de la amígdala). Estos últimos fueron mucho menos vulnerables y demostraron baja posibilidad de contraer signos similares a los del PTSD.

En un reciente estudio, realizado luego del atentado a los Torres Gemelas de Nueva York, replica en humanos, lo que se conocía con relación a estudios experimentales. La mayor posibilidad de PTSD luego del atentado estaba asociada a dos factores: mayor cercanía física o afectiva al evento y mayor comorbilidad con trastornos de ansiedad, depresión y de pánico previo al evento. Los sujetos mostraron más vulnerabilidad respecto de aquéllos que no habían presentado ninguna de estas sintomatologías con anterioridad (21).

Estrés y apoptosis

Existe una correlación directa entre estrés agudo-crónico y neurodegeneración. La muerte celular está determinada entre otros por dos factores: necrosis y apoptosis.

La necrosis se produce por traumatismo - sustancias tóxicas, isquemia e infarto cerebral- y no aparece asociada directamente al estrés.

Sin embargo la apoptosis (del griego, *apo*, separado de y *poptosis*, caída), representa la muerte solitaria o suicidio celular y si bien no en forma exclusiva, sí se encuentra ligada al estrés.

La apoptosis es un complejo mecanismo en el cual intervienen procesos de membrana, citoplasmáticos y nucleares. Como ya se mencionó, el estrés puede generar

apoptosis. Para comprender este fenómeno es necesario definir dos tipos de proteínas: **parapoptóticas** y **antiapoptóticas**.

Las **proteínas apoptóticas** provocan ataque a la membrana mitocondrial y ruptura del ADN. Entre ellas se encuentran: Bax, Bad, Bak, Bik, Mec y Caspasas (cisteino-proteinasas Ca dependientes).

Las **proteínas antiapoptóticas** son las que mantienen la supervivencia y clonogenicidad: las más conocidas son: Genes "Survivin Naip", BCL2, BCL XL, CED 9, ABL (oncogénica) y proteínas proapoptóticas (*cuadro 7*).

Alcanzar un conocimiento global del proceso apoptótico produce una ventaja clínica significativa, ya que diferentes drogas frecuentemente utilizadas en la práctica clínica recientemente fueron descubiertas como antiapoptóticas produciendo efectos beneficiosos al proceso neurodegenerativo.

Con relación a la psicoeducación, conocer el factor neurodegenerativo producido por el estrés crónico- agudo, como así también los factores antiapoptóticos de los psicofármacos, resultaría altamente eficaz para generar conciencia en el paciente tanto del efecto agresivo del estrés como del efecto protector de los psicofármacos sobre la neurona.

Cuadro 7

Proteínas: pro y anti-apoptóticas

- Genes "Survivin Naip"
- BCL-2
- BCL-XL
- CED-9
- ABL (Oncogénica)
- Proteína pro-apoptóticas

- Bax
- Bad
- Bak
- Bik
- Mec
- Caspasas (cisteino-proteinasas
Ca dependiente)

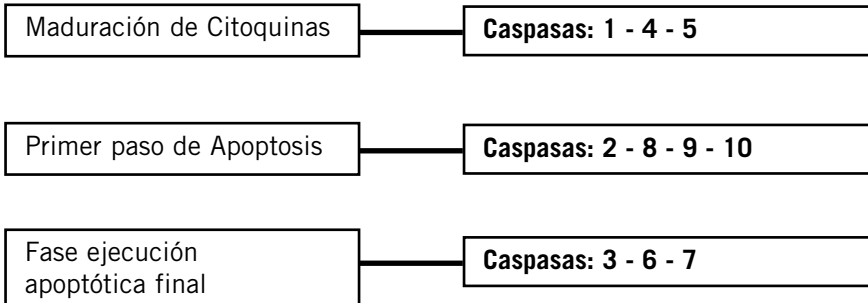
• **Mantienen:**
supervivencia
y clonogenicidad

• **Provocan:**
• Ataque membrana mitocondrial
• Ruptura del ADN

Las **caspasas** participan activamente en la apoptosis celular. Existen diferentes tipos de caspasas con diferentes funciones. Las caspasas 1, 4 y 5 están asociadas a la maduración de citoquinas; las 2, 8, 9, 10 al primer paso apoptótico y las 3, 6 y 7 están relacionadas con la fase de ejecución apoptótica final (*cuadro 8*).

La muerte celular apoptótica depende de los siguientes tres pasos:

- 1) Interrupción del transporte de electrones en la fosforilación oxidativa y en la producción de ATP;

Cuadro 8**Clasificación de caspasas**

- 2) Liberación de proteínas que disparan caspasas: alteración del potencial de oxidación y reducción celular (Redox).
- 3) Apertura del poro PT, que estaría determinado por un daño osmótico sufrido por la mitocondria, seguido por hinchazón mitocondrial, desacoplamiento de ATP, activación de caspasas 9, liberación del Citocromo C y explosión mitocondrial, con activación aberrante de caspasas.

Si bien el estrés podría provocar efectos devastadores, se siguen estudiando fármacos con efectos neuroprotectivos.

El Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF), es el mayor factor neurotrófico de estimulación cerebral. Este incrementa el factor IKHRL1, el factor ERK y el AMPc. Produce además, un aumento de la serina 9 GSK3 beta, que se comporta como un potente inhibidor de la GSK3 (que posee importantes efectos neurotóxicos (25).

En los últimos años, se ha podido demostrar que el aumento BDFN se puede lograr con la administración crónica (no de la aguda) de psicofármacos. Este efecto neurotrófico produce aumento de la neuroplasticidad, aumento de la neurogénesis y prevención de la atrofia celular. En este proceso intervendría un marcado incremento del AMPc-BDNF-CREB (16).

La fluoxetina produce un aumento de la actividad neurotrófica fibroblástica y un aumento del factor trófico de los neurofilamentos en córtex e hipocampo. Es importante destacar que estas dos áreas son precisamente muy afectadas en el paciente con PTSD (26).

Con relación al efecto neuroprotector del litio, éste activa el BDNF generando un aumento del CREB y una activación génica de: BCL 2 y del Factor de Crecimiento Nneural (*Neural Grow Factor, NGF*).

Por otro lado el litio es un inhibidor de la GSK3-beta que tiene efecto proapoptótico. Esta acción la produciría por la fosforilación de la serina-9.

La administración crónica de litio (no así la aguda) posee efectos neuroprotectivos en particular en las áreas del córtex y del hipocampo (20).

Con relación al ácido valproico, ha evidenciado que produce un aumento en la sobrevida celular (AMPC , BDNF, BCL2, MAP Kinasa (*Mitogen Activate Protein-kinasa*), en la resiliencia celular y en la neuroplasticidad general (27).

Una clasificación tipológica ayudaría a definir la terapéutica en PTSD:

- **Tipo 1:** serían los pacientes con características depresivas, panicosas. Podría presentar hipoflujo en la corteza pre-frontal y disminución de la actividad dopaminérgica de la red cortico-frontal.
- **Tipo 2:** serían aquellos con impulsividad y con hiper-respuesta a la yohimbina, aumento de los *flashback*, patología de receptor alfa pre-sináptico, que provocaría un aumento aberrante de la noradrenalina (1).
- **Tipo 3:** corresponderían a los depresivos, ansiosos, que tendrían una disminución del *binding* y de la afinidad a receptores a benzodiazepinas y disminución total de la actividad Gaba (3, 4, 5, 6).

El litio, los antidepresivos IRSS y los duales muestran buena eficacia para el abordaje de los diferentes subtipos. Para finalizar, cabe señalar que los tratamientos combinados (psicoterapia mas psicofármacos) han demostrado utilidad en la disminución sintomática del PTSD (20).

Con relación a los psicofármacos, y a la luz de los nuevos descubrimientos, no solo serían útiles para disminuir los síntomas, sino que cumplirían una función que hasta el momento no estaba definida, que sería la de neuroproteger a las células cerebrales.

Bibliografía

1. **Bramsen, I.; Dirkzwager, A.:** "Predeployment personality traits and exposure to trauma as predictors of posttraumatic stress symptoms: a prospective study of former peacekeepers", *American J. Psychiatry* 2000; 157: 1115-1119.
2. **Bremner, D.; Chin, K.:** "Positron emission tomography measurement of cerebral metabolic correlates of yohimbine administration in combat-related posttraumatic stress disorder", *Archives G. Psychiatry* 1997; 54: 246-254.
3. **Bremner, D.; Innis, R.:** "Decreased benzodiazepine receptor binding in prefrontal cortex in combat-related posttraumatic stress disorder", *American J. Psychiatry* 2000; 157: 1120-1126.
4. **Bremner, D.; Lawrence, H.:** "Neural correlates of exposure to traumatic pictures and sound in Vietnam combat veterans with and without posttraumatic stress disorder: a positron emission tomography study" , *Biol. Psychiatry* 1999; 45: 806-16.
5. **Bremner, J. D.; Narayan, M.:** "Neural correlates of memories of childhood sexual abuse in women with and without posttraumatic stress disorder", *American J. Psychiatry* 1999; 156 (11): 1787-1795.
6. **Davis, M.; Whalen, P.J.:** "The amygdala: vigilance and emotion", *Molecular Psychiatry* 2001; 6: 13-34.
7. **Davison, J.; Pearlstein, P.:** "Efficacy of sertraline in preventing relapse posttraumatic stress disorder"

der: Results of a 28-week double-blind, placebo-controlled study", *American J. Psychiatry* 2001; 158: 1974-1981.

8. Ousch, E. A.; Benson, B.: "Regional cerebral blood flow correlated with flashback intensity in patients with posttraumatic stress disorder", *Biol. Psychiatry* 2001; 50 (4): 246-53.

9. Ojan, F.: "Brain function in a patient with torture related post-traumatic stress disorder before and after fluoxetine treatment: a positron emission tomography provocation study", *Neuroscience Letters* 2001; 297 82: 101-104

10. Rasmusson, A.; Hauger, R. L.: "Low baseline and yohimbine-stimulated plasma neuropeptide Y (NPY) levels in combat-related PTSD", *Biol. Psychiatry* 2000; 47 (6): 526-39.

11. Schuff, N.; Neylan, T.: "Decreased hippocampal N-acetylaspertate in the absence of atrophy in posttraumatic stress disorder", *Biol. Psychiatry* 2001; 50 (12): 952-9.

12. Semple, W.; Goyer, P.: "Higher brain blood flow at amygdala and lower frontal cortex blood flow in PTSD patients with comorbid cocaine and alcohol abuse compared with normals", *Psychiatry* 2000; 63 81): 65-74.

13. Shin, L.; McNally, R. J.: "Regional cerebral blood flow during script-driven imagery in childhood sexual abuse-related PTSD: A PET investigation", *American J. Psychiatry* 1999; 156: 84-90.

14. Vaidya, V. A.; Duman, R. S.: "Depression-emerging insights from neurobiology", *British Med. Bull.* 2001; 57: 61-79

15. Wessa, M.; Flor, H.: "Posttraumatic stress disorder and trauma memory a psychobiological perspective", *Z Psychosom Med Psychother* 2002; 48 (1): 28-37.

16. Zubieta, J. K.; Chinitz, J. A.: "Medial frontal cortex involment in PTSD symptoms: a SPECT study", *J. Psychiatry Res* 1999; 33 (3): 259-64.

17. Davison, J. R.; Rothbaum, B. O.: "Multicenter, double-blind comparison of sertraline and placebo in the treatment of posttraumatic stress disorder", *Archives G. Psychiatry* 2001; 58 (5): 485-92.

18. Fukumoto, T.: "Chronic lithium treatment increases the expression of brain-derived neurotrophic factor in the rat brain", *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 158 (10): 178-97

19. Galea, S.; Ahern, J.: "Psychological sequelae of the september 11 terrorist attacks in New York City.", *The New England Journal of Medicine*, 2002; 346: 340-345

20. Kaplan, Z.; Weiser, M.: "Motivation to serverin the military influences vulnerability to future post-traumatic stress disorder", *Psychiatry Res* 2002; 109 (1): 45-9.

21. Korneyev, A. Y.: "Stress-induced tau phosphorylation in mouse strains with different brain Erk1 + 2 immunoreactivity", *Neurochem Res* 1998; 23 (12): 1539-1543.

22. Liberzon, I.; Taylor, S. F.: "Alteration of corticotalamic perfusion ratios during a PTSD flashback", *Depress Anxiety* 1996-97; 4 (3): 146-50.

23. Mai, L.; Jope, R. S.: "BDNF-mediated signal transduction is modulated by GSK3 beta and mood stabilizing agents", *J. Neuro Chem* 2002; 82 (1): 75-83

24. Mallei, A.; Shi, B.: "Antidepressant treatments induce the expression of basic fibroblast growth factor in cortical and hippocampal neurons", *Mol Pharmacol* 2002; 61 (5): 1017-24

25. Manji, H. K.; Chen, G.: "PKC, MAP kinases and the BCL2 family of proteins as long-term targets for mood stabilizers", *Mol Psychiatry* 2002; 7 Suppl 1: 46-56

26. Martenyi, F.; Brown, E. B.: "Fluoxetine versus placebo in posttraumatic stress disorder", *Journal Cl. Psychiatry* 2002; 63 (3): 199-206.

27. Shaw, M.; Strother, S.: "Abnormal functional connectivity in posttraumatic stress disorder", *Neuroimage* 2002; 15 (3): 661-74.

28. Taylor, F.; Raskind, M. A.: "The alpha 1-adrenergic antagonist prazosin improves sleep and nightmares in civilian trauma posttraumatic stress disorder", *J. Clin Psychopharmacol* 2002; 22 (1): 82-5.

4.3. PTSD, vigencia en la actualidad social: violencia urbana; terrorismo; abuso/maltrato infantil; secuela en veteranos de Malvinas

SILVIA BENTOLILA

No puedo, no puedo, tengo que salir. Mi ser está afuera. Voy en busca de él, yo se que me espera. Lo encontré en la esquina, caminando lo veré. Él sabe que lo busco, por primera vez. Mi vista mira al frente, y se hace aguda por el viento. ¿Quién sabe donde esté mi ser?, tal vez paseando por el tiempo.

Más que tiempo, juraría que mi mente y mi ser quedaron congelados en el ayer.

¿La guerra de Malvinas no fue ayer?. Han pasado 16 años y sigo tan perdido, como a la vuelta de Malvinas, sin encontrarme en una esquina. ¿Será que mi vida quedó en Malvinas?

Si es así, quiero volver a Malvinas, A buscar mi vida.

Qué lástima que estés tan lejos, Añoranza de mi vida (1).

La exploración y el estudio de la naturaleza de la memoria traumática, quizá nos conduzca a comprender en profundidad el padecimiento que hoy nos ocupa (2,3)

Aceptar "TEPT Complejo" (*Complex PTSD*) (4) como categoría diagnóstica implica adoptar un posicionamiento clínico-terapéutico, avalado por reconocidos investigadores y una larga experiencia profesional en este campo (5,6)

En el estudio realizado por la Fundación de Docencia e Investigación de Psicofarmacológica (FundoPsi), el Departamento de Medicina Nuclear de la Universidad de Mendoza y el Servicio de Salud Mental del H.I.G.A. C.M. Dr. D. Paroissien de la Pcia.de Buenos Aires, en pacientes veteranos de la guerra de Malvinas con estrés post-traumático, se comprobó por imágenes en la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) alteraciones en estas zonas cerebrales.

El objetivo fue evaluar el metabolismo neuronal de la glucosa, por medio de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET-FDG) y correlacionar los hallazgos

con la clínica sintomatológica, medido a través de los valores de las Escalas aplicadas para la evaluación de este trastorno.

La **población** estudiada fueron 21 veteranos de la guerra de Malvinas (35-45 años), de los cuales 15 presentaban sintomatología compatible con los criterios para PTSD, según el DSM-IV. Y seis veteranos como grupo control, ya que no reunían los criterios para el diagnóstico de PTSD.

Se realizó a todos los pacientes un *wash-out* de psicofármacos, 5 días previos a la evaluación.

Criterios de exclusión: historia de enf. Bipolar, Esquizofrenia u otros Trast. Psicóticos, Enf. Mental Orgánica (adicciones), Trast. Facticios, Diag. Primario de: Depresión Mayor, TOC, otros Trast. De Ansiedad, Enf. Médica Aguda o Crónica

Los pacientes fueron evaluados con:

- 1) Historia Clínica
- 2) Escala de Hamilton de Ansiedad
- 3) Escala Montgomery-Åsberg para Depresión
- 4) Escala de Eventos
- 5) C.A.P.S.
- 6) Escala Calidad de Vida
- 7) SCID I
- 8) SCID II
- 9) Resonancia Magnética Nuclear Cerebral (RMN)
- 10) Tomografía por Emisión de Positrones (PET)
- 11) Dosaje de cortisol plasmático

En Argentina, país con una historia marcada por situaciones que podrían encuadrarse fácilmente como "experiencias Traumáticas", resulta llamativo que en el área de la Salud Mental y específicamente en la Psiquiatría, hace sólo escasos años, salvo valiosas experiencias aisladas, el campo del TEPT haya sido poco explorado. Quizá, en consonancia con el hecho de que el trauma, como factor etiológico en la génesis de la psicopatología, fue ampliamente ignorado desde el final de la segunda guerra mundial hasta después de la culminación de la guerra de Vietnam. Es, precisamente, como respuesta a la necesidad de "capturar" los efectos psicopatológicos de la traumatización en los veteranos de esta última guerra que el PTSD es creado para su inclusión en el DSM-III (7).

Para el DSM-IV, el trastorno por estrés postraumático se encuentra comprendido en el apartado de trastornos de ansiedad y partiendo de que *"la persona ha estado expuesta a un acontecimiento traumático en el que han existido muertes o amenazas para su integridad o de los demás, y ha respondido con temor, desesperanza u horror intensos"*, el trastorno se manifiesta a través de tres grandes grupos de síntomas (8):

1. **Evitativos (disociativos):** Alteraciones de la Memoria, respecto de situaciones, lugares, personas, pensamientos relacionados con el evento traumático, sensación de desapego, hipobulia, aislamiento, desesperanza, desafectivización, despersonalización.

2. **Intrusivos o de re-experimentación:** pesadillas, recuerdos, flashbacks, malestar psico-físico frente a la asociación al acontecimiento traumático, con respuestas fisiológicas.
3. **Hiperactivación:** irritabilidad, hipervigilancia, respuesta exagerada, insomnio, paraprosexia, ataques de ira, mal control de los impulsos.

Para el DSM-IV, se considera **agudo**, si los síntomas están presentes menos de 3 meses. Si duran 3 meses o más se lo considera **crónico**. De **inicio demorado** cuando los síntomas se manifiestan pasado los 6 meses del acontecimiento traumático, provocando estas alteraciones un malestar y un deterioro social, laboral y afectivo significativo.

Sin embargo, para prestigiosos investigadores clínicos (5,6,7,9,10,11,12) el trastorno que se define a partir del DSM IV, se corresponde más frecuentemente con lo que Terr describe como TEPT del TIPO I, (*cuadro 1*) (13), describiendo en el apartado de **trastornos asociados**, un cuadro que tendría entidad propia, es el denominado TEPT Complejo, o Trastorno por Estrés Extremo (Disorder Extreme Stress not Otherwise Specified (DESNOS)) (14,15), de gran relevancia clínica por la alta prevalencia y el subdiagnóstico en la población asistida, y porque requiere de un abordaje psicofarmacológico y psicoterapéutico particular. Tan es así que la terapéutica instituida para el TEPT podría ser nociva para el DESNOS (16)

Las forma clínica de presentación del trastorno dependerá de la edad en la que ocurre el trauma, la relación entre la víctima y el agente responsable del trauma, la duración de la experiencia, los recursos previos del paciente y el soporte social del mismo. Diferentes autores hacen referencia especialmente a pacientes con traumas por (*cuadro 2*):

- abuso (sexual, físico y emocional);
- negligencia;
- violencia familiar;
- abuso de sustancias y alcohol en la familia.

"Mientras que los niños con problemas relacionados con el abuso y la negligencia pueden recibir una variedad de etiquetas psiquiátricas, ninguno de dichos diagnósticos capturan el profundo desarrollo de sus alteraciones ni los orígenes traumáticos de sus presentaciones clínicas particulares" (17).

Existe evidencia clínica suficiente para demostrar que el abuso del niño y la negligencia deterioran la capacidad para la auto-regulación futura (18, 19, 20).

Los criterios diagnósticos para el Trastorno por Estrés Extremo (*TEE, Disorder Extreme Stress not Otherwise Specified, DESNOS*), tienen en cuenta seis áreas de alteraciones que comprenden: la regulación de los afectos y los impulsos, la atención y la conciencia, la percepción de sí mismo, la relación con los otros, las somatizaciones y el sistema de creencias (*cuadro 3*) (21).

Quizá la categoría F62.0 de la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª edición (C.I.E 10) en su definición de... "*cambio perdurable de la personalidad después de experiencia catastrófica*"..., pueda aproximarse más a lo descrito en el párrafo anterior.

Cuadro 1**Trastorno por Estrés Extremo o Complejo
(Disorder Extreme Stress not Otherwise Specified, DESNOS)**

(Según TERR 13, 14, 15, 16)

Tipos de eventos traumáticos

Traumas del Tipo I (Eventos traumáticos cortos e inesperados)

1. Eventos repentinos, peligrosos y abrumadores.
2. Experiencias traumáticas aisladas, por lo general, poco frecuentes.
3. De duración limitada
4. Eventos que son recordados en detalle y crean recuerdos más vividos y completos que el tipo II
5. Por lo general, conducen a síntomas típicos del PTSD, como son las ideas intrusas, la evitación y la sobrecitación.
6. Tienden a ser reexperimentados.
7. Generalmente, se da una pronta recuperación, aunque en ocasiones puede cronificarse
8. Ejemplos: ser víctima de violación, catástrofes naturales, accidentes automovilísticos graves, asaltos a mano armada, francotiradores.

Traumas del Tipo II (Factores estresantes ininterrumpidos y repetidos)

1. Traumas variables, múltiples, crónicos, y de larga duración, repetidos y anticipados.
2. Por lo general, son causados intencionalmente por el hombre.
3. Inicialmente, se presentan como factores estresantes del tipo I, pero tienden a reaparecer.
4. La víctima suele sentirse indefensa, atrapada e incapaz de defenderse.
5. Los recuerdos son, por lo general, confusos, borrosos y aislados- y disgregados- debido a la disociación; a medida que pasa el tiempo, la disociación se puede volver una forma de manejar la situación para que no sea tan dolorosa y abrumadora.
6. Pueden conducir una visión equivocada de sí mismo y del mundo; y, además pueden estar acompañados por sentimientos de culpa, vergüenza y desvalorización.
7. Generalmente conducen a problemas de carácter y trastornos de identidad de larga duración y, a problemas en las relaciones interpersonales, lo cual se manifiesta en un alejamiento de los demás, con una disminución en la capacidad afectiva y en la reactividad emocional.
8. Los intentos de autodefensa pueden involucrar el uso de respuestas disociativas, negación e insensibilidad o anestesia afectiva, el aislamiento, el abandono de uno mismo y el consumo de drogas.
9. Ejemplos de esta clase de incidentes serían el abuso sexual o físico continuo, malos tratos reiterados, guerras, tortura o secuestros con reclusiones prolongadas

Cuadro 2**Porcentajes de diferentes tipos de trauma en 70 admisiones consecutivas en un Centro de Trauma**

(Van der Kolk 5, 6)

Tipo de trauma	0-5 años %	7-12 años %	13-18 años %	+ de 19 años %	Toda la vida %
Negligencia	58.2	71.4	81.1	80.0	91.4
Separación y pérdida	47.10	61.4	81.4	84.3	98.6
Abuso Emocional	51.4	77.1	85.7	82.9	85.7
Abuso Físico	41.4	54.3	55.7	50.0	80
Abuso Sexual	25.7	41.4	41.4	44.3	74.3
Testigo de Violencia	54.3	71.4	78.6	70.0	87.1
Otros Traumas	50.0	55.7	65.7	82.9	91.4
Familia con abuso de sustancias	40.0	50.0	67.1	65.7	75.7

La prevalencia del PTSD varía considerablemente según los autores, los criterios diagnóstico utilizados, la población objeto de estudio (DSM IV) (*cuadro 3*).

Se ha convertido en un diagnóstico común en pacientes psiquiátricos. Un estudio sobre los registros de 384.000 personas asistidas por Medicare en Massachusetts (1997/8), reveló que el PTSD y la depresión constituían los diagnósticos psiquiátricos más frecuentes. Las estadísticas oscilan desde 6% al 12.3% (22, 23, 24). El Estudio Nacional de Co-morbilidad (EE.UU.) estimó la prevalencia en un 7,8 % (25).

Las tasas se incrementan significativamente en la población expuesta a eventos traumáticos como la guerra, atentados, abuso sexual, violaciones, incendios, violencia urbana, asaltos, accidentes, adquiriendo relevancia, (Yehuda y Mc. Farlane 1994), por el aumento exponencial de estas situaciones en la sociedad actual (*cuadro 4*).

La *Epidemiological Catchment Area* encontró una prevalencia mayor al 20% en la población expuesta al riesgo (31).

El 60,7% de los hombres y el 51,2% de las mujeres, sufre una situación traumática a lo largo de su vida. (National Comorbidity Survey, EE.UU.). Más del 25% experimenta múltiples situaciones traumáticas, de estos un porcentaje variable desarrollará el PTSD (25).

Resulta relevante señalar que en la población investigada de veteranos de la guerra de Malvinas residentes en el conurbano de la ciudad de Buenos Aires, se comprobó una tasa de prevalencia del 39,8%, manifestando formas incompletas del cuadro el 27 % (32).

El PTSD, es quizás uno de los pocos trastornos que tienen claramente identificado un agente externo entre las causas que lo generan. Se deben considerar al menos tres dimensiones:

Cuadro 3

Porcentajes de diferentes tipos de trauma en 70 admisiones consecutivas en un Centro de Trauma

(Van der Kolk 5, 6)

1) Alteraciones en la regulación de los afectos e impulsos (Se requiere: A y uno de B a F)

- A. Regulación de los afectos
- B. Modulación de la agresión
- C. Conductas auto-agresivas
- D. Ideación suicida
- E. Alteraciones en la conducta sexual
- F. Excesiva toma de riesgos

2) Alteraciones en Atención ó conciencia (Se requiere: A ó B)

- A. Amnesia
- B. Episodios disociativos y/o despersonalización

3) Alteraciones en la percepción de sí mismo (Se requiere: dos de A a F)

- A. Sentimiento de incapacidad
- B. Sentirse permanentemente dañado
- C. Sentimientos de culpa
- D. Vergüenza
- E. Nadie puede entenderme
- F. Sentimiento de minusvalía

4) Alteraciones en la relación con los otros (Se requiere: uno de A a C)

- A. Incapacidad de confiar
- B. Revictimización
- C. Victimización de otros

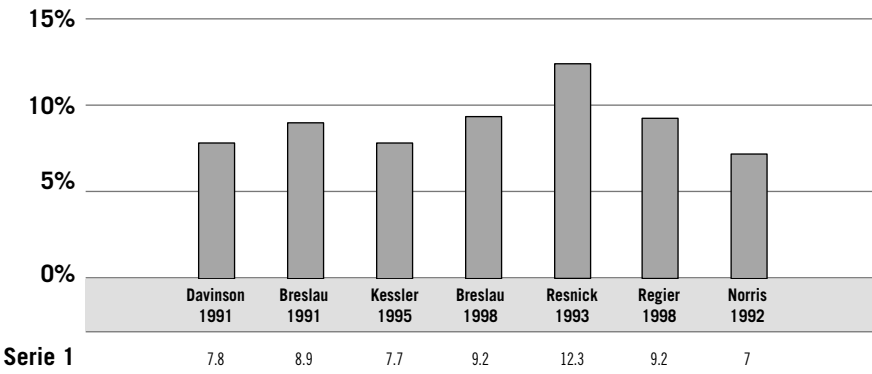
5) Somatización (Se requiere: dos de A a E)

- A. Sistema digestivo
- B. Dolor crónico
- C. Síntomas cardiovasculares
- D. Síntomas conversivos
- E. Síntomas sexuales

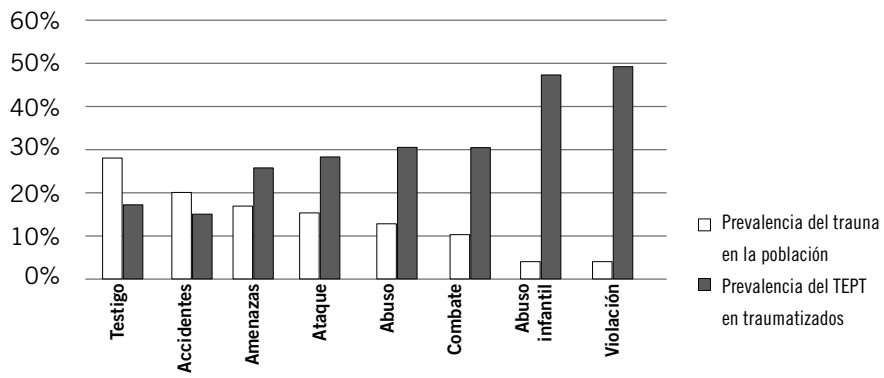
6) Alteraciones en los sistemas de creencias (Se requiere: A ó B)

- A. Desesperación, sin esperanza
- B. Pérdida de las creencias previas fundantes.

Cuadro 4 Prevalencias de por vida del Trastorno por Estrés Postraumático (PTSD) en la comunidad general, según diferentes autores



Cuadro 5 Prevalencia del Trastorno por Estrés Postraumático en relación a diferentes traumas en la población



- a) **La vulnerabilidad personal:** Hay grupos que han mostrado mayor vulnerabilidad, como son los niños, adolescentes y las mujeres). El haber padecido una historia de abuso y negligencia en la niñez predispone al individuo a desarrollar PTSD frente a situaciones de estrés posteriores (33, 34, 35, 36, 37). Tener un padecimiento psíquico previo, vulnerabilidad biológica y genética, y tendencia a reacciones disociativas (38, 39, 40, 41, 42, 43, 44).
- b) **Las características del evento traumático:** La intensidad del estresor (la magnitud del estrés de combate experimentado por los veteranos de Malvinas, al igual que los veteranos de Vietnam, se relaciona con el riesgo de padecer PTSD; la inescapabilidad (la prevalencia de PTSD en veteranos sobrevivientes del Crucero Gral. Belgrano, hundido en la guerra de Malvinas es mayor que la media, y presentan, en su mayoría, cuadros más severos, en las víctimas de campos de concentración la prevalencia asciende a casi el 90%) (45, 46).

El agente responsable del trauma (más cuando es el cuidador es quien lo inflige, hay mayor riesgo de padecer PTSD ó DESNOS (47, 48). (cuadro 5)

c) **El contexto postraumático:** El apoyo y contención familiar y social disminuyen el impacto del estresor (recursos disponibles para un tratamiento precoz). En una investigación posterior al atentado del las Torres Gemelas al 11 de Septiembre del 2001, en 3.134 pacientes se encontró mayor distrés en residentes de áreas cercanas al atentado en relación a los que vivían en las más alejadas y una fuerte correlación entre el tiempo dedicado a mirar televisión, posterior al atentado y la intensidad del estrés postraumático, similar a lo encontrado en otros estudios sobre el atentado de Oklahoma City (49, 50, 51).

Estas tres dimensiones interactúan entre sí de manera tal que, a mayor vulnerabilidad, un estresor de menor intensidad podrá desencadenar el trastorno y, viceversa, del mismo modo, la contención familiar y social podrá amortiguar el impacto traumático o amplificarlo.

En relación a los excombatientes de la guerra de Malvinas, se confirman en su mayoría los factores de riesgo descriptos por Fairbank (cuadro 6) (52).

Cuadro 6

Factores de riesgo en veteranos de la Guerra de Malvinas

(Adaptado de Fairbank y col. 2000)

<u>Factores de riesgo pre-bélico</u>	<u>Factores de riesgo bélico</u>	<u>Factores de riesgo post-bélico</u>
- Historia de traumas previos.	- Enlistamiento obligado.	- Baja contención y reconocimiento social y familiar.
- Historia familiar con trastornos psiquiátricos	- Recibir heridas en combate.	- Dificultades para reinserción laboral.
- Trastornos psiquiátricos previos.	- Ser testigo de atrocidades o violencia abusiva.	- Eventos estresantes de postguerra.
- Edad temprana de reclutamiento.	- Riesgo de vida o amenazas.	
- Baja escolaridad.	- Clima adverso, comida inadecuada.	

Comorbilidades

Desafortunadamente , quizá por falta de diagnóstico precoz, por las características propias del trastorno o del hecho traumático que lo desencadenó (las violaciones, el abuso, los conflictos bélicos perdidos, la violencia familiar, promueven un sentimiento de vergüenza y son sus síntomas frecuentemente ocultados) son escasas las oportunidades de diagnosticar un PTSD puro (53).

Hablar de comorbilidad con PTSD, plantea un interrogante científico, (54) ¿Son la depresión, los trastornos de ansiedad, las adicciones, las fobias, los trastornos de

la personalidad, etc., cuadros en co-morbilidad con el PTSD? ¿ O representan un continuum de la evolución sindrómica? (55, 56)

El TEPT es una categoría relativamente reciente, una construcción diagnóstica que surgió como respuesta a la necesidad de abarcar a un grupo de personas con un padecimiento particular, y por ende en revisión permanente.

Se pudo constatar que el 72% de las personas que desarrollaron PTSD después de un desastre natural, cumplían con criterios para otro diagnóstico psiquiátrico (53).

Para algunos autores el TEPT, disociación, somatización y desregulación afectiva representan un espectro de adaptación al trauma. Proponen así, como parte del cuadro síntomas que en el DSM-IV aparecen como factores asociados. De manera particular en aquellos casos cuando la traumatización se produjo, en los primeros años de vida por tiempo prolongado, en víctimas de cautiverio, tortura y siempre en condiciones en las que el trauma lo inflinge otro ser humano, muy especialmente si éste es el responsable del cuidado de la víctima (5, 6, 7, 9, 11).

Sin embargo y hasta tanto se resuelva esta pregunta, hablaremos de los trastornos co-mórbiles con TEPT, los que son a su vez los diagnósticos diferenciales más frecuentes (57, 58).

El 80 % de los pacientes con TEPT, presentará además otro diagnóstico (59, 60, 61):

- Depresión mayor: 48%;
- Distimias: 22%;
- Abuso de sustancias ó alcohol: 34,5%;
- Pánico: 7,3%;
- TAG: 16%;
- Fobias: 48%;
- Trastornos de conducta: 43.3%.

La población objeto de nuestra investigación presentaba resultados similares, con un índice mayor al 40% para trastornos depresivos, altos valores en las escalas de ansiedad y más de un 50% en co-morbilidad para trastornos de la personalidad, en el Eje II del DSM-IV.

El trauma en la niñez se asocia con el desarrollo de trastornos de la personalidad (Eje II) o personalidad fronteriza o *borderline*.

Se plantea nuevamente el interrogante, de sí la historia de trauma infantil es la que evolucionará hacia los trastornos de la personalidad o si la vulnerabilidad previa, determinada por la personalidad, es la que favorece el desarrollo del PTSD, pudiendo ser válidos ambos presupuestos.

Si se analizan los criterios para el diagnóstico de Trastorno por Estrés Extremo (*TEE, Disorder Extreme Stress not Otherwise Specified, DESNOS*), gran parte de ellos, se superponen con los del trastorno límite o *borderline* de la personalidad (37, 62, 63).

Para algunos investigadores clínicos, los trastornos disociativos son parte del complejo sintomático, considerándose los mecanismos disociativos como factores de riesgo (5, 6, 64, 65, 66, 67, 68). Se presentan habitualmente asociados a trastornos somatomorfos, especialmente al trastorno de somatización (69, 70).

Todo lo cual no excluye, los resultados publicados de serias investigaciones sobre el incremento del riesgo tanto de enfermar como de padecer síntomas orgánicos en pacientes con PTSD (71, 72).

En ex-combatientes de la guerra de Malvinas (residentes de la zona del Gran Buenos Aires), la presencia de alteraciones en el aparato digestivo, cardiovascular y el sistema osteoarticular es mayor a la media esperada para la edad (23,6%, 19 % y 29% respectivamente) (73).

En síntesis, los siguientes cuadros son en orden decreciente los trastornos más frecuentemente asociados al PTSD: trastorno depresivo mayor, abuso de sustancias y alcohol, trastorno de pánico, trastornos disociativos, trastorno de somatización y fobias.

Diagnóstico Diferencial

Nunca se insistirá lo suficiente en la necesidad de un diagnóstico precoz, dado que un porcentaje considerable de los pacientes que padecen PTSD, no consultan en el período agudo y evolucionan hacia la cronicidad con la casi inexorable complicación del mismo y, el deterioro funcional.

Los pacientes llegan a la consulta luego de varios años de evolución y frecuentemente por alguno de los cuadros asociados, de los que es necesario hacer el diagnóstico diferencial

El **trastorno depresivo mayor**, es una de las formas habituales de consulta. Pacientes con severos síntomas depresivos, con ideación o intento de suicidio, son traídos en general, por familiares o amigos (excepcionalmente consultan por iniciativa propia)

La depresión mayor comparte con el PTSD, el embotamiento, la anhedonia, el insomnio, los sentimientos de culpa y en un futuro abreviado, los malestares somáticos, la labilidad emocional, el retraimiento social.

El diagnóstico diferencial es complejo y dificultoso. Hay que realizar una detallada y minuciosa historia clínica en la búsqueda de síntomas intrusivos, de alteraciones mnésicas y mecanismos disociativos (59).

El **abuso de sustancias y de alcohol**, está igualmente asociado, con lo cual es peyoratorio para establecer la estrategia terapéutica, descartar la etiología traumática, dado que varios autores han postulado entre otras causas del abuso, particularmente de alcohol, la búsqueda de anestesiar los síntomas intrusivos (60, 61).

Diversas formas de fobias, se desarrollan en forma reactiva, a partir de un origen traumático.

El **Trastorno Disociativo**, es uno de los diagnósticos diferenciales más complejos, dado que en muchos casos de TPET en la niñez (abuso sexual, maltrato, violencia, víctimas de catástrofes naturales y más aún producidas por el hombre, cautiverio etc.), esta parece ser una forma de resolución fallida de adaptación a la

situación histórico-biológica de estas personas. Comparten la amnesia, las imágenes retrospectivas, la impulsividad, la sensación de despersonalización, reacciones de fuga o aislamiento, las conductas suicidas, auto y hetero-agresivas. (74,75,76,77)

Un ejemplo de ello lo dan pacientes con diagnóstico de Bulimia Nerviosa, en los que varios investigadores hallaron hasta en un 70 % de pacientes historias de abuso, asociadas a un Trastorno Disociativo y Trastornos de la Conducta Alimentaria

Matsakis encontró que entre un 40 a 60 % de las mujeres con trastorno de la alimentación, como anorexia y bulimia, tenían una historia de abuso físico y/o sexual (78,79)

En todo diagnóstico de Trastorno Disociativo se impone descartar el origen traumático

En el **trastorno límite de la personalidad**, al igual que en los trastornos disociativos, se confunde la causa y la consecuencia, porque por una parte las alteraciones de la personalidad en el eje II del DSM-IV, determinan un factor de vulnerabilidad para padecer PTSD. Por otra parte, algunas de las situaciones traumáticas severas que desencadenarían habitualmente un PTSD, se encuentran presentes en la historia de los primeros años de vida de los individuos que luego padecerán una personalidad de tipo *borderline*. Comparten la inestabilidad emocional y en las relaciones interpersonales, el bajo control de los impulsos, con la consecuente tendencia al abuso de sustancias, atracones de comidas, búsqueda de situaciones de riesgo, conductas suicidas, de automutilación, de promiscuidad sexual, de irritabilidad y de ansiedad, los sentimientos de vacío y sin-sentido, la ira y las peleas frecuentes, los síntomas disociativos, y la ideación paranoide (que en el caso del PTSD, es muchas veces una forma de defensa frente a los sentimientos de desconfianza, particularmente cuando la situación traumática fue provocada por otro ser humano (tortura, abuso, secuestro, guerras, etc.) (82, 83).

El índice de riesgo de suicidio en pacientes con PTSD, es mayor que el de la población general y es uno de los más altos, en los trastornos psíquicos.

Particularmente cuando se trata de pacientes con Trastornos por Estrés Extremo (TEE), la desesperanza, la irritabilidad, el bajo control de los impulsos, las conductas auto-agresivas, los sentimientos de culpa, los pensamientos intrusivos, la dificultad para conciliar el sueño, la disponibilidad de armas de fuego (particularmente en veteranos), dan como resultado un cuadro de altísimo riesgo (84, 85, 86, 87, 88).

Por otra parte, las condiciones de riesgo "impactan en los vínculos familiares", a tal punto, que en una investigación realizada en Australia, se concluyó que el riesgo de cometer suicidio o tener accidentes fatales eran cuatro veces mayor en hijos de veteranos de la guerra de Vietnam que en la población general (89).

El National Center for PTSD (EE.UU.), alertó sobre las consecuencias a nivel familiar de tener uno de los miembros, y particularmente alguno de los progenitores sufriendo un PTSD.

A partir del estado de hiperalerta, la desafectivización, los recuerdos intrusivos, las pesadillas, el paciente transmite y comparte la vivencia de la memoria traumática.

...*"La guerra es aquí y ahora, como si el tiempo no hubiese transcurrido, y la familia comparte la sensación de estar en la zona de riesgo"*...

Se hace perentorio seguir avanzando en el conocimiento y el entendimiento de este padecimiento, que probablemente, gracias a la insistencia humana, se transforme en la próxima epidemia.

Bibliografía

1. **Relatos y Testimonios de Veteranos de la Guerra de Malvinas:** "Malvinas, entre el silencio y la palabra", Programa de Salud del Veterano de Guerra Bonaerense. Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, Año 2002, nro.3, pág. 35.
2. **Van der Kolk, B. A.; Fislser, R. E.:** "Dissociation and the fragmentary nature of traumatic memories: overview and exploratory study. *Journal of Traumatic Stress*, 1994; 8: 4.
3. **Van der Kolk B. A.; Hoppert J. W.; Osterman J. E.:** "Exploring the Nature of Traumatic Memory: Combining Clinical Knowledge with Laboratory Methods", 14th. Annual Meeting of the International Society for Traumatic Stress Studies, Washington, November 1998.
4. **Herman J. L.:** "Complex PTSD: A syndrome in survivors of prolonged and repeated trauma, *J. Traum Stress* 1992; 5: 78.
5. **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: 768.
6. **Van der Kolk B. A.:** "The body keeps the score", en Van der Kolk B. A.; McFarlane A.; Weisaeth L., *Traumatic Stress: The Effects of Overwhelming Experience on Mind, Body and Society*. Guilford Press, New York, 1996.
7. **Yehuda R.:** "Traumatic Stress", en vadrn der Kolk, *The Assessment and Treatment of Complex PTSD*, American Psychiatric Press, Washington, 2001.
8. **American Psychiatric Association**, Committee on Nomenclature and Statistics. *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders*, American Psychiatric Association Press, Washington, 1994.
9. **Van der Kolk B. A.:** "The complexity of of adaptation to trauma: Self-regulation, stimulus discrimination and characterological development", en Van der Kolk B. A.; McFarlane A.; Weisaeth L., *Traumatic Stress: The Effects of Overwhelming Experience on Mind, Body and Society*. Guilford Press, New York, 1996.
10. **Cole P. M.; Putnam F. W.:** "Effect of incest on self and social functioning: A developmental psychopathology perspective, *J. Cons Clin Psychology* 1991; 60.
11. **Spinazzola J.; Blaustein M.; Kisiel C. y col.:** "Beyond PTSD: Further evidence for a complex adaptational response to traumatic life events", American Psychiatric Association, Annual Meeting, New Orleans, 2001.
12. **McFarlane A.:** "Posttraumatic stress disorder: A model of the longitudinal course and the role of risk factors, *J. Clin Psychoology*, 2000; 61:
13. **Terr L.:** "450 Suttr Street, San Francisco, California 94108. *American Journal of Psychiatry* 1991; 148: 10-20. American Psychiatric Association. *Psychotraumatology*, edited by George S. Everly, Jr. and Jeffrey M. Lating. Plenum Press.

14. **Ford J.:** "Disorders of extreme stress following war-zone military trauma: associated features of posttraumatic stress disorder or comorbid but distinct syndromes. *J Consult Clin Psychol.* 1999; 67
15. **Van der Kolk BA, Roth S, Pelcovitz D.:** *Field trials for DSM IV, Post Traumatic Stress Disorder II: Disorder of Extreme Stress*, American Psychiatric Association, Washington, 1992
16. **Ford J.; Kidd T.:** "Early childhood trauma and disorders of extreme stress as predictors of treatment outcome with chronic posttraumatic stress disorder", *J Trauma Stress*, 1998;11
17. **Ackerman, P.T.; Newton, J. E. O., McPherson y col.:** "Prevalence of post traumatic stress disorder and other psychiatric diagnoses in three groups children (sexual, physical, and both)", *Child Abuse and Neglect*, 1998: 22 (8).,
18. **Berjowitz C. D.:** Medical consequences of child sexual abuse.*Child Abuse Negl.* 1998; 22
19. **Cicchetti, D.; Toth, S.I.:** "Developmental psychopathology and disorder of affect", en Cicchetti; D.J.Cohen, *Developmental psychopathology: Risk, disorder and adaptation.* Wiley series on personality processes., John Wiley & Sons, New York 1995.
20. **Silberg J L.:** "Fifteen years of dissociation in maltreated children: Where do we go from here?", *Child Maltreatment*, 2000; 5
21. **Luxenberg T, Spinazzola J., van der Kolk B.A, Complex Trauma and Disorder of Extreme Stress (DESNOS) part One:** Assessment- Directions in Psychiatry-Volume 21 Lesson 25- November 2001
22. **Macy, R .:** Doctoral Dissertation, Union Colege, 1999.
23. **Davidson J R.; Hughes D.; Blazer D. G. y col.:** "Post-traumatic stress disorder en the community: An epidemiological study", *Psychol Med.* 1991; 21.
24. **Breslau N.; Davis G. C.; Andreski P.:** "Traumatic events and post-traumatic stress disorder in an urban population of young adults, *Arch Gen Psychiatry*, 1991; 48
25. **Kessler R.; Sonnega A.; y col.:** "Posttraumatic stress disorder in the national comorbidity survey. *Arch Gen Psychiatry*, 1995; 52;
26. **Friedman M. J.; Schnurr P. P.; y col.:** "Post-traumatic stress disorder in the military veterans, *Psych Clin North Am* 1994; 17
27. **North C, Pfefferbaum B:** Research on the mental health effects of terrorism *JAMA* 2002; 288
28. **Schuster MA, Stein BD, Jaycox LH, Collins RL, Marshall GN, Elliot MN, Zhou AJ, Kanouse DE, Morrinson JL, Berry SH:** A national survey of stress reactions after the September 11, 2001, terrorist attacks. *N Engl J Med* 2001; 345
29. **Galea S, Ahem J, Resnick H, Kilpatrick D, Bucuvalas M., Gold J, Vlahov, D:** Psychological sequelae of the September 11 terrorist attacks in New York City. *N Engl J. Med* 2000; 346
30. **Schelenger WE, Caddell JM, Ebert L, Jordan BK, Rourke KM, Wilson D, Thalji L, Dennis J.M., Fairbank JA, Kulka RA:** Psychological reactions to terrorist attacks in New JA, Kulka RA: Psychological reactions to terrorist attacks. Findings from the national study of American's reactions to September 11. *JAMA* 2002; 288
31. **Helzer JE, Robins LN, McEvoy L:** Post-traumatic stress disorder in the general population: Findings of the Epidemiological Catchment Area Survey, *N Eng J. Med* 1987; 317
32. **Ministerio de Salud de la Pcia. De Buenos Aires- H.I.G.A.Paroissien-Dic. 2000**
33. **Schwarz E.D., Perry B.D.-** The Posttraumatic response in children and adolescents.*Psych Clin. North Am* 1994, 17
34. **Reisnick, H.; Kilpatrick D. G., Dansky, B.et al;** "Prevalence of civilian trauma and posttraumatic di-

- sorder in a representative sample of women"; *J. Consult. Clin Psychol.* 1993;61
- 35. Breslau N. Davis. G.C.; Peterson E.L. et al.**; "Psychiatric sequelae of posttraumatic stress disorder in women"; *Arch. Gen Psychiatry* 1997; 54
- 36. Breslau, N., Chilcoat H.; Kessler, R. C. et al** "Vulnerability to assaultive violence further specification of the sex difference in posttraumatic stress disorder, " *Psychol. Med.* (1995) 29
- 37. Widom, C.S.** (1999). Childhood victimization and the development of personality disorders; unanswered questions remain. *Archives of General Psychiatry*, 56 (7),
- 38. Ursano RJ:** The Vietnam era prisoner of war. Pre-captivity personality and the development of psychiatric illness. *Am J. Psychiatry* 1981; 138
- 39. Schnurr PT, Friedman MJ, Rosenberg SD:** Pre-military MMPI scores as predictors of combat-related PTSD symptoms. *Am J. Psychiatry* 1993;150
- 40. Mueser KT, Goodman LB, Trumbetta SL, et al.** Trauma and posttraumatic stress disorder in severe mental illness. *J Consult Clin Psychol.* 1998;66
- 41. Koopman, C., Classen, C., Spiegel , D.** (1996). Dissociative responses in the immediate aftermath of the Oakland/Berkeley firestorm. *Journal of Traumatic Stress*, 9
- 42. Shalev, A.Y., Peri, T.,Canetti. L., & Schreiber, S.** (1996). Predictors of PTSD in injured trauma survivors: A prospective study. *American Journal of Psychiatry*, 153
- 43. Koopman, C., Classen, C., & Spiegel, D.** (1994). Predictors of posttraumatic stress symptoms among survivors of the Oakland/Berkeley, Calif., firestorm. *American Journal of Psychiatry*, 151
- 44. Kilpatrick DG, Veronen LJ, Best CL.** Factors predicting psychological distress in rape victims In: C. Figley: *Trauma and its Wake* N.Y.: Brunner/Mazel 1985.
- 45. Baker, George Robert.** Post traumatic stress disorder difference between theater and non-theater veterans of the Vietnam era: service, race, and symptom implications (dissertation). United States International University, 1986.- Doctoral Dissertation
- 46. Meichenbaum D.**(1994) –A Clinical handbook/practical therapist manual for assessing and treating adults with PTSD. Institute Press, Ontario ,Canadá
- 47. Van der Kolk, B.A., McFarlane, A. C. & Weisaeth, L. (Eds.).** (1996). *Traumatic stress: the effects of overwhelming experience on mind, body, and society* . New York: Guilford Press.
- 48. Van der Kolk BA, Roth S, Pelcovitz D.** Field trials for DSM IV, Post Traumatic Stress Disorder II: Disorder of Extreme Stress. Washington D.C.:American Psychiatric Association, 1992
- 49. McNaughton-Cassill ME, Smith T:** My world is ok, but yours is not: television news, the optimism gap, and stress. *Stress and Health* 2002; 18
- 50. Spiegel D:** Acute stress Symptoms and coping after the terrorist attacks : Internet survey results. Presented at the American Psychological Annual Conventions August 2002; Chicago, IL.
- 51. Cárdena E.,Dennis J.M., Skitka L.** – A snapshot of terror: Acute posttraumatic responses to the September 11 attack- 104 th. Annual Meeting of the American Psychological Association ,Chicago, IL, August,2002
- 52. Fairbank, J.A, Eber L. y Costello E.J.**-Epidemiology of traumatic events and PTSD. En *Postraumatic Stress Disorder : diagnosis, management and treatment*(2000) Davinson y Zohar (ed.)
- 53. McFarlane AC, Papay P:** Multiple diagnoses in posttraumatic stress disorder in the victims of a natural disaster. *J. Nerv Ment Dis* 1992; 180
- 54. Blaustein ME, Spinazzola J, Simpons W, van der Kolk BA.** Psychological sequelae of early trauma:

Comorbid diagnoses or diagnostic entity? Paper presented at: 16 th Annual Meeting of the International Society for Traumatic Stress Studies; November, 2000; San Antonio, TX.

55. Ford, J.D. (1999). Disorders of extreme stress following war-zone military trauma: associated features of posttraumatic stress disorder or comorbid but distinct syndromes. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 67 (1),

56. Alarcon RD, Glover SG, Deering K: Cascade Model: An alternative to comorbidity in the pathogenesis of PTSD, *Psychiatry* 1999;62

57. Brady, K; Killen , T.; Brewerton, T.and Lucerini, S.; "Comorbidity of Psychiatric Disorders and Post-traumatic Stress Disorder", *J. Clin Psychiatry* 2000; 61 Suppl. 7, 22-32.

58. Cashman, L. C.; Molnar E. ; Foa, B. ; "Comorbidity of DSM III-R Axis I and II disorders with acute and chronic post-traumatic stress disorder". Presented at the 29 th annual convention of the Association for the Advancement of Behavior Therapy, Washington D.C. ; 1995

59. Yehuda R, Southwick SM, Krystal JM, Bremner D, Charney DS, Mason JW: Enhanced suppression of cortisol following dexamethasone administration in combat veterans with posttraumatic stress disorder and major depressive disorder. *Am j. Psychiatry* 1993;150

60. Chilcoat, H. D. & Breslau, N. (1998). Posttraumatic stress disorder and drug disorders: testing causal pathway. *Archives of General Psychiatry*, 55(10),

61. Anderson, Britt A; Howard, Matthew Owen; Walker, R. Dale; Suchinsky, Richard T. Characteristics of substance-abusing veterans attempting suicide: a nationally study. *Psychological Reports* (ISSN: 0033-2941), v. 77, no. 3 Part 2,(December 1995)

62. Herman JL, Perry JC, van der Kolk BA. Childhood trauma in borderline personality disorder. *Am J. Psychiatry*. 1989; 22

63. Lewis DO From abuse to violence psychophysiological consequences of maltreatment. *J. Am Acad Child Adolesc Psychiat* 1992; 31

64. Schacter DL, Moscovitch M. Infants, amnesics, and dissociable memory systems. In Moscovitch M (ed): *Infant Memory*. New York: Plenum Press, 1982

65. Chu JA, Dill D. Dissociative symptoms in relation to child-hood physical and sexual abuse. *Am J. Psychiatry*. 1989; 148

66. Spiegel, D., & Cardeña, E. (1991). Disintegrated experience: The dissociative disorder revisited. *Journal of Abnormal Psychology*, 100,

67. Marmar CR, Weiss DS, Schlenger WE, Fairbank JA, Jordan BK, Kulka RA, Hough RL: Peritraumatic dissociation and posttraumatic stress in male Vietnam theater veterans. *Am J. Psychiatry* 1994; 151

68. Spiegel D: Dissociation and trauma , in *American Psychiatric Press Review of Psychiatry*, vol 10, Edited by Tasman A, Goldfinger SM, Washington, DC. American Psychiatry Press, 1991

69. Lowenstein RJ: Somatoform disorders in victims of incest and child abuse, in *Incest-Related Syndromes of Adults Psychopathology*, Edited by Klufft RP, Washington, DC, American Psychiatric Press, 1990

70. Saxe GN, Chinman G, Berkowitz R, Hall K, Lieberg G, Schwartz J, van der Kolk BA: Somatization in patients with dissociative disorder, *Am J. Psychiatry* 1994; 151

71. McFarlane AC, Atchison M, Rafalowicz E, Papay P: Physical symptoms in posttraumatic stress disorder. *J. Psychosom Res* 1994; 38

- 72. Watanabe, Kevin K; Kang, Han K.** Military service in Vietnam and the risk of death from trauma and selected cancers. *Annals of Epidemiology* (ISSN: 1047-2797), v. 5, no. 5, (September 1995)
- 73. H.I.G.A.D.Paroissien,** Ministerio de Salud de la Pcia de Buenos Aires, Diciembre 2000
- 74. Saxe GN, Vasile RG, Hill TC, Bloomingdale K, van der Kolk BA.** SPECT imaging and Multiple Personality Disorder *J. Nerv Ment Dis* 1992;180
- 75. Bremner LD. Southwick S. Brett E. Fontana A. Rosenheck R. Charney DS:** Dissociation and posttraumatic stress disorder in Vietnam combat veterans. *Am J. Psychiatry* 1992;149
- 76. Cardeña E, Lewis-Fernandez R, Beahr D, Pakianathan I., Spiegel, D:** Dissociative disorder, in *Sourcebook for the DSM IV Vol. II* Edited by Widger TA, Frances AJ, Pincus HJ, Ross R, First MB, Davis WW. Davis. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1996
- 77. Putnam FP.** Dissociation as a response to extreme trauma. In: Kluft RP, ed. *Childhood Antecedents of Multiple Personality Disorder*. Washington, DC: American Psychiatric Association Press 1985
- 78. Herzog, D.B. , Staley, J. E. , Carmody, S., Robbins, W. M. & van der Kolk, B.A.** (1993). Childhood sexual abuse in anorexia nervosa and bulimia nervosa: a pilot study: *Journal of the American Academy of Child and Adolescent*, **32 (5)**, MsFarlane, A.C. , McFarlane, C. M. & Gilchrist, P.N: (1988). Posttraumatic bulimia and anorexia nervosa . *International Journal of Eating Disorders*, 7 (5),
- 80. Coe MT, Dalenberg CJ, Aransky KM, Reto CS.** Adult attachment style, reported childhood violence history and types of dissociative experiences. *Dissociation*.1995;8
- 81. Morrinson J:** Childhood sexual histories of women with somatization disorder, *Am J. Psychiatry* 1989; 146 Green AH. Self-destructive behavior in battered children. *Am J. Psychiatry* 1978; 135
- 82. Gunderson J.G., Sabo A.N.-** The phenomenological and conceptual interface between borderline personality disorder and PTSD. *Am Psychiatry* 1993, 150
83. Walsh, R *The Family of the borderline patient*. In F. Grinker & B. Werble (Eds.) *The borderline patient*. New York: Aronson.
- 84. Bullman, Tim; Kang, Han K.** The risk of suicide among wounded Vietnam veterans. *American Journal of Public Health*, v. 86, no. 5, (May 1996)
85. Bullman, -Tim A; Kang Han K. A study of suicide among Vietnam veterans -*Federal Practitioner* , v. 12, no. 3(March 1995)
- 86. Kramer, -teresa L; Lindy, Jacob D; Green; Bonnie Lepper; Grace, Mary C; Leonard, Anthony C.** The comorbidity of post-traumatic stress disorder and suicidality in Vietnam veterans. *Suicide and Life-Threatening Behavior* , v. 24, no. 1, (Spring 1994)
- 87. Pollock, Daniel A; Hendin, Herbet.** PTSD and risk of suicide (letter) *American Journal of Psychiatry* , v. 149, no. 1, (January 1992)
- 88. Pollock, Daniel A; Rhodes, Philip; Boyle, Coleen A; Decoufle, Pierre, McGree, Daniel L.** Estimating the number of suicides among Vietnam veterans. *American Journal of Psychiatry*, v. 147, no. 6, (June 1990)
- 89. Baker, George Robert.** Post traumatic stress disorder difference between theater and non-theater veterans of the Vietnam era: service, race, and symptom implications (dissertation). Source United States International University, 1986. Doctoral Dissertatio.

4.4. Tratamiento del Trastorno por Estrés Post Traumático. Guías de calidad.

FERNANDO GONZÁLEZ

Los objetivos del tratamiento del TEPT se los puede agrupar en los descritos por Davidson y Van der Kolk:

a) Mejoría de la sintomatología.

- Reducir los síntomas intrusivos y la tendencia a interpretar los estímulos como recurrencia del trauma.
- Disminuir la conducta de evitación.
- Mejorar el embotamiento, el distanciamiento, y el humor.
- Disminuir la hiperactivación, tanto tónica como la desencadenada por la exposición a un recuerdo del trauma.
- Disminuir la impulsividad y los síntomas psicóticos o disociativos.

b) Aumento de la capacidad de adaptación al estrés.

c) Disminución del riesgo de comorbilidad.

d) Mejora del funcionamiento del paciente.

e) Mejora de su calidad de vida.

Evaluación Psicométrica del TEPT

A pesar de su reciente desarrollo, la evaluación psicométrica del trastorno de estrés postraumático ha sufrido una gran expansión en la última década. En la actualidad, el clínico dispone de un arsenal bien consolidado para llevar a cabo una evaluación psicométrica rigurosa y precisa de estos pacientes. Como en otros campos, en nuestro medio disponemos de instrumentos adaptados y validados al castellano de ayuda diagnóstica (entrevistas estructuradas como la CAPS), de screening como el TQ, de gravedad o de intensidad clínica, como la escala de trauma de Davidson (*DTS, Davidson Trauma Scale*), y, finalmente, de evaluación de los resultados

del tratamiento como la escala de 8 ítems para los resultados del tratamiento del tept (*TOP-8* o la de Índice Global de Duke de Mejoría del TEPT).

Describiremos esquemáticamente algunos de estos instrumentos desde el punto de vista conceptual, de utilización y de validez psicométrica (*cuadro 1*)

Predictores de posibilidades de padecer TEPT ante un hecho traumático.

- A) Historia previa de trauma.
- B) Reacciones disociativas durante o inmediatamente después del hecho.
- C) Reacciones de estrés agudo a partir del DSM-IV.

Cuadro 1

Tiempo de espera para adicionar o cambiar de medicación

	No responde	Respuesta parcial
Antidepresivos	6 semanas	8 semanas
Antipsicóticos	3 semanas	4 semanas
Benzodiazepinas	3 semanas	3 semanas
Buspirona	4 semanas	3 semanas
Estabilizantes del Animo	4 semanas	6 semanas
Antiadrenérgicos	2 semanas	3 semanas

Tratamiento farmacológico

La psicofarmacología basada en la evidencia es una rama de la Medicina Basada en la Evidencia y consiste en *"la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia científica clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de pacientes individuales"*.

La evidencia se evalúa en distintos grados de calidad desde los ensayos clínicos controlados a doble ciego (calidad A1), en orden decreciente, pasando por ensayos clínicos no controlados, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, estudios descriptivos y estudios de Casos (falta de evidencia o escasa evidencia) (*cuadros 1 y 2*).

Sobre la base de lo descrito se elaboraron Guías de Calidad que:

- Sintetizan la información de calidad A1 en búsquedas extensivas desde la medicina basada en la evidencia.
- Son fiables desde la clínica.
- Incrementan la consistencia del clínico.
- Recomiendan mejores tratamientos a menores costos.

Tratamiento recomendado de acuerdo al síntoma predominante.

En el *cuadro 3* se muestran las diferencias entre los diferentes antidepresivos

Cuadro 2 Pasos recomendados ante la no respuesta al tratamiento

Tratamiento inicial	Cambiar a:
IRSS	Duales, Nefazodona, Tricíclicos, IMAO, estabilizantes del ánimo.
Nefazodona	IRSS, Duales, Tricíclicos, IMAO, estabilizantes del ánimo
Duales	IRSS, Tricíclicos, Nefazodona, IMAO, estabilizantes del ánimo.
Estabilizantes de ánimo (síntomas agresivos o impulsivos).	Otros estabilizantes del ánimo, antipsicóticos atípicos, IRSS, Duales
Antipsicóticos atípicos	Otros antipsicóticos atípicos, antipsicóticos típicos, (síntomas disociativos, estabilizantes del ánimo, psicóticos, flashbaks)

Cuadro 3 Elecciones psicofarmacológicas según los síntomas

Síntomas blanco	Elección de 1° Línea	Elección de 2° Línea
Pensamiento intrusivos	IRSS Nefazodona Duales	Antidepresivos tricíclicos
Flashbaks	Idem	Idem
Pánico	Idem	Idem
Ansiedad generalizada, hipervigilancia.	Idem	Idem y Antiadrenérgicos Buspirona.
Trastorno del sueño	Trazodona	Zolpidem Clofenirmina Antidepresivos tricíclicos
Irritabilidad y/o Impulsividad	IRSS Estabilizantes del ánimo	Nefazodona Duales Antiadrenérgicos
Dificultad de concentración	IRSS Nefazodona Duales	Antidepresivos tricíclicos

Tratamiento recomendado de acuerdo a la comorbilidad psiquiátrica del TEPT.

El TEPT presenta un elevado índice de comorbilidad: el abuso de sustancias y alcoholismo constituyen una asociación que llega hasta el 50 a 80% de los pacientes.

El trastorno depresivo mayor es una asociación frecuente y un motivo habitual de consulta. Siempre hay que considerar la posibilidad de un TEPT ya que la mayoría suele ser de larga data de evolución y aparecer en forma encubierta. Los trastornos de ansiedad como la fobia social y específica, los trastornos disociativos y los de la personalidad también aparecen con elevada frecuencia (*cuadro 4*).

Cuadro 4**Elecciones psicofarmacológicas según la comorbilidad del TEPT con trastornos psiquiátricos**

Comorbilidad asociada al TEPT	Elección de 1° Línea	Elección de 2° Línea
Depresión Unipolar	IRSS Nefazodona Duales Antidepresivos tricíclicos	No consenso
Bipolar fase depresiva	IRSS Nefazodona Duales Estabilizantes de ánimo	Antidepresivos tricíclicos
Bipolar fase maniaca	Estabilizantes del ánimo	Antipsic. atípicos Antipsic. convencionales
Trastorno obsesivo-compulsivo	IRSS Nefazodona Duales	Antidepresivos tricíclicos
Trastorno de pánico	IRSS Nefazodona Duales	Antidepresivos tricíclicos Benzodiacepinas
Fobia social	IRSS Nefazodona Duales	Antidepresivos tricíclicos Benzodiacepinas
Ansiedad generalizada	IRSS Nefazodona Duales	Antidepresivos tricíclicos Benzodiacepinas Bupiriona

Tratamiento psicofarmacológico según la enfermedad médica asociada al TEPT

Cuando realizamos la evaluación multiaxial del DSM IV en el Eje III pueden aparecer distintos tipos de patologías orgánicas (*cuadro 5*).

Definiciones operativas del tratamiento.

- 1) **Remisión:** reducción de los síntomas mayor al 75%.
- 2) **Respuesta:** Reducción de los síntomas de 0-50%.
- 3) **Respuesta parcial:** Reducción de los síntomas entre el 25-50%.
- 4) **Refractariedad:** Ausencia o muy baja respuesta tras varios intentos con tratamientos biológicos (dosis suficientes/tiempo suficientes) y psicoterapia

Dosis y tiempos de tratamiento recomendados:

- 1) **Para antidepresivos IRSS, Nefazodona, Duales, Tricíclicos:** Dosis similares al tratamiento del trastorno depresivo mayor.
- 2) **Estabilizantes del Animo:** Dosis usuales, similares a las usadas en los trastornos de impulsividad y agresivos (divalproato de sodio 500-1500 mg/día; car-

Cuadro 5**Elecciones psicofarmacológicas según la comorbilidad del TEPT con enfermedades médicas**

Enfermedad	Elección de 1° Línea	Elección de 2° Línea
Enfermedad Neurológica	IRSS Nefazodona Duales	Estabilizantes del ánimo.
Dolor crónico	Antidepresivos tricíclicos IRSS Nefazodona Duales	Estabilizantes del ánimo
Hipertensión	IRSS Nefazodona Duales	Antiadrenérgicos Estabilizantes del ánimo Benzodiazepinas Antidepresivos tricíclicos
Enfermedad cardiológica	IRSS Nefazodona Duales	Bezodiazepinas Estabilizantes del ánimo
Anormalidad tiroidea	IRSS Nefazodona Duales	Antidepresivos tricíclicos Benzodiazepinas Estabilizantes del ánimo
Enfermedad Respiratoria	IRSS Nefazodona Duales	Antidepresivos tricíclicos Estabilizantes del ánimo
Enfermedad Gastrointestinal	IRSS Nefazodona Duales	Antidepresivos tricíclicos Benzodiazepinas

bonato de Litio: según las litemias útiles

- 3) **Benzodiazepinas:** Uso controversial, dado los altos porcentajes de abuso de sustancias, es recomendable después de exhaustiva evaluación
- 4) **Tiempos de espera** (*cuadro 1*)
- 5) **Ante la no respuesta se aconseja seguir los pasos alternativos** (*cuadro 2*).
- 6) **La duración del tratamiento es de 6 a 12 meses en el TEPT agudo; de 12 a 24 meses en la cronicidad con buena respuesta y mayor a los 24 meses, o por vida, en caso que existan síntomas residuales**

Estos periodos de tratamientos recomendados pueden prolongarse en el caso de las siguientes condiciones:

- Estresores presentes.
- Soporte social pobre.
- Persistencia de algunos síntomas.
- Elevado riesgo de suicidio en el pasado.
- Historia de violencia.

- Comorbilidad con otros Trastornos del Eje I.
- Síntomas de larga duración.
- Funcionamiento pobre, cuando los síntomas del TEPT estaban presentes.
- Sintomatología de larga duración.

Bibliografía

- 1) **Consensus Meeting (Montgomery S, Bech P, Angst J, Davidson JRT, Delini-Stula A, van Ree JM, van Zwieten-Boot BJ, ZoharJ, Dunbar G, Montgomery D, Wakelin J).** Post traumatic estress disorder: guidelines for investigating efficacy of pharmacological interventio. *Eurepean Neuropsychopharmacology* 2000; 10: 297-303.
- 2) **Grupo Español de Trabajo para el Estudio del Trastorno por Estrés Postraumático.** Evaluación de las propiedades psicométricas de la versión española de cinco cuestionarios para la evaluación del Trastorno de Estrés Postraumático. *Actas Esp Psiquiatr* 2000; 28(4): 207-218.
- 3) **Davidson JRT, Hughes D, Blazer DG:** Traumatic experiences in psychiatric outpatients. *J Trauma Stress* 1990; 3: 459-475.
- 4) **Davidson JRT, Book SW, Colket JT, Tupler LA, Roth S, David D, Hertzberg M, Mellman T, Beckham JC, Smith RD, Davidson RM, Katz R, Feldman ME:** Assessment of a new self-rating scale for post-traumatic stress disorde. *Psychol Med* 1997; 27: 153-160.
- 5) **Zlotnick C, Davidson J, Shea Mt, Pearlstein T:** Validation of the Davidson Trauma Scale in a sample of survivors of childhood sexual abuse. *J Nerv Ment Dis* 96; 184: 255-257.
- 6) **González MP, Bascarán MT, Aáz PA, Bousoño M, Bobes J, Calcedo A.** Instrumentos de evaluación. En: Bobes J, Bousoño M, Calcedo A, González MP (coords). *Trastorno de estrés Postraumático*, Editorial Masson, Barcelona, 2000.
- 7) **Bentolila, Silvia, segundo Congreso Virtual de Psiquiatría (2002)** Psiquiatría.com
- 8) **Friedman, Matthew:** PTSD Diagnosis and treatment for mental health clinicians. *Community Mental Health Journal* 32 (2), April 1996 173-189.
- 9) **Van der Kolk, B.** The boby keeps the score. *Harvard Review of Psychiatry*, Vol 1, N° 1, N° 5, 1994.
- 10) **Van der Kolk, B. Y Fislser, R.** Dissociation and the fragmantary nature of traumatic memories. Disponible en [www. Trauma-pages.com/vanderk2.htm](http://www.Trauma-pages.com/vanderk2.htm),2001.
- 11) **Expert Consensus Guidelines:** [www. Psychguides.com/index.html](http://www.Psychguides.com/index.html)
- 12) **Foa EB, Davidson JRT, Frances A:** The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 16.
- 13) **Davidson JRT, van der Kolk BA:** The psychopharmacological treatment of posttraumatic stress disorder. En: BA van derKolk, AC McFarlane, L Weisaeth (eds). *Traumatic Stress: the Effects of Overwhelming Experience on Mind, Boby, and Society*, Guilford Press, New York, 1996.
- 14) **Davidson JRT:** Pharmacotherapy of posttraumatic sterss disorder: treatment options, long-term follow-up. And predictors of outcome. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (suppl 5): 52-56.
- 15) **Stein DJ, Seedat S, van der Linden G, Kaminer D.** Pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder. En: D Nutt, JRT Davidson, J Zohar (eds.). *Post.traumatic Stress Disorder. Management and Treatment* (pp. 131-146).

5.

Ventajas y desventajas del uso de benzodiazepinas a largo plazo

GUILLERMO F. DORADO

El problema del padecimiento humano ha sido desde siempre un desafío para la Medicina, representando el Dolor, y especialmente el "dolor psíquico", un capítulo a dominar y a tratar de extinguir. Desde el primitivo uso del alcohol como ansiolítico, se han desarrollado toda una serie de moléculas en la búsqueda de tratar la ansiedad, desde el hidrato de cloral, los barbitúricos y el meprobamato, hasta el descubrimiento de las benzodiazepinas.

Neurobiología del receptor gabaérgico y sus implicancias en el uso adecuado de las benzodiazepinas (BDZ)

El Ácido Gamma-amino butírico (GABA) es un aminoácido inhibitorio, que cumple todos los criterios de un neurotransmisor. De hecho, entre el 30 y el 40% de todas las sinapsis del sistema nervioso central (SNC) son gabaérgicas, lo que habla a las claras de la importancia de este neurotransmisor inhibitorio en el funcionamiento del cerebro (1).

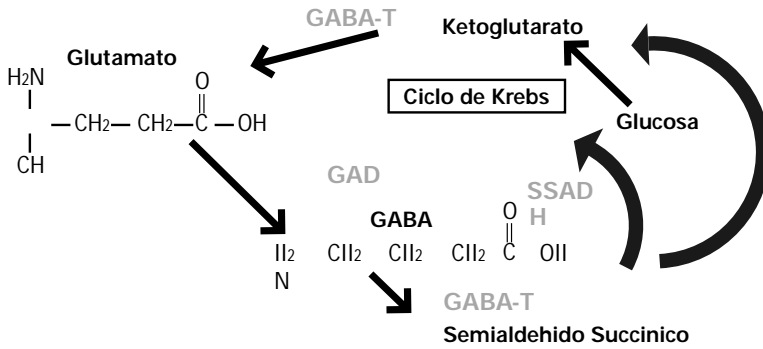
El GABA se sintetiza a partir del aminoácido excitatorio Glutamato (Glu), específicamente en neuronas gabaérgicas en un paso metabólico regulado por la enzima glutamato descarboxilasa (GAD), la que requiere piridoxal 5' fosfato (PLP) como cofactor (*cuadro 1*).

El GABA es recaptado activamente por las terminales nerviosas neuronales, así como por las células de la glia, y degradado a partir de la acción de la enzima GABA-transaminasa, localizada en las mitocondrias.

Existen dos tipos de receptores sobre los cuales interactúa el GABA en el SNC. Uno es ionotrópico, así como el principal receptor de las vías excitatorias, y es de-

Cuadro 1

Vía de síntesis del GABA:GABA shunt



nominado receptor GABA-A. Existe otro receptor metabolotrópico cuya activación incrementa el flujo del potasio, con el resultado de la hiperpolarización celular. Este receptor, denominado GABA-B se encuentra asociado a una proteína G y por este mecanismo puede modificar la conductancia al calcio (2).

Si bien se han descubierto agonistas (baclofen) y antagonistas (phaclofen) selectivos sobre estos receptores, aún se desconoce su composición molecular y acciones específicas, aunque podrían coexistir con los receptores GABA-A participando en la regulación de la actividad de los mismos.

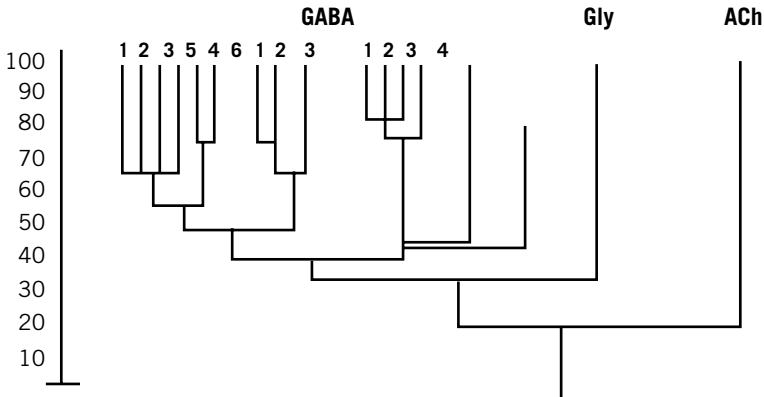
El complejo receptor GABA-A está compuesto por subunidades proteicas, agrupadas en una estoiquiometría pentamérica. Comparte así la misma estructura molecular con otro tipo de receptores asociados a canales iónicos, como los receptores nicotínicos acetilcolínicos, los receptores de glicina y serotonina-3 (5-HT₃), sugiriendo fuerte evidencia de conformar una superfamilia de receptores provenientes de un gen ancestral común modificado por duplicaciones y mutaciones y compartiendo por esta causa la misma aunque variable identidad genética (*cuadro 2*).

Cada subunidad proteica atraviesa 4 veces la membrana celular, con porciones hidrofóbicas transmembrana y una región terminal N extracelular que constituye uno de los sitios posibles de fijación de ligandos. Cinco de estas subunidades se unen para formar una estructura compleja que contiene entonces 20 dominios transmembrana que rodean a un poro central, que en este caso es permeable a los iones Cl⁻. Los orificios a cada extremo del canal son muy grandes, de aproximadamente 3 nm de diámetro, mientras que la región más estrecha del poro tiene aproximadamente 0,6 nm de diámetro. Por comparación el diámetro del cloro es menor de 0,3 nm (3).

Existen hasta la fecha 5 clases de subunidades diferentes descritas (α , β , γ , δ , ρ), con subclases para cada una de ellas, por lo que intervienen al menos 15 genes para su decodificación. Así, se han descrito 6 diferentes subunidades α , 4 subunida-

Cuadro 2

Identidad Genética entre Receptores Ionotrópicos



des β , 3 subunidades γ , 1 subunidad δ y dos subunidades ρ . A su vez, dentro de las diferentes subclases, existen isoformas variables como ocurre con la subunidad γ_2 , que puede presentar una secuencia más larga o más corta de aminoácidos constitutivos, dando lugar a las cadenas denominadas γ_{2L} (por *long*) y γ_{2S} (por *short*), con una diferencia de sólo 8 aminoácidos, sobre las cuales existen importantes estudios de genética molecular y predisposición a ciertas adicciones como el alcoholismo y respuestas paradójicas a las BDZ (4).

La conformación de las subunidades en el receptor GABA-A in vivo es sumamente variable, aunque preferentemente la combinatoria más hallada es: $(\alpha)^2 \beta (\gamma)^2$; o sea dos cadenas α , una cadena β y dos cadenas γ formando la estequiometría pentamérica y donde habitualmente una o ambas subunidades ρ pueden ser reemplazadas por δ (5). Si bien esta parece ser la combinatoria más frecuente, los cambios en la composición de las diferentes subunidades modificarán la sensibilidad de los receptores hacia todos los ligandos que intervienen en su modulación (*cuadro 3*).

Los pioneros trabajos de Willy Haefely en 1974 demostraron que las benzodiazepinas (BDZ) actuaban en el SNC ejerciendo una modulación alostérica incrementando la afinidad del GABA por su sitio específico de unión (6). A este nivel, en lo que se denominó tempranamente **Receptor Benzodiazepínico**, pueden actuar tanto ligandos Agonistas (que incrementan la afinidad del GABA por su sitio específico de unión) como Agonistas Inversos (que disminuyen la afinidad del GABA). Nótese que ambos tipos de ligandos, de acciones opuestas, tienen eficacia o actividad intrínseca (la modificación de la afinidad del GABA), a diferencia de los ligandos con actividad Antagonista (por ejemplo flumazenil) que carecen de actividad intrínseca y sólo bloquean los sitios de unión para otros ligandos (*cuadros 4 y 5*).

Tanto las moléculas agonistas como las agonistas inversas pueden ejercer sus efectos en distinto grado, desde un máximo efecto a uno parcial, conformando entonces

Sitio de unión BZD

Antagonistas

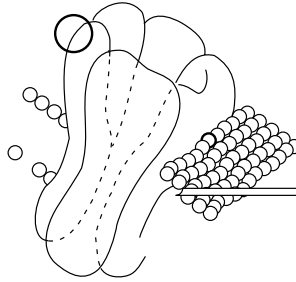
Antagonistas
inversos (DBI)

Convulsivantes

Barbitúricos

Picrotoxina

Superficie
hidrofóbica



Canal cloro

Agonistas Gabaérgicos
(Muscimol)

Agonistas Gabaérgicos
(Bicuculina)

Alcohol

Neuroesteroides

Cuadro 5 Ligandos del receptor GABA-A	
Agonistas	Antagonistas
<p>(+) GABA</p> <p>Ansiolítico Anticonvulsivante Sedativo Amnésico Miorrelajante</p>	<p>(-) GABA</p> <p>Ansiogénico Proconvulsivante Alerta Promnésico Miotónico Hiperrefléxico</p>

sencia de subunidades $\alpha 3\beta 1\gamma 2$ que con la configuración $\alpha 1\beta 1\gamma 2$, sugiriendo que su sitio de unión se ubicaría con el aporte de más de una subunidad.

Los **Barbitúricos** actúan directamente en subunidades β , posiblemente en los dominios transmembrana, más intensamente en presencia de $\beta 1-3$ que de $\beta 2$.

El **Sulfato de Pregnenolona** actúa como un agonista inverso sobre subunidades γ , con mayor actividad sobre $\gamma 2$ que sobre $\gamma 1$.

Los **Anestésicos**, al igual que los solventes volátiles, incrementan la actividad GABAérgica rápidamente y con una rápida reversión de sus efectos, en células que expresan subunidades $\alpha 1-2 \beta 1$, independientemente de la presencia o no de subunidades γ .

Las **Benzodiazepinas** pueden actuar como agonistas, agonistas inversos o antagonistas dependiendo por ejemplo de la presencia de subunidades $\gamma 1, \gamma 2$ o $\gamma 3$ (9); del mismo modo, las diferentes subunidades α presentes modificarán la afinidad y eficacia, por lo que el receptor Benzodiazepínico se cree estaría conformado por ambas subunidades (10). Por ejemplo, es necesario un residuo de histidina en el aminoácido #101 de la subunidad $\alpha 1$ para que se produzca alta afinidad por un agonista BDZ (11). Del mismo modo, la mutación de un solo aminoácido en la posición 142 de la subunidad γ en su porción N-terminal puede modificar de manera importante la afinidad de las BDZ (12). Cuando se presenta treonina en la posición 142 ($\gamma 2$ -Thr) el diazepam presenta un agonismo que se ve potenciado cuando se reemplaza por serina ($\gamma 2$ -Ser). Estos mismos resultados han sido observados para alprazolam, clonazepam y flunitrazepam.

El **Zolpidem** presenta mayor afinidad por receptores con configuración $\alpha 3 \beta 1\gamma 2$ que por aquellos formados por $\alpha 1\beta 1\gamma 2$ (13), por lo que la diferente localización de subclases de receptores en distintos circuitos neuronales puede ser utilizada clínicamente.

El **alcohol** modifica la actividad del receptor GABA-A actuando sobre la subunidad $\gamma 2$, cuando se produce por un mecanismo de splicing alternativo un agregado de 8 aminoácidos adicionales en el rulo que conecta el tercer con el cuarto dominio intramembrana, generándose la llamada subunidad $\gamma 2$ -L. Los receptores que

contienen $\gamma 2$ -S son insensibles al etanol, aunque si presentan sensibilidad a los otros ligandos (8, 14).

El zinc inhibe la actividad del receptor GABA-A por bloqueo de la subunidad $\gamma 2$, actuando clínicamente como una agonista inverso y reduciendo así la frecuencia de apertura del canal. Existe además evidencia de una modulación equivalente en el receptor NMDA (8). Algunos anticonvulsivantes actúan potenciando la actividad gabaérgica interactuando con las subunidades $\beta 2$ -3, pero no así con la $\beta 1$. Si bien estos estudios están en etapas preliminares, abren un campo muy interesante para la investigación clínica con estas moléculas.

La gran diversidad de receptores GABA-A presentes en el SNC permite establecer toda una serie de diferentes circuitos para una rápida inhibición del sistema. Cada cambio de una isoforma puede introducir una variedad de receptor distinta con diferentes parámetros de unión de los respectivos ligandos, o lo que es lo mismo una diferente actividad del canal de Cl frente a los distintos moduladores endógenos (5). Por eso la actividad del principal agonista endógeno del sistema, el GABA, variará en función de circuitos, localización neuronal, distintas estructuras cerebrales, modulación neuropéptica y neurohormonal. Además, esta diversidad permite establecer distinto grado de respuesta en receptores a nivel dendrítico (proximal o distal), somático y axonal, con la riqueza subsiguiente en posibilidades de modulación.

Un dato muy interesante de la comparación del cerebro adulto con uno en desarrollo deriva en la existencia de ARN mensajero para la subunidad $\alpha 6$ solamente en las células granulares cerebelosas del adulto, en oposición a una localización talámica y cortical en el neonato (15). En este último, el GABA puede tener acción trófica y excitatoria en algunas regiones cerebrales, lo que determina una conformación de receptores sustancialmente diferente. De esta observación a establecer una hipótesis donde la ansiedad patológica, por ejemplo, podría estar constituida a nivel neurobiológico en una conformación anómala de isoformas en el receptor con la consiguiente modificación en su respuesta y sensibilidad hay un pequeño aunque muy atractivo paso.

El principal y más abundante subtipo de receptor GABA-A en el cerebro se caracteriza por la combinatoria de subunidades $\alpha 1$ $\beta 2$ $\gamma 2$, y si bien su distribución es muy amplia, es manifiestamente superior en interneuronas de la corteza cerebral e hipocampo, neuronas gabaérgicas cerebelosas y de la formación reticular (16). En los circuitos con esta configuración de receptores, la respuesta a los agonistas benzodiacepínicos adquiere la máxima expresión.

Los receptores configurados por $\alpha 2$ $\beta 3$ $\gamma 2$, o $\alpha 3$ $\beta 3$ $\gamma 2$ abundan en regiones donde no se expresa la subunidad $\alpha 1$ o lo hace a muy bajos niveles, sobre todo en septum lateral, núcleo reticular del tálamo, diversos núcleos subcorticales, células piramidales hipocámpicas, neuronas serotoninérgicas del rafe y neuronas colinérgicas de ganglios basales. En etapas embrionarias, predominan los receptores conteniendo subunidades $\alpha 2$, y son progresivamente reemplazadas por las $\alpha 1$ durante el neurodesarrollo (16).

La configuración $\alpha 5 \beta 3/1 \gamma 2$ es mucho menos abundante y selectivamente localizada en hipocampo, bulbo olfatorio y núcleo sensitivo del trigémino. Estos receptores se muestran no sensibles a la acción del Zolpidem (17).

La configuración $\alpha 4 \beta 2 \gamma 2$ ó $\alpha 6 \beta 2 \gamma 2$, de poca abundancia y presente en tálamo, hipocampo, bulbo olfatorio y especialmente células granulares cerebelosas. Estos receptores presentan una muy baja afinidad por las BDZ clásicas, pero una muy buena afinidad por moléculas agonistas parciales como bretazenil o imidazenil (18). La presencia de la subunidad $\alpha 6$ contribuiría a la presencia de ciertos efectos colaterales de las BDZ como el déficit locomotor.

La presencia de la subunidad δ potencia la respuesta gabaérgica y de los agonistas BDZ, con localización predominante en células granulares cerebelosas, corteza cerebral, tálamo y bulbo olfatorio.

Estos conocimientos sobre subtipos, localización y grado de respuesta de diferentes receptores conlleva el desarrollo de nuevas moléculas con dos fines básicos: reducir los efectos colaterales más frecuentes de las BDZ como son el desarrollo de tolerancia, dependencia y supresión y los déficits cognitivos. Estos objetivos pueden lograrse por dos vías: a) reduciendo la eficacia (agonismos parciales) y b) desarrollando ligandos con afinidad selectiva para los subtipos de receptores sobre los que se desee actuar.

- Las moléculas del futuro: FAM vs. SAM y PAM.

Disponemos hasta ahora de moléculas con acción BDZ clásica, o lo que es lo mismo, moléculas con acción agonista completa sobre los receptores GABA-A, generalmente no selectivas (*full agonists modulators* o *FAM*). La búsqueda de moléculas con acción selectiva de los receptores (*selective agonists modulators* o *SAM*) o de agentes con agonismos parciales (*partial agonists modulators* o *PAM*) significarán el futuro en el desarrollo neuropsicofarmacológico con una considerable reducción de efectos colaterales (*cuadro 6*).

El riesgo principal para el desarrollo de tolerancia y dependencia benzodiazepínica reside en características inherentes a la molécula (liposolubilidad, vida media, potencia relativa) y en el empleo de las dosis utilizadas: a mayor dosis, mayor grado de ocupación de los receptores, con respuestas máximas del sistema, lo que lleva con el tiempo al desarrollo de mecanismos neuroadaptativos (cambios en la

Cuadro 6**Tipos de agonistas del receptor GABA-A**

Tipo	Agonismo	Tolerancia/ Dependencia	Efectos adversos
FAM	Completo	+++/>++	+++/>++
SAM	Selectivo	++/>+	++/>+
PAM	Parcial	+/>0	+/>0

configuración de receptores expresados en cambios en la conformación de las subunidades constitutivas) que son los que determinarán la aparición de tolerancia y dependencia (7).

Esta última situación presupone la pérdida de sensibilidad de los receptores a las moléculas con espectro de acción agonista, con un aumento de la sensibilidad hacia moléculas con acción agonista inversa. En este aspecto, la utilidad futura de los PAMs y SAMs puede retardar y/o prevenir la aparición de efectos adversos indeseables (19).

La "BDZ ideal" buscada será entonces aquella que posea alta afinidad por la mayoría de los receptores, con baja actividad intrínseca en su acción. Esto minimiza la posibilidad de desarrollo de tolerancia al no desencadenarse el mecanismo neuroadaptativo con el feedback descrito. Mientras este desarrollo se produzca, será nuestra responsabilidad como psiquiatras propender al "buen uso" de las moléculas que disponemos en nuestro arsenal terapéutico siguiendo las normas de toda buena praxis médica: toda acción terapéutica debe responder a un diagnóstico presuntivo, el que cuanto más exacto sea nos permitirá dar una respuesta más adecuada para cada paciente que nos demande ayuda.

Bibliografía

1. **Paul SM.** GABA and Glycine, en **Psychopharmacology**. The Fourth Generation of Progress, Bloom FD y Kupfer DJ eds., Raven Press, 1995; 87-88
2. **Bowery NG.** GABA-B receptor pharmacology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1993; 33:109-117
3. **Purves D et als.** Invitación a la Neurociencia, Departamento de Neurobiología, Duke University Medical Center, Ed. Panamericana, 1997; 7:133-158
4. **Dorado G, Moizeszowicz J, Handlarz G.** Tratamiento de los Trastornos por consumo de alcohol. En *Psicofarmacología Psicodinámica IV, Estrategias Terapéuticas y Psiconeurobiológicas*, Ed. Paidós, 1998; 13: 763-792
5. **Barnard E.** The Molecular Biology of GABA-A Receptors And Their Structural Determinants. En *GABA-A Receptors and Anxiety, From Neurobiology to Treatment*. Costa E et cols. Eds., Lippincot-Raven Publishers, 1996; Vol 48:1-16
6. **Haefely W et als.** Possible involment of GABA in the central actions of benzodiazepines. In *Costa E, Greengard P eds. Mechanism of action of benzodiazepines. Adv Biochem Psychopharmacol* 1975; 14: 131-151
7. **Moizeszowicz J, Bronstein R, Fernández L, Dorado G.** Ansiolíticos, en *Psicofarmacología Psicodinámica IV, Estrategias Terapéuticas y Psiconeurobiológicas*, Buenos Aires, Editorial Paidós, 1998.
8. **Mihic SJ, Sanna E, Whiting P, Harris RA,** Pharmacology of Recombinant GABA-A Receptors. In *GABA-A Receptors and Anxiety, From Neurobiology to Treatment*. Costa E et cols. Eds., Lippincot-Raven Publishers, 1996; Vol 48:17-40
9. **Knoflach F, Rhyner T, Villa M et al.** The α_3 subunit of the GABA-A receptor confers sensitivity to benzodiazepine receptor ligands. *FEBS Lett* 1991; 293:1-2

10. **Stephenson FA, Duggan MJ and Pollard S.** The α_2 subunit is an integral component of the GABA-A receptor but the α_1 polypeptide is the principal site of the agonist benzodiazepine photoaffinity labeling reaction. *J Biol Chem* 1990;265:21160-5
11. **Wieland HA, Lüddens H and Seeburg PJ.** A single histidine in GABA-A receptors is essential for benzodiazepine agonist binding. *J Biol Chem* 1992;267:1426-1429
12. **Mihic SJ, Whiting PJ, Klein RL, Wafford KA and Harris RA.** A single amino acid of the human GABA-A receptor α_2 subunit determines benzodiazepine efficacy. *J Biol Chem* 1994
13. **Wafford KA, Whiting PJ and Kemp JA.** Differences in affinity and efficacy of benzodiazepine receptor ligands at recombinant GABA-A receptor subtypes. *Mol Pharmacol* 1993;43:240-4
14. **Kurata Y, Marszalec W, Hamilton BJ.** Alcohol modulation of cloned GABA-A receptor channel complex expressed in human kidney cell lines. *Brain Res* 1993;631:143-46
15. **Cherubini E et al.** GABA: an excitatory transmitter in early postnatal life. *Trends Neurosci* 1991;14:515-519
16. **Gao B and Fritschy JM.** Selective allocation of GABA-A receptors containing the α_1 subunit to neurochemically distinct subpopulations of hippocampal interneurons. *Eur J Neurosci* 1994;6:837-853
17. **Mertens S et al.** GABA-A receptor populations with novel subunit combinations and drug binding profiles identified in brain by α_5 and α_1 subunit-specific immunopurification. *J Biol Chem* 1993;268:5965-5973
18. **Wong G and Skolnick P.** High affinity ligands for diazepam-insensitive benzodiazepine receptors. *Eur J Pharmacol* 1992;225:63-68
19. **Costa E et al.** A search for a new anticonvulsant and anxiolytic BDZ devoid of side effects and tolerance liability. In *GABA-A Receptors and Anxiety, From Neurobiology to Treatment*. Costa E et al. Eds., Lippincott-Raven Publishers, 1996; Vol 48:75-92

6.

Emergencias en trastornos de ansiedad

ALFREDO H. CIA

En la práctica clínica existen determinadas presentaciones de los trastornos de ansiedad o de otras patologías con manifestaciones ansiosas, o circunstancias relacionadas a las mismas, que plantean la necesidad de adoptar medidas terapéuticas de emergencia, dado el carácter agudo, la severidad del cuadro o por el carácter invalidante que las mismas pueden tener para el paciente. Para esclarecer este concepto ofreceré algunos ejemplos, aunque no considero que la enumeración de los mismos sea totalmente abarcativa de la amplia variedad de manifestaciones que nos ofrece la clínica. Son los siguientes:

- Crisis de pánico, espontáneas o situacionales;
- Fobia social de desempeño (situaciones de examen, entrevistas de trabajo, actuaciones públicas, etc.);
- Fobias específicas (viajes en avión, situaciones potencialmente claustrofóbicas, procedimientos médicos u odontológicos, antes o durante el afrontamiento);
- Exacerbaciones o picos ansiosos en trastorno de ansiedad generalizada;
- Hipocondriasis o en el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC);
- Crisis ansiosas o síntomas de hiperactivación del trastorno de estrés agudo y del trastorno por estrés postraumático;
- Manifestaciones ansiosas agudas de los trastornos adaptativos y somatoformes;
- Síntomas de despersonalización y desrealización relacionados al pánico o a la ansiedad o estrés agudos;
- Imposibilidad de efectuar tareas de exposición conductual de diversa fobias;

Todas ellas plantean una necesidad de actuar con premura, una vez efectuado, el diagnóstico mediante diversas intervenciones psicosociales y psicofarmacológicas las cuales deben implementarse de manera secuencial e integrada- para cumplir los objetivos que mencionamos a continuación: aliviar el sufrimiento que los severos síntomas de ansiedad somática y/o psicológica producen, o los derivados de su anticipación o inminencia.

- Aquellas, atribuibles a una intensa ansiedad anticipatoria, totalmente inmanejable si no lo es mediante la evitación o huida de la situación atemorizante;
- Desbloquear la actitud de impotencia del enfermo con ansiedad ante circunstancias que lo superan; Intentar minimizar el significado catastrófico atribuido a los síntomas (aunque esto no es tarea sencilla);
- Ofrecer al paciente una explicación somera respecto de cual es su problema e informarle que existen diferentes recursos e instrumentos para solucionarlo. (Recordamos la importancia de incluir a los familiares o allegados como receptores de esta intervención psicoeducativa)
- Brindar al paciente un repertorio de recursos que le permitan manejar por su cuenta, o con asistencia mínima, distintas situaciones de emergencia derivadas de su patología ansiosa.
- En suma, lo que se pretende como parte de su recuperación, es que recobre tanto la confianza como la autoestima perdidas a causa de su trastorno. Al mismo tiempo que procuraremos que su calidad de vida sea aún mejor de la que tenía antes de enfermar.

Diagnóstico

En primer lugar, deberá efectuarse el diagnóstico del, o los trastornos, del Eje I que han traído al individuo a la consulta, así como de los posibles trastornos de personalidad (Eje II) que existan en comorbilidad, dado que la presencia de estos últimos o de otras patologías del eje I en comorbilidad complican el cuadro y son indicadores de un peor pronóstico y una menor respuesta terapéutica. Para cumplir esta etapa nos regimos por los criterios de los sistemas categoriales actualmente vigentes, en particular el DSM-IV- TR (APA, 2001). Puede ser de utilidad emplear entrevistas estructuradas (SCID-I-SCID II, First y col, 1999) basadas en dicho sistema clasificatorio (cuadro 1).

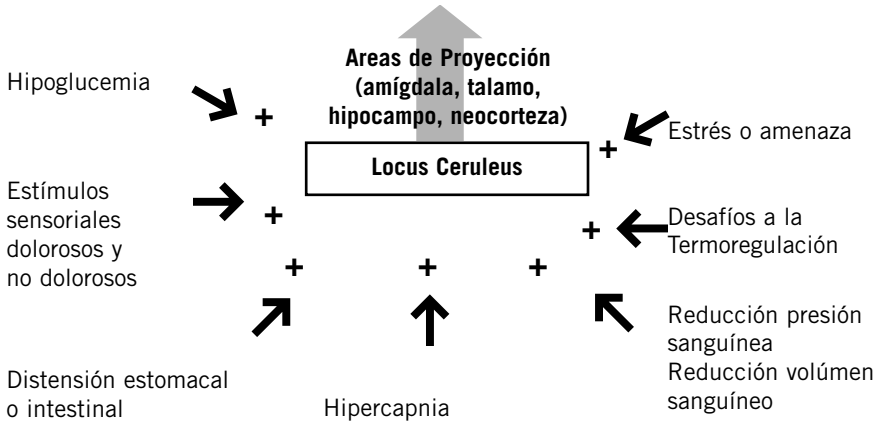
De hecho, si el paciente aun no ha sido evaluado y nos encontramos ante una primera entrevista, en una situación definida como de emergencia, haremos un diagnóstico de aproximación e implementaremos inmediatamente las medidas terapéuticas consideradas convenientes para el caso, si éste lo requiere.

Como criterios para ponderar si esta intervención es de urgencia, tendremos en consideración: el grado de sufrimiento del paciente, puesto de manifiesto por el carácter agudo del cuadro, la intensidad o gravedad de la constelación de síntomas presentes y el carácter perturbador o invalidante que tienen en ese momento. Plantea una urgencia similar, la inminencia o la necesidad de que el sujeto se exponga a una situación que considere inabordable, si la misma lo atemoriza o amenaza su estabilidad emocional.

Resumiendo, para evaluar si un trastorno ansioso plantea una emergencia terapéutica deben tenerse en cuenta los siguientes factores:

1. Síntomas intensos, de carácter agudo, o su aparición es inminente. O si hay una

Cuadro 1 **Ansiedad, temor y alarma**



gran ansiedad anticipatoria.

2. Si hay vivencia de descontrol, de bloqueo, de inhibición o una incapacidad total o transitoria que tiene el paciente para afrontar determinada situación problemática.

Tratamiento

Una vez cumplimentados los requisitos enumerados en la fase diagnóstica, nos abocaremos a la implementación inmediata de las siguientes medidas terapéuticas (*cuadro 2*):

- 1) **Intervenciones psicosociales**
 - Psicoeducación
 - Técnicas de relajación y entrenamiento respiratorio
 - Cambio cognitivo
 - Técnicas conductuales
- 2) **Terapia farmacológica (*cuadro 3*)**
 - Benzodiazepinas
 - Antidepresivos
 - Otros fármacos

Las intervenciones que pasamos a mencionar deben ser implementadas de manera racional e integrada según lo plantee el caso.

Psicoeducación

Apenas esbozado, en la primera entrevista, el diagnóstico debe ofrecérselo al pa-

Cuadro 2**Tratamiento****Terapia farmacológica:**

Benzodicepinas
 Antidepresivos
 Otros fármacos

Intervenciones psicosociales:

Psicoeducación
 Técnicas de relajación y entrenamiento respiratorio
 Cambio cognitivo
 Técnicas conductuales

Integración de ambos recursos**Cuadro 3****Farmacoterapia**

- BZAP (Vías sublingual y oral): Lorazepam, alprazolam, clonazepam.
- Otras BZs: Bromacepam y diacepam
- Antidepresivos: Mirtazapina, trazodone
- Betabloqueantes: Atenolol, propanolol, pindolol
- Antirrecurrenciales: Divalproato, carbamacepina
- Antipsicóticos típicos: haloperidol, tioridazina, levomepromacina
- Antipsicóticos atípicos: risperidona, olanzapina, ziprasidona.
- Agonistas alfa 2 adrenérgicos: clonidina, guanfacina

ciente y a su familia una primera devolución -relativa a la problemática que lo trajo a la consulta. -Resulta prioritario calmar su ansiedad y crear un clima de contención ante la crisis o de la situación inmanejable por la que atraviesa. Le explicaremos cuál es su problema, sus posibles determinantes y los recursos con que se cuenta actualmente para solucionarlo. Explicaremos los beneficios que un régimen de medicación específico puede tener para corregir el desequilibrio neuroquímico existente, implícito en este tipo de patologías. Disiparemos sus dudas y prejuicios referidos a la medicación o a una posible dependencia a la misma. Esbozaremos, además, las estrategias a implementar para la obtención de mejores resultados con la misma. Incluiremos a los familiares más cercanos en nuestra explicación para que sus actitudes sean de colaboración y comprensión para con el afectado, evitando posibles interferencias a la tarea.

Esta intervención psicoeducativa es en sí misma terapéutica y ofrece un alivio inmediato, además de facilitar el establecimiento de un vínculo de confianza y la futura adherencia al tratamiento.

Técnicas de relajación y entrenamiento respiratorio

Puede resultar difícil entender como transmitimos estas habilidades a un paciente que se encuentra en situación de crisis y totalmente abrumado por la misma.

En primer lugar, debe transmitírsele que sus síntomas, aunque dramáticos, no implican ningún riesgo para sus organismos, y que en poco tiempo van a disiparse con un tratamiento adecuado. Resulta sencillo evaluar, entretanto, si esta hiperventilando y detenernos junto al a examinar la manera en que esta respirando. Le pediremos que se recueste en un sillón y observaremos si su respiración es torácica, rápida y superficial. En este caso, le confirmaremos que su ritmo respiratorio es el característico de una persona con tendencia a hiperventilar. Le enumeraremos las consecuencias de la hiperventilación y como esto contribuye a agravar sus síntomas ansiosos. Le ofreceremos los rudimentos para que realice una respiración diafragmática o abdominal, endenteciendo su ritmo respiratorio, inhalando lentamente por la nariz y exhalando por la boca, muy lentamente como soplando un globo. Una vez afianzada esta enseñanza impartida, se l solicitará que la practique dos o tres veces por día durante quince minutos, cada vez, en un ambiente tranquilo, hasta la próxima entrevista (Cía 1999).

Como recurso complementario, si el paciente se queja de estar muy contracturado, podrá explicársele el procedimiento abreviado de la relajación progresiva de Jacobson (1983), contrayendo diferentes grupos musculares al inspirar y relajándolos al exhalar.

Cambio cognitivo

Los pacientes con trastornos de ansiedad tienden a presentar una visión negativa de si mismos, a vivenciar catastróficamente sus síntomas y a considerar muchas situaciones como atemorizantes, por lo cual tienden a evitarlas. Su autoestima se encuentra disminuida y muchas circunstancias, que antes de la enfermedad eran consideradas normales, pasan a ser amenazantes. Todo esto se ve particularmente agravado cuando el consultante llega en medio de una crisis o sintiendo que no podrá afrontar en un futuro inmediato alguna situación que active su fobia. Se siente por un lado incapaz de enfrentar lo temido, considera que estos temores son absurdos pero se encuentra a su vez dominado por ellos, y por otra parte, necesita superar los obstáculos que lo limitan y restringen su accionar (Cía, 1999).

El terapeuta puede aportarle la confianza y el apoyo necesario para cambiar sus distorsiones cognitivas, que han ido estrechando cada vez más sus entornos. El simplemente transmite que lo suyo tiene solución, inicia una tarea compartida en pos de la recuperación, brinda su empujón inicial de confianza, el cual deberá ser afianzado con intervenciones posteriores. El explicarle que sus síntomas de por si no implican ningún peligro o riesgo es otro recurso que contribuye al cambio cognitivo y el mismo puede aplicarse de manera inmediata.

Asimismo resulta operativo hacerle saber que sus pensamientos negativos o catastróficos, detectables a través del registro de su autodiálogo silenciosos, son la base

que perpetua y agrava su enfermedad. Y que los mismo pueden ser gradualmente cambiados por otros más positivos, los que podrá expresar a modo de autoafirmaciones, las que le serán útiles en sus momentos difíciles, por ejemplo: "Esto ya me ocurrió en otras situaciones y no me paso nada, si bien esta situación es incomoda y me gustaria no tenerla, siento que puedo manejarla".

Cada paciente podrá ser ayudado a descubrir cuales son sus pensamientos negativos y se le ofrecerán las pautas para que redacte por sí mismo frases alternativas o positivas que serán de utilidad en situaciones de crisis o afrontamiento.

Farmacoterapia

Actualmente se encuentran disponibles fármacos específicos muy efectivos para los diferentes trastornos de ansiedad y patologías relacionadas, entre los que se encuentran los llamados ISRSs o inhibidores selectivos de recaptura de serotonina. También son muy eficaces las benzodiazepinas de alta potencia como el clonazepam, utilizadas en el período inicial del tratamiento para superar los temores exagerados y la ansiedad anticipatorio ante distintas situaciones.

Dentro de los antidepresivos tradicionales los IMAOS, en especial la fenelzina, han sido largamente indicados con éxito en la fobia social, hasta ser desplazados actualmente por los ISRSs, como de primera elección para esta indicación. Entre los antidepresivos de uso más recientes, la venlafaxina ha sido ensayada con éxito en el trastorno de pánico con o sin agorafobia y en el TOC, pero aún no hay informes de su utilización en la fobia social. Otro tanto ocurre con la mirtazapina, la cual se encuentra indicada en el trastornote ansiedad generalizada o TAG, en el trastorno de pánico con agorafobia. Es importante mencionar que el clonazepam fue utilizado con éxito como monodroga por Davidson (1993) en el tratamiento prolongado de la fobia social.

Respecto al tratamiento farmacológico de la diferentes fobias específicas, no existe ninguna indicación concreta que avale su utilización terapéutica, excepto como coadyuvante en los diferentes tratamientos comportamentales disponibles, que son los de primera elección para el tratamiento de esta enfermedad.

Efectuadas estas aclaraciones pasamos a detallar cuáles son los fármacos empleados para el tratamiento de los diferentes trastornos de ansiedad.

Benzodiazepinas

Esta clase contiene los fármacos más ampliamente utilizados para tratar la ansiedad. Las benzodiazepinas son extraordinariamente seguras, con un elevado índice terapéutico y una baja letalidad en sobredosis, al ser administradas como monodrogas. Son más útiles en el manejo agudo de la ansiedad y para esta indicación existen numerosos datos. Las benzodiazepinas difieren entre sí en su rapidez de acción, en su vida media, en sus pasos metabólicos, en sus indicaciones y en su posibilidad

de abuso, aunque todas tienen en común cuatro efectos farmacológicos: ansiólisis, sedación, miorelajación mediada centralmente y elevación del umbral convulsivo. Los efectos adversos principales incluyen una interferencia con las funciones motoras y cognitivas, sobre todo en forma de fallas mnésicas en el mediano plazo. Entre las benzodiazepinas hay diferencias en sus indicaciones. El clonazepam y el alprazolam son claramente eficaces en el trastorno de pánico, mientras que los efectos antipánicos de los demás no son seguros. El clonazepam además es efectivo para tratar la fobia social y controlar los síntomas maníacos. Debemos recordar que todas las benzodiazepinas alivian los síntomas de ansiedad y los de abstinencia alcohólica o de barbitúricos. Las BZs ejercen sus efectos ligándose a receptores de un complejo molecular que también incluye a los receptores para el GABA y para los barbitúricos, así como el canal iónico del cloro. El GABA es un neurotransmisor, generalmente inhibitorio, que se liga al receptor produciendo como resultado la apertura del canal del cloro, por lo cual la neurona se polariza y por consiguiente es menos probable que se emita disparos. Esta ligazón de las benzodiazepinas facilita la acción del GABA (Nutt, 1990). En los modelos animales la dosificación crónica de BZs produce una regulación en baja de los receptores benzodiazepínicos, que sigue el mismo curso que la tolerancia a los efectos atáxicos. También se produce una tolerancia a la sedación pero no a la ansiólisis (Rickels, 1990). Aunque la tolerancia a los efectos ansiolíticos no parece producirse, la ansiedad es uno de los diversos síntomas que se ven en la discontinuación de benzodiazepinas aún después de unas pocas semanas de tratamiento. Cuanto mayor sea la dosis, la potencia y el período de administración, más significativos pueden ser los síntomas de abstinencia. La posibilidad de síntomas de abstinencia también depende de la vida media de la droga, con las benzodiazepinas de acción corta es más probable causar dichos síntomas que con las de vida más larga. Las BZs también difieren en la tasa de absorción por el tracto gastrointestinal. El diazepam, el lorazepam y el triazolam, son las que se absorben más rápidamente y este factor influye en su uso como ansiolítico e hipnótico de uso agudo. Sin embargo, la amnesia anterógrada es más frecuentemente experimentada con los fármacos que se absorben más rápidamente.

Las ventajas principales de las benzodiazepinas son su seguridad y eficacia, su desventaja principal es la posibilidad de causar amnesia anterógrada por administración prolongada. Algunos de dichos efectos pueden teóricamente interferir con la TCC, además existe una baja posibilidad de abuso en la población general, pero significativa entre sujetos con una historia de dependencia a sustancias (Ciraulo y col. 1988).

El GABA o ácido gamaaminobutírico es un neurotransmisor inhibitorio; la unión del mismo con los receptores GABA abre el canal del cloro, permitiendo la entrada del ión cloro a la neurona, con la consiguiente reducción de su excitabilidad y potencial de disparos (firing). Las BZs son agonistas completos de este receptor y se ligan a un complejo proteico en un sitio denominado receptor BZ, modulando la acción del GABA y produciendo de este modo su efecto ansiolítico, anticonvulsivante y antipánico.

Una teoría ha propuesto que los estados de ansiedad son causados por una deficiencia relativa de un compuesto endógeno de acción ansiolítica, y en apoyo de esto han sido halladas BZs naturales tanto en animales como en vegetales, como la papa y el maíz (Klotz, 1991 y De Blass, 1988).

Benzodiazepinas de alta potencia (BZAPs)

Se denominan así a las benzodiazepinas que tienen una potente actividad ansiolítica y antipánico a dosis no productoras de sedación o somnolencia diurnas. Las BZAPs resultan particularmente útiles, como tratamiento de ataque o inicial, en pacientes con crisis de pánico repetidas, severas e incapacitantes, que requieren un alivio sintomático inmediato. Habitualmente se administran en los diferentes trastornos de ansiedad en forma de terapia combinada con un antidepresivo, para tratar los síntomas de la ansiedad anticipatorio o generalizada, los síntomas fóbicos y para bloquear rápidamente las crisis de pánico, permitiendo además superar la ansiogénesis inicial que los antidepresivos suelen producir. En la práctica clínica frecuentemente son empleadas para estas indicaciones en el largo plazo, en combinación con un antidepresivo, lo que potencia los efectos de ambos a menores dosis que si son empleados como monoterapia.

Los efectos terapéuticos de las BZAPs se mantienen a lo largo de un tratamiento prolongado, si son administradas a dosis adecuadas, dado que no existe una tendencia en los pacientes a aumentar o escalar las dosis por cuenta propia. Los efectos secundarios son mínimos si se emplean las dosis indicadas y no parecen presentar ningún riesgo significativo en los usuarios a largo plazo. La posibilidad de dependencia física y síntomas de abstinencia es mayor con las BZAPs de vida media corta o intermedia, como el alprazolam y el lorazepam. No es conveniente su prescripción en pacientes con antecedentes personales o familiares de abuso de alcohol u otras sustancias (*cuadro 4 y 5*).

En el trastorno de pánico (TP) están especialmente indicados el clonazepam y el alprazolam. Las ventajas de los mismos incluyen un inicio de acción terapéutica rápida, con lo que pueden controlarse las crisis en cuestión de horas o en muy pocos días. Presentan un perfil de efectos secundarios favorables, comparado al de los antidepresivos. En estudio de Pollack (1986) demostró que el clonazepam fue efectivo a lo largo de más de un año, en más de un centenar de pacientes con TP tratados con una dosis promedio de 2,3 mg/día.

Dentro de la farmacocinética (que es lo que se produce con el medicamento en el organismo), la vida media de eliminación, tiene consecuencias importantes para establecer la frecuencia de dosificación. Las medicaciones con vida media larga, como el clonazepam, requieren dosificaciones mucho menos frecuentes que los compuestos de vida media corta como el alprazolam.

Estudios de seguimiento a largo plazo de pacientes tratados con BZAPs en diferentes trastornos de ansiedad, demuestran que se puede mantener la mejoría lograda al inicio del tratamiento, sin necesidad de aumentar las dosis. Una dosis

adecuada parece ser un factor crítico para optimizar la respuesta. Si se disminuye de manera inadecuada la dosis a lo largo del tiempo, pueden reaparecer algunos de los síntomas y disminuir los efectos beneficiosos que se obtienen con ella.

Esto suele hacerse erróneamente, respondiendo al deseo del paciente de tomar un mínimo ante sus temores de dependencia y abuso. Si se mantiene la dosis de BZAP del tratamiento agudo en el periodo de mantenimiento se logra una mejoría gradual y la persistencia de los beneficios obtenidos en el periodo inicial.

En todos los casos la reducción de las BZAPs debe ser gradual, a razón de un 20% de la dosis administrada durante la última semana. Si esto no es posible, si se esta administrando alprazolam, se lo puede reemplazar gradualmente por dosis equipolentes de clonazepam (1 mg. De alprazolam = 0,5 mg de clonazepam), para luego hacer una reducción progresiva de este último, que resulta menos trabajosa.

Según Lukas y Griffiths (1986) la discontinuación abrupta de las BZs de vida media corta, lleva a un rápido vaciamiento de los receptores y al surgimiento relativamente rápido de un síndrome de abstinencia. A diferencia de ello, los derivados de vida media larga como el clonazepam, dejan el cerebro y la sangre lentamente luego de ser suspendidos y van desapareciendo de los receptores de manera muy lenta (Herman y col. 1987). En caso de producirse un síndrome de discontinuación es de aparición mucho más lenta e intensidad reducida.

Cuadro 4 Farmacoterapia

BZAPs	Lorazepam	Alprazolam	Clonazepam
Dependencia y poten. Adictiva	Elevada	Elevada	Baja
Vida Media	Corta a intermedia	Corta	Larga
Rebote ansied.	Frecuente	SI	NO
Dosis o tomas	3 a 4	4 a 6	2

Cuadro 5 Administración sublingual

(Schere y col, 2003)

Las BZAPs por vía sublingual disponibles son:

- Lorazepam (compr. 1 y 2 mg)
- Alprazolam (compr. 0,50 mg)
- Clonazepam (compr. 0.25 mg)

El clonazepam sublingual presenta las mismas propiedades farmacocinéticas y es bioequivalente a la formulación oral

La 2-nitro-BZ-clonazepam tiene una vida media prolongada, ubicada entre las 18 y las 50 horas, sin presentar metabolitos activos. Esto es importante porque los fármacos que no tiene metabolitos activos son mas seguros en pacientes con disfunción hepática, por otra parte, su vida media prolongada tiende a producir muchos menos síntomas de abstinencia que los de vida media corta, como el alprazolam. Su absorción intestinal es casi total y sus concentraciones cerebrales y plasmáticas son proporcionales a las dosis administradas. A diferencia de otras BZs, presenta propiedades serotoninérgica (Tener y col. 1975); Fenecí y Lee, 1972) lo que le confiere propiedades adicionales para el tratamiento del TP, la FS y el TOC (Hewlett y col. 1990; Warner y col. 1986; Bodkin y White, 1989).

Dentro de las BZAPs, el clonazepam es la de elección y tiene la ventaja de proveer un alivio inmediato de las crisis de ansiedad y pánico, con solo administrar dos dosis diarias, por su vida media larga. La dosis terapeutica oscila de 1 a 4 mg/día (promedio 1,5 a 2 mg/día). Otra ventaja, debida a su farmacocinética, es que es mas fácil de discontinuar que el resto de las BZs. La misma dosificación es aplicable para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) y la fobia social. Por lo tanto, consideramos que el clonazepam es la BZAP de primera elección para el tratamiento de TP y AGF, la FS, el TAG y el TOC, a partir de las ventajas diferenciales anteriormente citadas.

En nuestro centro asistencial, lo venimos empleando con mediación única o combinada en la mayoría de los casos, con otros fármacos antipático y antifóbicos (ISRSs, triciclicos e IRMAs) en más de 2000 pacientes que padecieron de TP durante los últimos 6 años. La dosis diaria terapéutica del clonazepam, oscila entre 1,5 y 2,5 mg, la que suele ser suficiente para bloquear las crisis de pánico desde los primeros días. La misma puede ser mantenida en el mediano plazo (6 a 12 meses), para mejorar la ansiedad anticipatorio y la evitación fóbica.

Administración sublingual

La vía sublingual de administración de BZAPs es la de elección para el manejo inmediato de diferentes situaciones enumeradas precedentemente, como emergencias en trastornos de ansiedad o en patologías, que se presenten con síntomas agudos de ansiedad. Su prescripción es recomendable en tres diferentes instancias:

1. En pacientes vírgenes de medicación o actualmente sin ella, que presentan alguno de los cuadros mencionados (por ej: crisis de pánico durante una primera entrevista)
2. En pacientes ya medicados, que se encuentren en situación de crisis, durante la latencia del efecto terapéutico de un antidepressivo.
3. Cuando el esquema terapéutico administrado de manera sistemática (benzodiazepinas, antidepressivos o su combinación) resulta insuficiente para cubrir lo que consideramos una emergencia ansiosa.
4. En el manejo de lo síntomas agudos de ansiedad en la clínica en general que requieran una respuesta terapéutica inmediata

De todas maneras debe tenerse en cuenta que la vía sublingual constituye habitualmente un recurso complementario a un plan racional y sistemático de medicación, diseñado específicamente para tratar el o los trastornos que sufra determinado paciente. La administración de BZAPs vía sublingual se hará según necesidad, aunque es recomendado instruir al paciente para su uso racional, limitándolo a las situaciones específicas consideradas de emergencia. De esta forma se puede aliviar considerablemente en minutos, el sufrimiento del paciente y mejorar su calidad de vida.

Actualmente existen en nuestro país formas sublinguales para tres benzodiazepinas de alta potencia, el lorazepam, el alprazolam y el clonazepam.

Desde hace ya muchos años se encuentra disponible en nuestro medio el lorazepam sublingual, desde hace aproximadamente un año el alprazolam, y recientemente se ha incorporado el clonazepam. Este último fármaco presenta ventajas farmacocinéticas ampliamente conocidas respecto a los dos primeros, que resumiremos a continuación:

Una vida media prolongada con la que se evita el fenómeno de rebote de ansiedad interdosis, una menor potencialidad de generar dependencia y una mayor facilidad para su discontinuación luego de su uso prolongado. El clonazepam sublingual presenta las mismas propiedades farmacocinéticas que la formulación oral, habiéndose demostrado que la administración sublingual de este fármaco es bioequivalente a la administración oral (Schere y col., 2003), con la ventaja adicional de presentar una rápida absorción y un inicio de acción casi inmediato (*cuadros 6, 7, 8*).

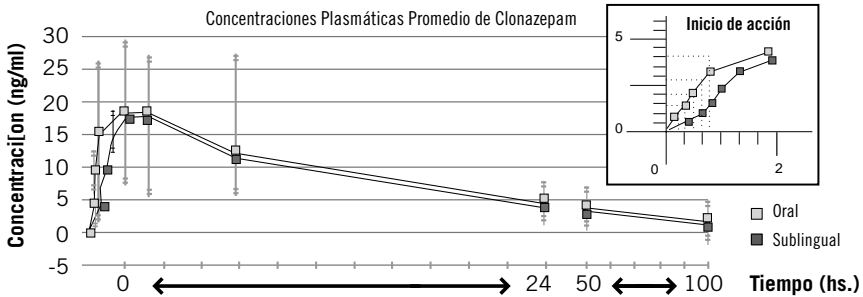
Por estas características consideramos que constituye la medicación de elección para tratar las diferentes emergencias que enumeramos al comienzo. Nuestra experiencia indica que un comprimido de 0,25 mg de clonazepam sublingual resulta suficiente para calmar la ansiedad aguda en pacientes libres de medicación o que están recibiendo bajas dosis de benzodiazepinas. En caso de no obtener alivio en 5 a 10 minutos, puede administrarse otro comprimido. Una dosis inicial de dos comprimidos es recomendable para pacientes que se encuentren ya medicados con dosis más elevadas de benzodiazepinas de alta potencia y que aún manifiesten síntomas ansiosos en forma de crisis.

Según nuestro criterio, es recomendable manejar con una sola molécula, el clonazepam (vía oral o sublingual) todas las posibles manifestaciones de ansiedad aguda, por exhibir el mismo inicio de acción rápida, con un efecto más duradero, debido a sus ventajas farmacocinéticas. Con ello no es necesario mezclar diferentes BZs de alta potencia, algunas de las cuales presentan, como ya mencionamos, una mayor potencialidad adictiva, como alprazolam o lorazepam.

Recordemos que la forma sublingual provee un eficaz complemento al tratamiento farmacológico específico de base. Por otra parte, la disponibilidad de medicación sublingual para aliviar la ansiedad en situaciones consideradas de emergencia, permite al paciente afrontar con mayor seguridad diferentes circunstancias temidas, con lo que se acortan los plazos de tratamiento. Es conveniente instruirlo respecto a su uso, para que no la sobreutilice ni la subutilice.

Cuadro 6

Perfil de la concentración plasmática promedio, luego de la administración de clonazepam común y sublingual



Cuadro 7

Farmacokinética promedio (IC 90%) para la bioequivalencia de clonazepam oral y sublingual

Parámetros	Vía de administración				Relación
	Oral		Sublingual		
	Promedio	DS	Promedio	DS	
AUC (ng h mL ⁻¹)	454.59	384.78	412.14	317.13	96.87
C máx (ng h mL ⁻¹)	21.05	15.63	20.23	13.87	99.25

Cuadro 8

Farmacokinética promedio (IC 90%) para la bioequivalencia de clonazepam oral y sublingual

Parámetros	Intervalo de confianza del 90%		
	Relación (%)	Límite inferior (%)	Límite superior (%)
AUC	96.87	80.00	188.00
C máx	99.25	81.89	120.30

Antidepresivos

Todos los antidepresivos, tanto los tradicionales (IMAOS y tricíclicos) como los ISRSs y los más recientemente utilizados para el manejo de la ansiedad como la venlafaxina y la mirtazapina, presentan la desventaja de tener una demora en el inicio de su efecto (latencia terapéutica) de 2 a 3 semanas, la cual se prolonga más tiempo en algunas patologías, como el TOC y la ansiedad social (6 a 8 semanas). Por consiguiente, es recomendable coadministrar sistemáticamente benzodiazepinas de alta potencia, en particular clonazepam, durante el período inicial de tratamiento, para cubrir este hiato terapéutico.

Los ISRSs (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) han sido implementados desde hace más de una década en el tratamiento de la ansiedad y sus

trastornos, desde la aparición de la fluoxetina en Estados Unidos y de la fluvoxamina en Europa. Todos poseen eficacia probada para el tratamiento del trastorno de pánico, dado que el metabolismo de la serotonina influye de manera crucial en esta enfermedad.

Actualmente son consideradas medicaciones de primera elección en la farmacoterapia del pánico con o sin agorafobia, del TOC y de la fobia social, habiendo desplazado a los antidepresivos tradicionales.

Sin embargo, no pueden ser considerados para tratar una emergencia, a menos que vengan siendo administrados desde hace más de 2 a 3 semanas. Entre los antidepresivos más recientes, la mirtazapina presenta una acción ansiolítica e inductora del sueño en el corto plazo, en dosis de 30 a 60 mg/diarios, por lo cual su uso puede ser considerado una alternativa posible en estos casos.

Otros fármacos

Desde hace tiempo se utilizan los betabloqueantes en psiquiatría para tratar la ansiedad de desempeño, aunque su uso principal es el tratamiento de la hipertensión y algunas disfunciones cardíacas. Sus ventajas incluyen a una escasa posibilidad de abuso y pocos o nulos efectos sobre la memoria y el desempeño psicomotor (Greenblatt y col. 1993). Entre sus eventos adversos puede haber retraso en la conducción cardíaca, exacerbación o precipitación de una falla cardíaca o asma, impotencia, fatiga, depresión y elevación de la glucemia, por inhibición de la liberación de insulina. Estos efectos son poco probables que ocurran cuando éstos fármacos son utilizados de manera racional. Su uso está contraindicado en personas con asma, bloqueos cardíacos e insuficiencia cardíaca. Los receptores betadrenérgicos ubicados en el corazón son del subtipo beta 1, mientras que los bronquiales son beta 2. Hay más receptores beta 1 en el cerebro y algunas evidencias apoyan la idea que el bloqueo de este último subtipo es el más importante para la ansiólisis (Lader, 1990). En este sentido, el atenolol y el metoprolol son más efectivos para los receptores beta 1 que el propranolol y el nadolol. Ambos pueden ser una medicación complementaria en casos de ansiedad social de desempeño con predominio de síntomas somáticos como la taquicardia. Es necesario un examen cardiológico previo a su administración.

En los pacientes que presentan despersonalización y/o desrealización como síntoma dominante de la crisis de pánico y esta sensación se prolonga más allá de las mismas, la experiencia clínica nos ha demostrado que la adición de pequeñas dosis de antipsicóticos, tanto típicos como atípicos, a la medicación habitual, permite un alivio rápido de esta sintomatología. Son suficientes 0,25 a 0,50 mg diarios de olanzapina, los cuales pueden administrarse durante un corto plazo, no mayor a un mes.

Recordemos finalmente que las presentaciones sintomáticas de los diferentes trastornos de ansiedad suelen ser muy variadas, incluyendo alteraciones en diversos sistemas de neurotransmisión y neuromodulación. En los enfermos refractarios es necesario prescribir fármacos con diferentes mecanismos de acción, los cuales de-

ben ser empleados racionalmente para neutralizar los síntomas dominantes.

Conclusiones

Actualmente existe una amplia gama de recursos terapéuticos que pueden implementarse ante las situaciones consideradas como emergencias en patologías que cursen con ansiedad, estén o no incluidas dentro de los denominados trastornos de

Cuadro 9 Estrategias de regulación emocional

(Hablándole a la Amígdala D.Barlow,2002)

Favorecer tendencias opuestas de acción

General

Exposición

Eliminar la supresión

Reconocimiento de las emociones

Facilitar las vivencias y su aceptación

Específica

*TAG: activación emocional

*TP : activación somática y emocional

ansiedad. Mediante una aplicación racional de los mismos, luego de considerar cada caso en particular, es posible aliviar rápidamente el sufrimiento del paciente y mejorar su calidad de vida. Para finalizar plantearemos algunas:

Recomendaciones para el manejo de emergencias con predominio de síntomas ansiosos:

- Brindar contención y apoyo, intentando establecer una relación de confianza con el paciente y sus familiares.
- Psicoeducación.
- Recursos psicosociales: emplearlos de acuerdo a las necesidades del paciente y a las posibilidades concretas derivadas de la situación.
- Farmacoterapia para proveer ansiólisis inmediata, aliviando el temor, la ansiedad anticipatoria o los síntomas panicosos. Instruir sobre el uso de medicación sublingual como complemento de un plan racional de medicación.
- Una vez superado el episodio, proponer un plan de tratamiento integrado que incluya sesiones de terapia cognitiva-comportamental como complemento de la medicación, para lograr una mejor recuperación en el mediano plazo y reducir la cronicidad.

Bibliografía

1. Allgulander, C.; Hackett, D.; Salinas, E.: "Venlafaxine extended release (ER) in the treatment of generalised anxiety disorder", British J. Psychiatry, 2001, 179: 15-22.

2. Brody, A. L; Saxena, S; Stoessel, P.: "Regional Brain Metabolic Changes in Patients With Major Depression Treated With Either Paroxetine or Interpersonal Therapy", *Archives Gen Psychiatry*, 2000, 58: 631-640.

3. Cunningham, L. A.: "Once-daily venlafaxine extended release (XR) and venlafaxine immediate release (IR) in outpatients with major depression", *Ann Clin Psychiatry*, 1997, 9: 157-164.

7.

Ventajas y desventajas de los antipsicóticos a largo plazo

MARCELO MARMER

La esquizofrenia se encuentra entre las 10 causas más frecuentes de discapacidad. El costo de la misma en todo el mundo en 1995 fue estimado en 104 billones de dólares. Los costos incluyen:

- medicación,
- consultas médicas,
- internación,
- otros servicios: como el personal acompañante.

Los esquizofrénicos son pacientes que se enferman mucho, precisamente porque no se cuidan, y esto da lugar a costos indirectos que les implica enfermedades, discapacidad y muerte prematura.

Las características de un antipsicótico efectivo a largo plazo deben cumplir las siguientes premisas:

1) evitar las recaídas, dado que la esquizofrenia es una enfermedad crónica que evoluciona por recaídas con brotes;

2) mejorar la calidad de vida;

3) favorecer el funcionamiento y la integración social;

4) evitar el uso de medicaciones concomitantes.

Los estudios por meta-análisis permiten hacer una estadística sobre una cantidad importante de trabajos y a lo largo de años, además de permitir una rigurosa selección.

Estudios comparativos con Risperidona

Las conclusiones de los estudios de Cochrane fueron que la Risperidona fue ligeramente superior a Haloperidol en la mejoría de la esquizofrenia. Efecto válido tanto para síntomas que hacen al diagnóstico como para síntomas asociados como trastornos cognitivos o la depresión.

Las diferencias son más importantes a largo plazo, este es un dato fundamental, precisamente porque el uso de medicaciones antipsicóticas a largo plazo no es únicamente para evitar las recaídas, sino también para mejorar el estilo de vida y la mejoría en otros síntomas que hacen al diagnóstico de la enfermedad.

Existen reportes sobre casos de manía por Risperidona. Sin embargo según estos resultados por meta-análisis no está demostrado que risperidona produce manía, inclusive reduce síntomas positivos y maníacos, en esquizoafectivos, en bipolares, ya que mejora los síntomas depresivos. (3)

Los estudios de tolerabilidad por meta-análisis, indican a) menor incidencia de extrapiramidalismos y sedación diurna que con haloperidol y b) es más aceptada por los pacientes que los convencionales en general, lo que provoca mejor cumplimiento y adherencia al tratamiento.

Olanzapina

La base de datos de medicina basada en la evidencia de Cochrane tomó estudios de los últimos 20 años de 6 semanas o más semanas de tratamiento, de pacientes esquizofrénicos o psicosis esquizofreniforme.

Con las escalas clásicas de evaluación para síntomas psicóticos, existen estudios hechos comparativamente con antipsicóticos convencionales donde olanzapina mostró superioridad, inclusive para síntomas negativos y para depresión.

Con relación a efectos adversos, lo más importante de olanzapina confirmado por los meta-análisis, es que el aumento de peso es mayor a mediano plazo.

Los resultados económicos, dieron a favor de olanzapina lo que es un dato altamente significativo. Esto confirma lo dicho anteriormente, que el costo no es solamente la medicación, sino además las consultas, las internaciones, las enfermedades concomitantes, el mal rendimiento laboral. Si el paciente puede trabajar, costo efectivo en el caso del antipsicótico es a favor de la droga.

Olanzapina vs. Otros atípicos

Los extrapiramidalismos de la Olanzapina con relación a otras drogas fueron menores, y el aumento de peso sigue siendo el dato más importante con olanzapina.

En pacientes resistentes no hubo diferencias entre Olanzapina y Clozapina. En un meta-análisis, en síntomas negativos tampoco hubo resultados diferentes entre olanzapina y otros atípicos, las diferencias en pacientes resistentes entre Olanzapina y Clozapina, los autores reconocen que éste dato es poco claro y por lo tanto debe ser revisado (2).

Otros trabajos no realizados por meta-análisis sugieren que *Olanzapina es equiparable a Clozapina tanto en la remisión de síntomas positivos, como en la de síntomas negativos*, los mismos se fundamentan en la capacidad bloqueante de receptores en SNC similar. Uno de ellos es un trabajo realizado en 18 semanas con pacientes con esquizofrenia resistente (9).

Ziprasidona

Esta es una droga más nueva y no ha sido tan comparada. El efecto global y el estado mental con Ziprasidona en los meta-análisis de Cochrane, dieron superioridad para esta droga, tanto a largo plazo como a corto plazo.

Hubo superioridad también en relación con Haloperidol cuando se usó en forma aguda por vía intramuscular. Sin embargo los estudios por meta-análisis para síntomas negativos no demostraron mayor superioridad, y este estudio necesita un peso estadístico mucho mayor que un estudio común, porque en general todos los trabajos, inclusive los randomizados y controlados a largo plazo muestran superioridad de los atípicos con relación a síntomas negativos. Lo que sucede es que estadísticamente para un meta-análisis es corto el período a evaluar y que permita afirmar que Ziprasidona sea estadísticamente superior a los clásicos para tratar los síntomas negativos.

Con relación a los típicos, los efectos adversos más importantes de la Ziprasidona son las náuseas y los vómitos, sin embargo este dato es similar a placebo, por supuesto disminuyen los trastornos extrapiramidales, inclusive acatisia, y no hubo cambios en electrocardiograma.

¿Hay riesgo cardíaco con Ziprasidona? Los trabajos no dan alteraciones electrocardiográficas, no hay evidencias hasta la fecha de asociación con torsades de pointes en más de 150.000 pacientes tratados a largo plazo.

Los datos de estudios clínicos indican una prolongación del QTc de 2,86 mseg en los pacientes tratados con Ziprasidona. El informe de la Evaluación Farmacéutica Europea de la Olanzapina señala una prolongación media de 2,82 mseg.

Las conclusiones de los meta-análisis en esquizofrenia son:

- 1) es más efectivo que placebo;
- 2) es tan efectivo y aceptable como Haloperidol;
- 3) los estudios a corto y largo plazo, evidenciaron menores trastornos extrapiramidales y trastornos de movimientos;
- 4) puede causar mayor incidencia en vómitos y náuseas, pero este dato no alteró la compliance en los estudios de meta-análisis hechos por Cochrane.

Clozapina

Clozapina, es una de las drogas psicótropas más estudiadas por meta-análisis. Según los datos obtenidos por la base de datos Cochrane, es el mejor y más completo anti-psicótico y el más recomendado en pacientes resistentes.

Existen revisiones de 30 trabajos randomizados de más de 26 semanas de tratamiento, es decir que revelaron su utilidad en el largo plazo.

Con relación a los convencionales Clozapina mostró superioridad en todas las escalas de valoración, con mayor aceptabilidad al tratamiento, y con un bajo nivel de

abandono a largo plazo. A pesar de los controles hematológicos, Clozapina no presenta tasas altas de abandono de tratamiento como los convencionales que tienen casi el doble de *drop-outs*.

Poco menos de un tercio de pacientes resistentes a otras drogas presentan mejoría con Clozapina, tiene una aceptabilidad superior a los convencionales y, a largo plazo la diferencia es significativamente alta para Clozapina.

Otro trabajo por meta-análisis con 2.530 pacientes confirmó que la Clozapina es más efectiva que los convencionales al reducir los síntomas de la esquizofrenia y en disminuir las recaídas, estas ventajas se evidencian a largo plazo, después de 23 semanas, aumentan a largo plazo los beneficios sobre los síntomas, pero pueden aumentar los problemas hematológicos (10).

De todos modos la cifra de trastornos hematológicos con Clozapina no es muy alta, oscila entre el 1 y 2%, pero es un trastorno serio y hay que controlarlo, por eso existe cierta resistencia a indicar esta medicación. Lo más importante es que Clozapina controla mejor que los convencionales los síntomas en pacientes resistentes pero su uso puede extenderse a todo paciente con síntomas positivos o negativos de la esquizofrenia, debido a su demostrada eficacia.

Algunos autores sostienen que los atípicos han igualado a la Clozapina. Existen escalas, en algunos estudios en donde son similares. Los mismos atípicos muestran respuesta semejante, pero para *Cochrane el número de trabajos se considera reducido para llegar a una afirmación que diga que son iguales todos los atípicos, no se demostró equivalencia entre Clozapina y los nuevos atípicos*.

En un meta-análisis de comparación entre Clozapina y Risperidona, se ve una diferencia importante a favor de Risperidona que mostró ser superior en el funcionamiento social. La conclusión de la revisión Cochrane en el año 2000 es que la ideal eficacia y tolerabilidad de los nuevos atípicos, comparados a la Clozapina todavía no ha sido demostradas.

Los efectos adversos de Clozapina en estos meta-análisis son los conocidos. Los efectos adversos extrapiramidales son hasta la fecha la causa más importante de abandono de tratamiento.

Los atípicos en este meta-análisis provocaron más extrapiramidalismos que Clozapina a excepción de olanzapina, es decir que la Clozapina tiene ventajas en pacientes resistentes e inclusive provoca menos extrapiramidalismos que otros atípicos, y la única que se parece a Clozapina en la disminución importante de extrapiramidalismos, parece ser hasta el momento, la Olanzapina.

Las desventajas de Clozapina como es el aumento de peso lo comparte prácticamente con la olanzapina. Todos los atípicos pueden provocar aumento de peso, pero es más frecuente en el inicio del tratamiento, después hay cierto efecto de tolerancia y los pacientes comienzan a bajar lentamente de peso.

En la esquizofrenia refractaria, la Clozapina según los estudios de meta-análisis es el tratamiento de mayor ventaja en la ecuación costo-efectividad. Y a pesar del costo de los análisis de sangre que tenemos que pedirle a los pacientes, a pesar de

ese monitoreo, la *Clozapina* sigue siendo el tratamiento de mayor ventaja en esquizofrenia refractaria.

Antipsicóticos de depósito

Son igualmente efectivos que los antipsicóticos convencionales. No existen hasta la fecha estudios por meta-análisis, pero no se los puede eludir cuando se trata de tratamientos a largo plazo. Son más eficaces para prevenir las recaídas en determinados casos.

En este ítem en particular presentan una ventaja en relación a la medicación oral al menos del 5%. Esta cifra es para pacientes que mantienen su medicación tanto oral como de depósito. Quiere decir que en pacientes que tienen recaídas por abandono de la medicación oral esta cifra aumentaría. Esta es la ventaja más importante de la medicación de depósito a largo plazo.

Conclusiones

Según Kane, con los antipsicóticos atípicos existe una mejoría en:

- 1) *la psicopatología global;*
- 2) *en síntomas positivos y negativos;*
- 3) *en síntomas afectivos y cognitivos.*

Con relación a estos síntomas existen diferencias entre las diferentes moléculas. La Ziprasidona, produce específicamente mejoría en trastornos afectivos porque los síntomas afectivos como la depresión, no necesariamente están asociados con los síntomas negativos. Es un síntoma aparte de los síntomas negativos y, la Ziprasidona tiene específicamente un efecto de inhibición de la recaptación de la serotonina, y en ese sentido, la mejoría en la depresión con la Ziprasidona, es por su característica receptorial.

Las desventajas de los atípicos: a) los efectos adversos de cada molécula, b) el costo directo de cada medicación, qué es un problema cuando tiene que hacerse cargo directamente la persona, pero a pesar de lo caro de las medicaciones nuevas hay numerosos trabajos que muestran un costo-efectividad a favor de los atípicos.

La eficacia es superior a placebo, la efectividad es similar a convencionales en síntomas positivos. Es importante aclarar que por las características de estas drogas, y si bien falta más tiempo para saber acerca de lo que sucederá con las disquinesias tardías, es muy probable que disminuyan en los próximos años utilizando atípicos, por el tipo de acción en receptores.

Es evidente que el tratamiento a largo plazo con antipsicóticos dejó de ser sólo el de la prevención de recaídas para dar lugar a otros objetivos ineludibles para el psiquiatra clínico. Hoy la reinserción familiar, social y laboral del paciente psicótico de-

jó de ser un mito. Los avances psicofarmacológicos en consonancia con psicoterapia y psicohigiene disminuyen la malignidad que suele asociarse a este trastorno.

Bibliografía

- 1) Bagnall, M y col.: "Ziprasidone for schizophrenia and severe mental illness", 2000, www.cochrane.org.
- 2) Duggan L. y col.: "Olanzapine for schizophrenia, 2000, www.cochrane.org
- 3) Janicak, P. y col.: "A double-blind , randomized, prospective evaluation of the efficacy and safety of risperidone versus haloperidol in the treatment of schizoaffective disorder", *J. Clinical Psychopharmacol.* 2001; 21 (4): 360-80.
- 4) Kennedy E. y col. : "Risperidone versus typical antipsychotic for schizophrenia", 1998, www.cochrane.org.
- 5) Marmer, M.; Suarez, E.: "¿Qué hay de nuevo en antipsicóticos atípicos", en Moizeszowicz J., *Psicofarmacología Psicodinámica IV-Actualizaciones 2002*, Buenos Aires, Ediciones Roche, 2002.
- 6) Sauriol, L. y col : "Meta-analysis comparing newer antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia: evaluating the indirect approach", *Clin. Ther.* 2001; 23 (6): 942-956
- 7) Shillevoort. I y col.: "Antipsychotic induced extrapyramidal syndromes. Risperidone compared with low and high-potency conventional antipsychotic drugs", *Europena J. Clin. Pharmacol.*, 2001; 57 (4): 327-331.
- 8) Tollefson, G. D. y col.: "Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine", *Biol. Psychiatry*, 2001; 49 (1): 52-63.
- 9) Wahlbeck K.y col. : "Evidence of Clozapine s effectiveness in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomized trials", *American J. Psychiatry* 1999; 156: 990-999.

8.

Psicofármacos en el embarazo y la lactancia

EMILIA SUÁREZ

La enfermedad mental durante el embarazo, el posparto inmediato y la lactancia es una situación particular y compleja, donde la consulta especializada se presenta por algunas de las siguientes causas:

- 1) Aparición o agravación sintomática;
- 2) Conductas psicoterapéuticas y/o psicofarmacológicas del trastorno mental, en caso de planear un embarazo;
- 3) Embarazo inadvertido durante un tratamiento con psicofármacos;
- 4) El aumento del riesgo de enfermedad mental en el posparto y la lactancia.

La mayor parte de la patología psiquiátrica ocurre en la mujer, entre los 18-45 años. Esta etapa coincide con el período de fertilidad. En general, el conocimiento del estado de embarazo aparece a la sexta semana después de la concepción, por lo cual, la suspensión de la administración de los medicamentos ocurre luego del período de mayor riesgo para el feto (1).

La Federal Drug Administration (FDA), de los Estados Unidos de América, no ha aprobado el uso de ninguna medicación psicotrópica en el embarazo y/o la lactancia. Por lo tanto, la decisión acerca de su utilización o no, siempre será un problema clínico que incluirá aspectos éticos y potencialmente legales, teniendo en cuenta que tanto se puede incurrir en iatrogenia por medicar, como por dejar de hacerlo (2).

El objetivo del tratamiento psicofarmacológico a una mujer embarazada será para poder conseguir la máxima estabilidad psiquiátrica posible en la madre y minimizar los riesgos fetales. Para ello, es recomendable tomar dicha decisión con el acuerdo parental, brindando previamente una información, lo más completa posible de los riesgos y beneficios de la medicación que se va a utilizar, obtener luego el consentimiento por escrito acerca de la decisión tomada y dejar la misma debidamente fechada en la historia clínica de la paciente.

Como regla general se indicará tratamiento psicofarmacológico cuando:

- 1) Exista potencialidad suicida materna;
- 2) El trastorno implica el abuso de drogas peligrosas;
- 3) Existe una disminución del aporte nutricional materno;
- 4) Aparece un bajo interés materno de los cuidados prenatales;
- 5) Cuando la enfermedad pueda afectar la relación madre-hijo.

Es sabido que en las dos primeras semanas la administración de un fármaco produce un efecto todo-nada, por lo tanto es en el resto del 1er. trimestre en que existe la posibilidad de producir efectos teratogénicos, ya que es éste el período de mayor organogénesis. Los estudios sobre neurodesarrollo fetal demuestran que la mayoría de las malformaciones ocurre entre la tercera y octava semana de gestación (*cuadro 1*).

Cuadro 1

Desarrollo embrionario

5ta. Semana: La circulación fetoplacentaria se ha completado.

Ectodermo: cerebro; sistema nervioso central; piel y pelo.

Mesodermo: corazón, sistema circulatorio, huesos músculos, riñones y órganos de la reproducción.

Endodermo: intestino, hígado, páncreas y vejiga.

7ta. Semana: El embrión mide 8 mm.

Se desarrolla el cerebro y comienza a formarse la cara (ojos, nariz y orejas). Corazón con latidos. Desarrollo de codos y dedos de la mano. Comienzan a formarse los pies y sus dedos. Aparecen los dientes bajo las encías.

11a. Semana: Puede llamarse feto.

Ha pasado la etapa más crítica del desarrollo. El crecimiento muy rápido: mide 2-5 cm al comienzo de la semana, 5-6 cm hacia el final de la semana. Circula sangre entre el feto, el útero y la placenta.

14a. Semana: Mide 9-10 cm de largo; peso 90 g.

La cara está más formada. Comienzan movimientos de respiración y usa sus manos. Se detectan ruidos cardíacos

Hacia la 5ta. semana el embrión ha completado la circulación fetoplacentaria y posee tres capas en desarrollo:

- a) **Ectodermo:** cerebro, SNC, piel y pelo;
- b) **Mesodermo:** corazón, sistema circulatorio, huesos, músculos, riñones y órganos de la reproducción;
- c) **Endodermo:** intestino, hígado, páncreas y vejiga).

Hacia la 7ta. semana el embrión mide alrededor de 8 mm, se ha desarrollado el cerebro, comienza a formarse la cara, los dientes debajo de las encías, los miembros superiores e inferiores y el corazón late adecuadamente.

A partir 11ra. semana puede llamarse feto, la etapa más crítica del desarrollo ha pasado y comienza un período de crecimiento muy rápido. Circula sangre entre feto, útero y placenta.

Luego de la 12ma. semana la mayoría de los órganos ya se han formado, excepto el SNC, los dientes, los ojos, las orejas y los órganos genitales externos.

En la 14ta. semana el feto mide alrededor de 10 cm y pesa 90-100 gramos. Mueve, usa sus manos, comienzan los primeros movimientos respiratorios y se detectan claramente los ruidos cardíacos.

El riesgo farmacológico se evalúa de acuerdo a categorías que evalúan los siguientes efectos (*cuadro 2*):

Cuadro 2

Categorías de riesgo

- 1) efecto teratogénico somático;
- 2) efecto teratogénico sobre el neurocomportamiento;
- 3) efecto tóxico directo sobre el feto;
- 4) efecto sobre el parto y alumbramiento;
- 5) efecto sobre la lactancia.

Los casos reportados, en general, no incluyen otras variables tóxicas:

- alcohol, - tabaco, - drogas ilícitas, - tóxicos ambientales, - salud, - edad, - nutrición materna,
- comorbilidad, - polifarmacia, - antecedentes genéticos, - etc.

- 1) Teratogenicidad somática;
- 2) Teratogenicidad sobre el neurocomportamiento;
- 3) Toxicidad directa sobre el feto;
- 4) Toxicidad sobre el parto y el alumbramiento;
- 5) Toxicidad sobre la lactancia.

Es importante tener en cuenta que los casos reportados no incluyen otras variables como: alcohol, tabaco, consumo de drogas ilícitas, exposición a tóxicos ambientales, edad y salud materna, antecedentes genéticos, nutrición, polifarmacia, etc.

Obviamente, la mayoría de estos datos son comunicacionales, ya que por motivos de índole ética es imposible realizar estudios controlados sobre el efecto de los distintos fármacos en la mujer embarazada (*cuadro 3*).

Las categorías de riesgo según la FDA son las siguientes:

- A: Estudios controlados que no mostraron riesgos.
- B: No hay evidencia de riesgo.

C: No se descarta el riesgo. El potencial beneficio puede justificar el potencial riesgo.

D: Evidencia positiva de riesgo. Potencial riesgo mayor que el potencial beneficio.

X: Absolutamente contraindicado.

Cuadro 3

Categorías y ejemplos de psicofármacos de acuerdo a la Food and Drug Administration de los EE.UU. (FDA)

Categoría A:

Estudios controlados no mostraron riesgos: (Ácido fólico, Hierro)

Categoría B:

No hay evidencia de riesgo: (Cafeína, Nicotina).

Categoría C:

No se descarta riesgo. El potencial beneficio puede justificar el potencial riesgo: (Aspirina, Haloperidol, Clorpromazina).

Categoría D:

Evidencia positiva de riesgo. Potencial riesgo mayor que el potencial beneficio: (Litio, Etanol, Tetraciclinas).

Categoría X: Absolutamente contraindicado: (Ácido valproico, Talidomida)

Antidepresivos

La mayoría de los antidepresivos, con excepción de los **Inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAO)**, no presentan riesgos a partir de la segunda semana de embarazo (3).

Existe acuerdo general en medicar los casos de depresión severa (episodios únicos o recurrentes, actuales o en remisión parcial). En éstas situaciones se recomienda considerar la posibilidad de la TEC.

En depresiones leves, moderadas o en remisión total, la indicación es controversial y habrá que evaluar en cada paciente el riesgo-potencial beneficio.

Ningún antidepresivo ha sido catalogado como clase A o X y en general los **IRSS** suelen ser mejor tolerados. Algunos estudios han asociado el uso de **Tricíclicos** con anomalías localizadas en los miembros (4).

En el recién nacido los antidepresivos alcanzan el 1% de la concentración plasmática de la madre y los efectos más descriptos se pueden agrupar como:

- 1) **Toxicidad neonatal:** obstrucción intestinal, retención urinaria (por efectos anticolinérgicos);

2) **Síndrome de abstinencia:** irritabilidad, hipertonía, taquicardia, taquipnea, cianosis, clonus, espasmos y convulsiones.

Estas complicaciones pueden evitarse con la disminución gradual y/o la suspensión 15 días antes del parto.

En los estudios a largo plazo donde se compararon niños de 15 a 71 meses por el lenguaje, el temperamento, la adaptación preescolar y el coeficiente intelectual, a cuyas madres depresivas se les administró tricíclicos ó fluoxetina, no hubo diferencias en lo que respecta a la cognición y demás tests de comportamiento preescolar con los niños cuyas madres depresivas en el embarazo, no recibió medicación antidepressiva.

Sin embargo, hubo una tendencia a la disminución de la cognición y del lenguaje en los infantes de madres depresivas que no recibieron tratamiento antidepressivo durante el embarazo (5).

Imao

Existen pocos datos con escaso número de pacientes. Se los ha asociado a malformaciones fetales y en estudios con animales de experimentación se han demostrado efectos teratogénicos (6). Por otra parte las restricciones dietarias por el riesgo hipertensivo ya constituyen de por sí una contraindicación en las embarazadas. Existe acuerdo en sus contraindicaciones absolutas durante la gestación.

Tricíclicos: desimipramina, nortriptilina

Por sus escasos efectos anticolinérgicos parecen ser las más adecuadas.

Dado que el pico máximo de absorción ocurre entre las 4-6 hs luego de la ingesta oral, serían más seguros aquellos antidepressivos que en sí mismos son metabolitos finales, tales como desimipramina y nortriptilina. Existe acuerdo general en desaconsejarlos en la lactancia.

Inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina (IRSS)

En un estudio realizado en 128 embarazadas tratadas con dosis promedio de 25.8 mg/d de fluoxetina, en el primer trimestre, no demostró aumento de anomalías fetales (7).

Sin embargo, el rango de abortos espontáneos fue mayor (14.8%), comparado con el grupo control (7.8%). Comparado con los tricíclicos (12.2%), fue similar.

La fluoxetina es el antidepressivo más usado en las embarazadas de los EE.UU.. Aunque algunos estudios señalan un aumento de la incidencia de recién nacidos con bajo peso, cianosis, dificultad respiratoria y de pretérminos. La evolución de los niños no ha reportado alteraciones en el coeficiente intelectual ni en el desarrollo escolar

Si bien las concentraciones son muy bajas en la leche materna, aún existen pocos datos sobre sus posibles efectos en la lactancia.

La relación leche/plasma de la sertralina y la desmetilsertralina es 0.95-2.35/0.80-3.14 y el de la fluoxetina y la norfluoxetina es 0.29 y 0.21 respectivamente.

Otros antidepresivos

Maprotilina: favorece hipertensión y episodios convulsivos en la madre.

Trazodone: se ha descrito síntomas de toxicidad fetal y efecto teratogénico en animales. Existen pocos datos en humanos. El 1% se excreta por leche materna. No se aconseja su uso.

Nefazodone y Reboxetina: no existe información suficiente. Se desaconseja el uso en embarazo y lactancia.

Venlafaxina: hasta ahora no han sido reportados efectos teratogénicos, pero dada la escasa experiencia se desaconseja su uso en embarazo y lactancia. En animales de experimentación se la ha relacionado con el bajo peso de las crías.

Mirtazapina, Milnacipram, Mianserina, Bupropion, Tianeptina: no se han encontrado efectos teratogénicos en animales. En general hay pocos datos en humanos por lo que se desaconseja su uso en embarazo y lactancia.

Antipsicóticos

Hace ya más de tres décadas que se usan las fenotiazinas en el tratamiento de la hiperémesis gravídica, aunque en bajas dosis. Por el momento ninguna medicación antipsicótica ha sido catalogada como clase A o X por la FDA (*cuadro 4*).

En múltiples trabajos se ha encontrado una significativa asociación entre el uso del haloperidol, clorpromazina y perfenazina y malformaciones congénitas importantes.

También se ha descrito en animales de experimentación, expuestos prenatalmente a antipsicóticos, fallas permanentes en el aprendizaje y la memoria. En humanos y hasta los cuatro años de edad no se encontraron diferencias significativas en los valores de CI, en niños, cuyas madres habían recibido bajas dosis de fenotiazinas (10). En general faltan datos sobre su efecto en el neurodesarrollo (8, 9, 10).

Cuadro 4

Riesgos de los antipsicóticos durante el embarazo

Los antipsicóticos han sido usados ampliamente por más de tres décadas.

Dados los escasos datos acerca de la relación entre los neurolépticos y los déficits somáticos congénitos o del neurodesarrollo, se puede inferir que los riesgos con estas medicaciones son mínimos.

Tal como ocurre con otros fármacos, es preferible no administrarlos durante el 1er. trimestre del embarazo y suspenderlos 15 días antes del parto.

La piperazina y la trifluoperazina parecen tener menor potencial teratogénico (18).

El porcentaje de daño fetal en mujeres psicóticas, expuestas o no a los neurolepticos, fue el doble que en la población general. Los antipsicóticos de baja potencia, son los que presentan mayor índice de malformaciones. Se los utilizó, durante años, para el tratamiento de la hiperémesis gravídica.

En mujeres tratadas con fenotiazinas, se halló un 0.4% más de malformaciones generales, que en la población control, en especial las que recibieron la medicación entre las 4°-10° semanas de embarazo

Los antipsicóticos, aunque se excretan en bajas dosis en leche materna pueden producir trastornos extrapiramidales en el recién nacido, por lo que es conveniente suspender la lactancia con el uso de cualquiera de ellos.

Se puede inferir que los riesgos con estas medicaciones son mínimos. Se aconseja:

1. Usar los neurolepticos de alta potencia, como por ejemplo el haloperidol, trifluoperazina;
2. Es conveniente evitarlos en el 1er. trimestre, suspenderlos 15 días antes del parto y no administrarlos durante la lactancia.

Clorpromazina: se la ha asociado con ictericia, hipotermia, letargo y muerte súbita

Piperazina y trifluoperazina: parecen tener menor potencial teratogénico (11)

Clozapina: exceptuando el riesgo de agranulocitosis, transferible al feto, junto a la olanzapina parecen ser bastante seguras. La clozapina alcanza mayores concentraciones en el feto y en la leche, produciendo en el RN el síndrome conocido como "*floppy infants*" (hipotonía y arreflexia), con hipotermia, succión débil, cianosis y riesgo de muerte.

Haloperidol: algunos trabajos han asociado acortamiento de miembros y anencefalia, pero estos hallazgos no han podido ser corroborados.

Antipsicóticos atípicos: la experiencia es aún escasa.

Benzodiazepinas

Atraviesan la placenta con mayor facilidad a medida que progresa el embarazo y si su administración es prolongada se acumulan en el feto, particularmente en pulmones, corazón y cerebro (12).

Otros autores sostienen que la administración materna en bajas dosis no constituye un factor de riesgo.

Alcanzan valores muy bajos en leche materna y se aconseja su disminución progresiva antes del parto, tratando de alcanzar el menor nivel posible (*cuadro 5*).

Diazepam

Con el uso de diazepam en animales de experimentación se observó: paladar hendido, retraso madurativo y neoplasias post-natales (20, 21, 22).

Dado en el 1er trimestre se ha asociado a hernia inguinal, estenosis pilórica y malformaciones cardíacas; administrado en el 2do. trimestre, con hemangiomas y de-

Cuadro 5**Riesgos de las benzodiazepinas durante el embarazo**

Administradas a las embarazadas en bajas dosis no constituyen una contraindicación (19). Alcanzan niveles muy bajos en leche materna.

Se recomienda la disminución de las BZD en forma progresiva antes del parto, alcanzando los niveles mínimos posibles

El clonazepam se lo admite en Categoría C. Parece tener mínimo riesgo teratogénico; no produce síndrome de discontinuación en la lactancia; las dosis maternas, por encima de los 5mg/d, se las considera peligrosas para el feto (pueden ocasionar hipotonía y letargo).

El diazepam tiene un incremento estadístico de paladar hendido y labio leporino en recién nacidos expuestos intraútero al mismo (20), sin embargo investigaciones posteriores no corroboraron este hallazgo (21, 22, 23).

fectos cardiovasculares. Asociado al consumo de tabaco el riesgo de malformaciones es 3.7 veces mayor que la relacionada sólo con el tabaquismo.

El diazepam y su metabolito activo (n-desmetildiazepam), atraviesan libremente la placenta y se concentran en el plasma fetal dando concentraciones de 1-3 veces mayores que en la madre. Como el feto tiene menor clearance de droga, a los 5-10 minutos de su administración endovenosa, se equilibran las concentraciones plasmáticas materna y fetal.

El pasaje transplacentario de diazepam es mayor a la 6ta. semana, momento en que aumenta en el líquido amniótico, por lo que se presume que su concentración es alta durante la organogénesis.

Al igual que el ácido valproico, las benzodiazepinas tienen una estrecha relación con el sistema gabaérgico en el SNC, tanto de las madres, como de los fetos bajo su exposición. El uso de diazepam, durante el trabajo de parto no sería lesivo para la madre ni el feto, cuando no se superan los 30 mg. Por su potencia útero-inhibidora puede además retrasar el trabajo de parto.

Sin embargo, se describen dos síndromes neonatales frecuentes:

- **Floppy infant syndrome:** hipotonía, letargo y reflejo de succión débil. Superadas la misma, los neonatos evolucionan normalmente.
- **Síndrome de retirada o de abstinencia:** irritabilidad, hipertonia, vómitos, diarrea y succión vigorosa. Puede prolongarse hasta tres meses después del parto.

Clonazepam

Parece tener mínimo riesgo teratogénico, pertenece a la categoría C. Las dosis maternas por encima de los 5 mg/d son peligrosas para el feto, produciendo hipotonía y letargo. No se detecta clonazepam en sangre del cordón, cuando las dosis

diarias son de 0.5-1mg/día. Hay ausencia de toxicidad neonatal, con dosis de 0.5-3.5 mg /día. El riesgo se incrementa, con dosis mayores a 5 mg/día. Es la única BZD que no produce síndrome de discontinuación en la lactancia.

Lorazepam

Alcanza en el feto una concentración inferior a la materna, pero su excreción es más lenta. En el recién nacido puede producir depresión respiratoria y el síndrome del *Floppy infants* (25).

Alprazolam

En casi el 6% de los recién nacidos expuestos intraútero se ha detectado anomalías congénitas. No parece ser riesgosa administrada luego del 1er. trimestre. Pasa a leche materna y produce letargo, disminución de peso y quejido, irritabilidad y llanto, que desaparecen luego de tres días de suspendida. Su dosis habitual como ansiolítico es 1-1.5 mg/d.

De manera similar al diazepam se supone que el pasaje placentario es directo. No se le han atribuido malformaciones congénitas cuando la exposición es posterior al primer trimestre.

Hay informes sobre estenosis pilórica, anquiloglosis, hernia umbilical, alteraciones en miembros inferiores y polimalformados, pero no se puede demostrar realmente una asociación directa con el alprazolam.

En los casos en que se asocian varias benzodiazepinas y abuso de alcohol, la incidencia de malformaciones es mayor, pero no se pudo relacionar directamente con las benzodiazepinas exclusivamente.

Se supone que la excreción en leche es igual que la del diazepam y que produce pérdida de peso y letargo en el lactante. Son muy pocos los casos reportados, pero los síntomas más frecuentes en lactantes de madres con dosis entre 3-8 mg/d son: irritabilidad, quejido y llanto que ceden espontáneamente entre los 2-3 días de suspendida la droga.

Benzodiazepinas Hipnóforas

Estazolam, Flurazepam, Temazepam y Triazolam, pertenecen a la categoría X de riesgo.

En general no conviene administrar ninguna benzodiazepina hasta después de la 10ª semana de gestación, cuando se produce el cierre del paladar. También conviene evitarlas en lactancia

El 13% de la dosis materna de diazepam y el 7% de la de lorazepam pasan a leche materna.

Ante un cuadro de ansiedad grave es preferible administrar un antidepresivo de tipo sedante IRSS que una benzodiazepina.

Conviene tener presente que durante el 1er. y 2do. trimestre, los cuadros de ansiedad mejoran por el efecto ansiolítico de la progesterona (aún el pánico) y que por

la razón contraria (caída de la progesterona) en el período expulsivo y en el puerperio estas crisis pueden exacerbarse.

Aún permanece en debate el tema del efecto teratogénico en el feto expuesto a las BZD.

Las BZD más indicadas por no acumularse tanto en el feto (menor liposolubilidad) son el lorazepam y el oxazepam.

Otros tranquilizantes

Ciclopirroloonas (zopiclona): los datos son escasos, hasta el 50% de la dosis pasa a leche. Se desaconseja su uso durante el 1er trimestre y en lactancia.

Imidazobenzopiridinas (zolpidem): escasos datos. Pasa a leche materna en muy escasa cantidad, (0.02%). No ha sido teratogénico en animales. La Academia Americana de Pediatría lo considera compatible con la lactancia.

Pirazolopirimidinas (zaleplon): categoría C, se desaconseja su uso en embarazo y lactancia.

Barbitúricos: su uso se asocia a aumento de defectos congénitos faciales, digitales y de cadera. Pueden producir enfermedades hemorrágicas y síndrome de abstinencia en el recién nacido.

Según la Academia Americana de Pediatría el **Secobarbital** sería compatible con la lactancia, **no así el Fenobarbital**.

Betabloqueantes: no parecen ser teratogénicos. Algunas comunicaciones los asocian a fistulas traqueoesofágicas y a retardo del crecimiento.

En el recién nacido pueden producir bradicardia e hipoglucemia, por lo que conviene suspenderlos 10-15 días antes del parto.

Se excretan en baja cantidad por leche (0.1% de la dosis) por lo tanto la contraindicación es relativa y dependerá de la dosis materna.

Conclusiones (2):

- Se pueden usar en el embarazo: en cualquier procedimiento quirúrgico, en el "Abruptio placentae", durante la inducción del parto, en la ruptura de membranas con inicio prematuro del trabajo de parto, en las crisis de pánico
- Se las debe evitar en el primer trimestre.
- Se deben usar la mínima dosis efectiva.
- Vigilar su administración durante el trabajo de parto y el período expulsivo.
- Las más utilizadas son el lorazepam y el clonazepam
- Las malformaciones de paladar hendido, persistencia del ductus (no tienen confirmación de tener mayor incidencia que en la población general).
- Vigilar el síndrome de privación a los 21 días en el recién nacido (irritabilidad, insomnio, etc.), cuando las madres recibieron dosis mayores a 12-15 mg/día de diazepam o equivalentes.

Antirrecurrenciales

Litio

Es bien conocida la relación estrecha entre el uso del litio en el primer trimestre del embarazo y la enfermedad de Ebstein (alteración congénita de la válvula tricúspide con insuficiencia tricúspide, ductus arterioso persistente, hipoplasia del ventrículo derecho, estenosis o atresia pulmonar, prolapso de válvula mitral y síndrome de *Wolf Parkinson White*).

Es conveniente realizar un ecocardiograma fetal entre las 16-18 semanas, la enfermedad de Ebstein, se puede diagnosticar antes de la 23ª. de gestación.

Los estudios actuales contradicen los iniciales, mostrando un aumento mucho menor en estas malformaciones (*cuadro 6*).

Cuadro 6

Riesgos del Carbonato de Litio durante el embarazo

Antes del embarazo:

Disminución paulatina del Li, para llegar al embarazo ya habiéndolo suspendido. En caso de necesidad, restituirlo después del 1er. trimestre: usar la dosis mínima eficaz, en forma de liberación lenta, para evitar los picos plasmáticos) y vigilar cuidadosamente las litemias.

Durante el embarazo:

Es conveniente realizar un ecocardiograma fetal entre la 16ª y 18ª semana.

En enfermedad bipolar severa: discontinuarlo en el 1er. Trimestre, considerando el reemplazo por agentes antipsicóticos atípicos

En lo posible disminuir la dosis de Li antes del parto

El porcentaje de recidiva para las pacientes que no recibieron Li inmediatamente después del parto es del 61,5%, por lo tanto se aconseja restituirlo 24 hs. después del parto.

Actualmente se considera que el riesgo de la enfermedad de Ebstein, en pacientes que reciben litio durante el primer trimestre de embarazo, es 10 a 20 veces mayor que en la población general, siendo de 1/20.000 en la población general y de 1/1.000-2.000, en pacientes que están expuestos a litio durante el primer trimestre.

Se ha propuesto que el defecto tendría relación con el aumento de la colina eritrocitaria fetal.

Es aconsejable en aquellas mujeres que consultan antes de embarazarse, que han tenido un solo episodio de la enfermedad y están asintomáticas, suspenderlo gra-

dualmente para llegar al momento de la concepción libre de medicación, reiniciándola, de ser necesario, luego del 1er. trimestre. De no ser posible la suspensión tratar de llegar a la dosis mínima eficaz, con preparaciones de liberación prolongada para evitar los picos plasmáticos y monitoreando cuidadosamente las litemias.

En el embarazo, por aumento del volumen sanguíneo y del filtrado glomerular, el clearance de litio también aumenta, por lo que la embarazada debe recibir una dosis mayor.

En el parto, el clearance de litio se normaliza rápidamente, lo que obliga a disminuir inmediatamente la dosis, para evitar la intoxicación.

Si la enfermedad bipolar es severa se debe considerar el reemplazo del litio durante el 1er trimestre, por antipsicóticos atípicos o TEC.

Con TEC todos los bebés nacieron saludables aunque se ha reportado: bradicardia, arritmias, parto prematuro o amenaza de aborto.

Los síntomas de la enfermedad bipolar se pueden exacerbar en el puerperio. El 40% de las pacientes. tiene uno o más episodios en el posparto. El porcentaje de recidiva para aquellas pacientes a las que no se les reinstituye el litio es del 61.5%, por lo tanto se recomienda indicarlo 24 hs. después del parto.

El litio en el posparto puede ocasionar hipotiroidismo, dado que esta población es más vulnerable al mismo.

El 90% de los pacientes, que desarrollan hipotiroidismo durante el tratamiento con litio, son mujeres. Hay que considerar, que el hipotiroidismo puede ser un impulsor de ciclos rápidos, en pacientes bipolares.

La toxicidad fetal por litio produce: síndrome de "Floppy infants", alteraciones tiroideas reversibles, arritmias cardíacas, hipoglucemia y diabetes insípida (26, 27).

Carbamazepina

En el embarazo el clearance puede aumentar al doble, por lo que puede ser posible tener que aumentar en un 100% la dosis.

Su uso se asocia a espina bífida 10 veces más que en la población general y a defectos del tubo neural. Los defectos del tubo neural se detectan dosando alfafeto-proteínas entre las semanas 16-18.

También se la ha asociado a disminución de la circunferencia craneana, longitud corporal y peso (20%); anomalías craneofaciales (11%) e hipoplasia ungueal (11%).

Tanto en el recién nacido, como en la madre puede producir hemorragias y alteraciones en la coagulación. (al igual que el ácido valproico), con la posibilidad de hemorragia cerebral y daño neurológico irreversible.

El riesgo de defectos del tubo neural puede reducirse administrando desde el comienzo del embarazo y hasta la semana 12, ácido fólico en dosis de 4mg/d.

A pesar de excretarse en muy baja cantidad en leche materna se desaconseja la lactancia. No parece afectar el CI ni el lenguaje. Se desconoce su mecanismo teratogénico.

Ácido Valproico-Divalproato

También relacionado con defectos del tubo neural (1-2%) y con espina bífida (1-5%), 20-50 veces más que en la población general.

También puede producir en el recién nacido un síndrome fetal con malformaciones faciales, digitales, pulmonares y urogenitales (53%).

La alteración más frecuente es el retardo del crecimiento intrauterino. Asimismo se lo ha asociado a diversos grados de deficiencia mental o inteligencia borderline (28, 29).

Si la madre debe recibir ácido valproico en el embarazo, en el último trimestre deberá administrarse 10-20 mg/d de vitamina K e inmediatamente, en el recién nacido 1mg de vitamina K IM.

La detección precoz de defectos del tubo neural por ac. valproico es por 1) ecografía de alta resolución en semana 16-18, 2) dosaje de alfafetoproteínas en la madre y en líquido amniótico, 3) amniocentesis para medir anticolinesterasa. Así se detecta entre el 90-95% de los defectos.

Se desaconseja su uso en lactancia.

Oxcarbamazepina

Es teratogénica en animales, con aumento de la mortalidad embrionaria y retardo del crecimiento. En el hombre se ha asociado a paladar hendido. De ser imprescindible su administración, complementar con ácido fólico antes y durante el embarazo y con vitamina K en las últimas semanas del embarazo y en el RN.

En leche materna alcanza el 50% de la concentración plasmática. Se desaconseja su uso en lactancia.

Lamotrigina, Gabapentin y Topiramato

Faltan aún datos. Se desaconseja su uso en embarazo y lactancia.

Es aconsejable en estas pacientes el uso de antipsicóticos atípicos, por su menor riesgo y su efectiva acción antirrecurrencial.

Bibliografía

1. Moizeszowicz J.; Fernández L.; Savransky R. y López F.: "Psicofármacos en los trastornos psiquiátricos del embarazo, parto y puerperio", en Asociación Argentina de Perinatología, Clínicas Perinatológicas Argentinas, 1999, 2: 17-63.
2. Fernández L.; Moizeszowicz J.; Monczor M.: "Psicofarmacología en los trastornos relacionados con el ciclo sexual femenino. Síndrome premenstrual, embarazo y puerperio", en Psicofarmacología Psicodinámica IV. Estrategias terapéuticas y psiconeurobiológicas, Paidós, Buenos Aires, 1998.
3. Barson A. J.: "Malformed infants", British M. Journal 1972; 2: 5804.
4. Hendrick V.; Altshuler L.: "Management of mayor depressionoin during pregnancy, American J. Psychiatry 2002; 159: 1667-1673

5. **Nulman I.; Rovet J. y col.:** "Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study, *American J. Psychiatry* 2002; 159: 19889-1895
6. **Elia J.; Katz I. R.; Simpson G. M.:** "Teratogenicity of psychotherapeutic medications", *Psychopharmacological Bull.* 1967; 23: 531-586
7. **McBride W. G.:** "Limb deformities associated with iminodibenzyl hydrochloride", *Medical J. Aust* 1972; 1:175-178.
8. **Poulson E.; Robson J. M.:** "Effect of phenelzine and some related compounds in pregnancy", *J. Endocrinol* 1964; 30: 205-215.
9. **Pastuszak A.; Schick-Boschetto B.; Zuber C. y col.:** "Pregnancy outcome following first trimester exposure to fluoxetine (Prozac)", *JAMA* 1993; 269: 2246-2248.
10. **Goldberg H. L.; DiMascio A.:** "Psychotropic drugs in pregnancy", en Lipton M. A.; DiMascio A.; Killam K. F, *Psychopharmacology: A Generation of Progress.* Raven Press, New York, 1978.
11. **Hill R. M.; Stern L.:** "Drugs in pregnancy: effects on the fetus and newborn", *Current Therapeutics* 1979; 20: 131-150.
12. **Nurnberg H. G.; Prudic J.:** "Guidelines for treatment of psychosis during pregnancy". *Hosp Community Psychiatry* 1984; 35: 67-71.
13. **Hoffeld D.; Mcnew J.; Webster R. L.:** "Effect of tranquilizing drugs during pregnancy on activity of offspring". *Nature* 1968; 18: 357-358.
14. **Robertson R. T.; Majka J. A.; Peter C. P. y col.:** "Effects of prenatal exposure to chlorpromazine on postnatal development and behavior of rats", *Toxicol Appl Pharmacol* 1980; 53: 541-549.
15. **Kris E. B.:** "Children of mothers maintained on pharmacotherapy during pregnancy and postpartum", *Current Therapeutic Research* 1965; 7: 785-789.
16. **Slone D.; Siskind V.; Heinonen O. P. y col.:** "Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate birth weight, and intelligence quotient score", *American J. Obstet. Gynecol.* 1977; 128: 468-486.
17. **Rumeau-Rouquett C.; Goujard J.; Huel G.:** "Possible teratogenic effect of phenothiazines in human beings", *Teratology* 1977; 15: 57-64.
18. **Mandelli M.; Morselli P. L.; Nordio S. y col.:** "Placental transfer of diazepam and its disposition in the newborn". *Clin Pharmacol Ther* 1975; 17: 564-572.
19. **Buist A.; Norman T. R.; Dennerstein L.:** "Breastfeeding and the use of psychotropic medication: a review", *J. Affect. Disord.* 1990; 19: 197-206.
20. **Aarkog D.:** "Association between maternal intake of diazepam and oral clefts", *Lancet* 1975; 2: 921.
21. **Entman S. S.; Vaughn W. K.:** "Lack of relation of oral clefts to diazepam use in pregnancy", *N. England J. Med* 1984; 310: 1121-1122.
22. **Rosenberg L.; Mitchel A. A.; Parsells J. L. y col.:** "Lack of relation of oral clefts to diazepam use during pregnancy", *N England J Med* 1984; 309: 1281-1285.
23. **Shiono P. H ; Mills J. L.:** "Oral clefts and diazepam use during pregnancy", *N England J. Med.* 1984; 311: 919-920.
24. **Miller L. J.:** "Clinical strategies for the use of psychotropic drugs during pregnancy", *Psychiatr Med* 1991; 9: 275-299.

- 25. Whitelaw A. G.; Cummings A. J.; McFadyen I. R.:** "Effect of maternal lorazepam on the neonate", *British Medical Journal* 1981; 282: 1106-1108.
- 26. Wilson N.; Forfar J. C.; Godman M. J.:** "Atrial flutter in the newborn resulting from maternal lithium ingestion", *Arch Dis Child* 1983; 58: 538-549.
- 27. Mizrahi E. M.; Hobbs J. F.; Goldsmith D. I.:** "Nephrogenic diabetes insipidus in transplacental lithium intoxication", *J Pediatr* 1979; 94: 493-496.
- 28. Briggs G. G.; Freeman R. K.; Yaffe S. J.:** "Drugs in Pregnancy and Lactation", Williams & Wilkins, Baltimore, 1994.
- 29. Gaily E.; Kantola-Sorsa E.; Granstrom M. L.:** "Intelligence of children of epileptic mothers", *J Pediatr* 1988; 113: 677-684.

9. Trastornos de memoria

9.1. Diagnóstico diferencial de los trastornos de memoria. Su tratamiento actual.

MYRIAM MONCZOR

La memoria no es una función simple, se compone de diferentes sistemas que funcionan de manera independiente, que se interrelacionan y se superponen entre sí.

Los diferentes tipos de la memoria se conservan o se alteran en diferentes patologías generando un amplio espectro que puede ser de difícil diagnóstico diferencial.

Se desarrollarán los trastornos de la memoria en el envejecimiento, en el Deterioro Cognitivo Leve, en la Depresión y en la enfermedad de Alzheimer.

Clasificación

La memoria implica los procesos de adquisición, almacenamiento y recuperación. Hay 2 sistemas de memoria.

1. **La memoria declarativa o explícita**, que puede llevarse a la conciencia, implica el conocimiento y los eventos de la vida de cada uno. Puede ser adquirida rápidamente y expresada. Está asociada con las estructuras del lóbulo temporal medial e incluye al hipocampo y a la corteza. La memoria explícita incluye la memoria de trabajo, que es la capacidad para almacenar información verbal o visual, y su procesamiento. **Existen dos formas de memoria explícita: la semántica y la episódica.**
2. **La memoria no declarativa o implícita o procedural** es adquirida lentamente, en un proceso de aprendizaje. Implica varias habilidades adquiridas no conscientes como son los hábitos mediados por el cuerpo estriado, respuestas motoras condicionadas a través del cerebelo, reflejos simples coordinados por

la médula espinal y la habilidad para recordar información recientemente adquirida, que necesita del neocórtex.

La repetición constante de la memoria explícita puede transformarla en implícita (*cuadro 1*). (44)

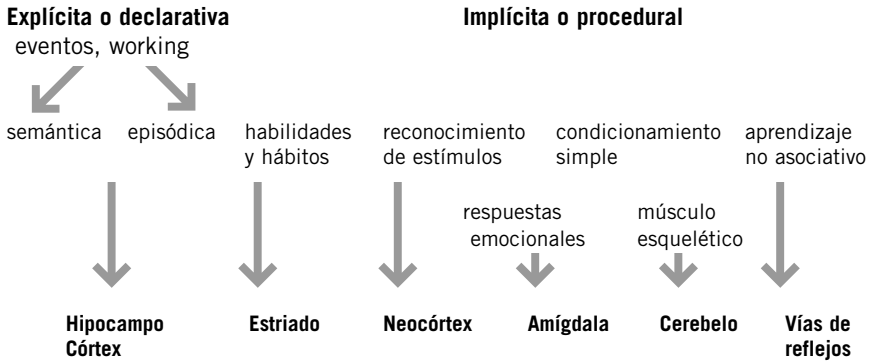
También se puede clasificar la memoria como:

- 1) memoria de corto plazo o anterógrada
- 2) memoria de largo plazo o retrógrada.

Cuadro 1

La memoria es un conjunto de diferentes sistemas

(Milner y col. 44)



Neurobiología y memoria

Existen numerosos neurotransmisores vinculados a la memoria:

- 1) **Acetilcolina:** está implicada en la memoria y el aprendizaje. La fisostigmina (que es agonista) mejora la memoria; la escopolamina (que bloque su receptor) la empeora. Las neuronas colinérgicas están en la zona basal de cerebro: área medial septal, la banda diagonal de Brocca y el núcleo basal, proyectándose al hipocampo y a corteza cerebral. Está implicada en la adquisición y el procesamiento de la información.
- 2) **Glutamato:** el glutamato está implicado en la Potenciación a Largo Plazo (LTP, Long Term Potentiation), mecanismo asociado a la plasticidad del hipocampo. La LTP es dependiente del receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA), ligado a canales iónicos que poseen una alta permeabilidad a la entrada de sodio y calcio, puede ser bloqueado por el magnesio. Para inducir al LTP, la membrana postsináptica debe despolarizarse por la unión del glutamato a receptores no-

NMDA, como es el alfa amino 3- hidroxil, 5-metil, 4-isoxazol propiónico (AMPA) que son postsinápticos. Con la entrada de Ca dentro de la terminal postsináptica se activan cascadas de kinasas Ca dependientes, que se unen al receptor postsináptico despolarizado (por ejemplo el aniracetam, retarda el cierre del canal iónico, del receptor AMPA).

- 3) **Ácido Gamma-aminobutírico (GABA):** las neuronas gabaérgicas se relacionan ampliamente con las glutamatérgicas en el septum medial. Ambos tipos neuronales reciben y envían proyecciones del hipocampo.
La activación GABA-A empeora la memoria (es el caso de la benzodiazepinas). La activación GABA-B interrumpe vías colinérgicas en el septum y en el hipocampo.
- 4) **Dopamina:** los núcleos dopaminérgicos del cerebro basal se proyectan a la corteza, al sistema límbico y al estriado. Además, las neuronas del área tegmental ventral y de la sustancia nigra proyectan a la corteza prefrontal, corteza cingulada anterior, corteza entorrinal y perirrinal, cerebro basal, hipocampo y amígdala.
El input de dopamina al septum inhibe la actividad colinérgica septohipocampal. Las proyecciones de dopamina prefrontales tienen un rol en la memoria de trabajo, cuya alteración se observa en la Enfermedad de Parkinson y en la esquizofrenia.
- 5) **Noradrenalina:** su relación con la memoria es a través de la modulación de acetilcolina y dopamina. Está implicada en el aprendizaje, especialmente en la fijación de la memoria.
- 6) **Serotonina:** mejora la memoria por su relación positiva con la acetilcolina.
- 7) **Péptidos:** están co-localizados con neurotransmisores que están relacionados con la memoria. Varios péptidos afectan la memoria:
 - a) los agonistas opioides empeoran la memoria a través de la activación del GABA que inhibe a la acetilcolina en el hipocampo
 - b) la galanina modula la acetilcolina en negativo y empeora la memoria
 - c) la vasopresina mejora la memoria y la ocitocina la empeora.
- 8) **Estrógenos:** tienen una acción trófica, sobre las neuronas colinérgicas, y sobre la neurogénesis en el hipocampo. En neuronas colinérgicas hay co-localización de receptores para estradiol y Factor de Crecimiento Nervioso. Regulan receptores NMDA glutamatérgicos, y por lo tanto influyen en la potenciación a largo plazo (LTP).
- 9) **Factores neurotróficos:** hoy se conoce de la posibilidad de generación neuronal a partir de células madres presentes en los ventrículos, en el hipocampo y en la glia. Se conocen varios factores tróficos neuronales, como el Factor de Crecimiento Nervioso y el Factor de Crecimiento Derivado del Cerebro. Estos conocimientos han cambiado los paradigmas de la estructura y funcionamiento cerebral, de la neurodegeneración y de la psicopatología.

Trastornos de la memoria

Deterioro Cognitivo Asociado a la Edad (DCAE)

El término Deterioro Cognitivo Asociado a la Edad (DCAE) fue propuesto por Crook (1986), para definir los problemas de la memoria asociados al envejecimiento normal.

Los criterios diagnósticos según el DSM-IV son los siguientes:

- mayores de 50 años;
- quejas de comienzo gradual de la memoria en cuestiones cotidianas;
- funcionamiento global intelectual normal;
- el síntoma no se presenta por efecto de una medicación, enfermedad médica o neurológica ni trastorno psiquiátrico;
- se excluyen pacientes con demencia y depresión.

A través de los años fue cambiando la concepción de lo normal y lo patológico y, se generó una controversia acerca de si el DCAE, es una entidad patológica o si es el proceso normal de envejecer de la memoria (6, 20, 28, 43, 50, 60).

En un estudio donde se estudiaron 180 pacientes entre 50 y 95 años (20 pacientes de cada franja etaria cada 5 años), todos tenían un puntaje de 24 a 30 puntos en el *Mini Mental State* (5).

La prevalencia de DCAE fue:

- Entre 50 y 64 años: 15,8%;
- Entre 65 y 79 años: 24,1%;
- Entre 80 y 94 años: 11,8%.

Se observó que la relación entre la queja por falta de memoria y el déficit es baja. Personas con mayor nivel de educación presentan más queja, al igual que los pacientes depresivos.

O sea, que la queja por falta de memoria tiene un alto componente subjetivo que no se correlaciona con los tests.

En el envejecimiento, las quejas más frecuentes sobre la memoria están referidas a los nombres propios, donde se han dejado las cosas, los números de teléfono y menos sobre las palabras y hechos (9). Se altera la memoria episódica, sobre todo el recuerdo libre que mejora en los tests con la facilitación. Hay déficits de la memoria de trabajo. La memoria implícita no se altera. El funcionamiento global es normal.

Se produce degeneración neurofibrilar en hipocampo y más tardíamente depósitos de placas seniles, predominantemente en neocórtex.

La apolipoproteína E (APOE-4), se asocia a los déficits de la memoria en el envejecimiento y en las demencias (6, 39).

En estudios estructurales por neuroimágenes, se observa agrandamiento ventricular e hiperintensidades a predominio periventricular. En los estudios funcionales puede observarse hipoflujo o hipometabolismo frontal.

Deterioro Cognitivo Leve (DCL)

Se ha despertado un creciente interés, en la actualidad, entre cuál es el límite entre el envejecimiento y la demencia leve. Este estado se ha llamado Deterioro Cognitivo Leve (DCL).

El DCL es una pérdida de memoria objetivable anormal para la edad y la educación de un sujeto (51, 52, 53).

Los criterios para el deterioro cognitivo leve son:

- Quejas sobre la memoria, preferentemente corroboradas por los miembros de la familia;
- Otras funciones cognitivas generales normales;
- Actividades cotidianas normales;
- Memoria anormal para la edad;
- Ausencia de demencia.

Hay una alteración de la memoria episódica que mejora en los tests con la facilitación.

Los pacientes con DCL tienen un riesgo aumentado de evolucionar a la demencia que oscila entre el 1y 25% anual.

Aparece demencia en "pacientes normales" de 1 a 2% por año. Según el porcentaje, en 3 o 4 años la mitad de los pacientes con DCL desarrollan demencia (52).

Se realizó un estudio a 10 años en el que se compararon 3 grupos durante los últimos 11 años: 1) 76 pacientes con Deterioro Cognitivo Leve; 2) 106 pacientes con enfermedad de Alzheimer leve (EA) y 234 pacientes sirvieron como controles.

Se observó déficits similares de la memoria en pacientes con DCL y con EA, no presentándole las controles. Los pacientes con Alzheimer tenían además déficits en otras áreas cognitivas y funcionales.

En el seguimiento, los pacientes con DCL se deterioraron más rápido que los controles, pero menos rápido que los pacientes con EA. (26, 52, 73).

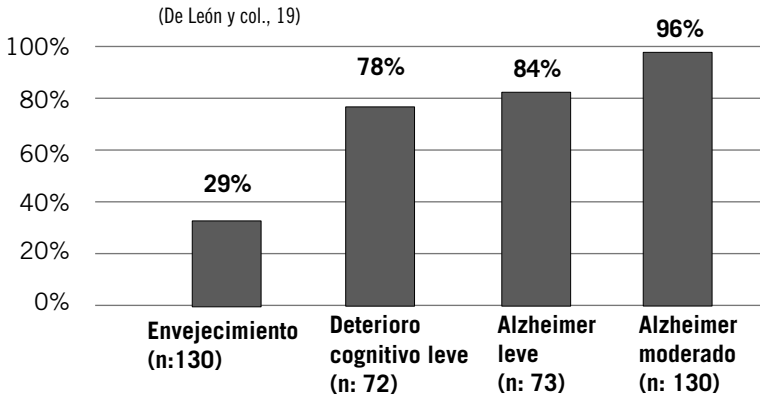
En otro estudio que se observó la evolución del DCL durante 9.5 años (48). Se estudiaron 404 personas de la comunidad sanas y a pacientes con DCL. Se observó que el 100% de los pacientes con DCL evolucionaron a EA en 9.5 años.

Se concluyó que el DCL es un estadio temprano de la enfermedad de Alzheimer muy leve. Este estadio puede tener la posibilidad de un tratamiento temprano, lo cual es el objetivo actual de la ciencia con respecto a dicha enfermedad.

Los pacientes con DCL presentan degeneración neurofibrilar en hipocampo. Con el progreso de la enfermedad queda también implicada la corteza y se agregan las placas seniles (47).

En las neuroimágenes estudiadas se observó reducción del volumen del hipocampo. La medida volumétrica, por RMN del hipocampo, puede ser útil para determinar la evolución hacia la EA y la velocidad de la evolución. Con neuroimágenes funcionales se sacaron similares conclusiones (4, 18, 37, 75).

Se observó que la atrofia hipocampal en el DCL es muy similar al de la EA leve. En cambio no es así en envejecimiento normal (*cuadro 2*) (19).

Cuadro 2**Prevalencia de atrofia hipocampal en el Envejecimiento, Deterioro Cognitivo Leve y en la E. de Alzheimer (leve y moderada)**

Recientemente, se pudo dosar la concentración del Factor de Crecimiento sérico y se constató la disminución del mismo en la predemencia. Futuras investigaciones tendrán que validar la relación entre la concentración sérica y la cerebral (70).

Algunos autores opinan, por las autopsias, que existen cambios tisulares en los pacientes con DCL, ya que aparecen lesiones intermedias entre el envejecimiento y la enfermedad de Alzheimer (55).

Los parámetros prácticos del Reporte del Subcomité de Standards de Calidad de la Academia Americana de Neurología del 2001 para la detección temprana de la demencia de Deterioro Cognitivo Leve, concluyó que (54):

- 1) Hay datos insuficientes para la detección de individuos asintomáticos,
- 2) El grupo de sujetos con deterioro de la memoria, que no están dementizados, figura en la literatura con DCL. Los pacientes con DCL tienen mayor riesgo de evolucionar a la demencia.

Memoria y depresión

Según un estudio del Área Epidemiológica del Instituto de Salud Mental estadounidense (*Epidemiologic Catchment Area*, 1997), la prevalencia de la depresión en gerontes es la siguiente (61):

- 1°) Depresión subsindrómica: 18%;
- 2°) Distimia: 8,1%;
- 3°) Depresión mayor: 6,3%.

Como se pudo comprobar la depresión subsindrómica es la más frecuente en gerontes. La distimia y la depresión ocupan el segundo y tercer lugar. Con la presentación clínica y atípica de la depresión en esta edad (tristezas, somatizaciones), hace al subdiagnóstico del trastorno.

Se podría considerar que, la depresión en la tercera edad, es un espectro heterogéneo en el que en un extremo están los pacientes con comienzo temprano de la

depresión, recurrencias a lo largo de los años e historia familiar de la enfermedad, y en el otro extremo los que tienen un comienzo tardío, déficits neuropsicológicos, alteraciones en las neuroimágenes y sin antecedentes familiares de depresión. En el centro del espectro existiría un grupo de pacientes con signos de ambos extremos.

Se ha denominado pseudodemencia depresiva a los trastornos cognitivos de la depresión.

La pseudodemencia fue definida años atrás, como un cuadro depresivo con deterioro cognitivo, síntomas reversibles e inconstantes, que lo diferenciaban de las demencias clásicas.

Actualmente, existen controversias sobre la identidad de este trastorno: ¿la depresión por sí misma causa alteraciones cognitivas (demencia depresiva) o hay un trastorno degenerativo cerebral concomitante?. Su pronóstico a largo plazo es aún incierto (69).

- "La pseudodemencia es un cuadro reversible con el tratamiento" (33);
- "La progresión de la pseudodemencia a la demencia es infrecuente en 2 años" (56);
- "El 89% de los pacientes con pseudodemencia evolucionaron hacia la demencia en 8 años" (36);
- "En la depresión mayor asociada a los trastornos cognitivos, aumenta a veces el riesgo de demencia (2).
- "La depresión mayor aumenta el riesgo de demencia" (76);
- "La depresión mayor aumenta el riesgo de demencia 3 veces: ¿riesgo o pródromo? (852 pacientes estudiados)" (21);
- "La depresión mayor es más un pródromo que un factor de riesgo" (7).

Se deberá considerar, en ésta edad, la posibilidad de que un trastorno depresivo con trastornos cognitivos pueda evolucionar hacia una demencia, fundamentalmente aquellos episodios de larga duración (*cuadro 3*) (11,12, 23, 27, 59, 67, 74, 81, 83).

Los marcadores de riesgo de evolución a la demencia a considerar son:

- Los trastornos de la memoria.
- La depresión de comienzo tardío.
- La presencia de signos neurológicos.
- La presencia de la apolipoproteína E-4.
- Cambios vasculares en los lóbulos frontales o en los ganglios basales en la RMN.
- Factores de riesgo cerebrovascular.

Memoria y enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la más común de las demencias. Su frecuencia, en los últimos años, se ha incrementado dramáticamente debido al aumento de la expectativa de vida.

Es una enfermedad heterogénea, que presenta los síntomas cognitivos inherentes a las demencias y un deterioro habitualmente insidioso y progresivo:

Cuadro 3**Diferencias entre Demencia Degenerativa y Pseudodemencia**

Características	Demencia degenerativa	Pseudodemencia
Comienzo	- Insidioso	- Brusco
Antecedentes	- Familiares	- Personales
Síntomas depresivos	- Preceden o no al déficit cognitivo	- Preceden al déficit cognitivo
Conductas, déficits	- Coherente con el déficit	- Incoherente con el déficit
Memoria	- Mayor trastorno de la retrógrada	- Similares trastornos de la anterógrada y retrógrada
Escala mini-mental	- Mayor de 20 puntos	- Menor de 20 puntos
RMN cerebral (Hiperintensidades)	- Tempero-mediales - S. blanca periventricular	- Núcleos subcorticales (putamen) - S. blanca profunda - S. blanca periventriculares
SPECT-PET (hipoflujo-hipometabolismo)	- Témporo-medial y global	- Pre-frontal, - Núcleos subcorticales
Hipocampo	- Atrofia (con el tiempo)	- Atrofia (con el tiempo)

1. **Alteración de la memoria anterógrada:** es el primer síntoma que aparece, al cual se le agregan los siguientes como expresión del de deterioro cortical:
2. **Desorientación;**
3. **Afasia:** alteración de la comprensión o transmisión de ideas mediante el lenguaje en cualquiera de sus formas, lectura, escritura o habla;
4. **Apraxia;** incapacidad para llevar a cabo actividades motoras a pesar que la comprensión y la función motora están intactas;
5. **Agnosia:** falla en el reconocimiento o identificación de objetos a pesar que la función sensorial se halla intacta;
6. **Dificultades constructivas:** incapacidad para copiar figuras tridimensionales, ensamblaje de bloques, etc.;
7. **Déficit visuoespacial**
8. **Trastornos del juicio y de la ejecución.**

En la EA de inicio hay alteración de la memoria episódica, con déficit de la memoria de trabajo. Las alteraciones del recuerdo libre no mejoran con la facilitación. Los tests frontales se alteran y la memoria implícita está conservada. Puede haber alteraciones leves en la memoria semántica. Comienzan las dificultades en la vida cotidiana. En la medida que la EA avanza y se hace moderada, se altera en mayor medida la memoria episódica y la implícita. Pueden aparecer afasia, apraxia y agnosia. En la EA grave la alteración es global.

En 1984, *el National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) y el Alzheimer Disease and Related Disorders Association (ARDRA)*, de acuerdo a McKhann y colaboradores, definieron los cuatro criterios para el diagnóstico de "probable Alzheimer" (42):

1. Presencia de demencia progresiva,
2. Ausencia de alteración de la conciencia al momento del diagnóstico,
3. Comienzo entre los 40 y 90 años,
4. Ausencia de enfermedades sistémicas u otras enfermedades cerebrales que puedan por sí solas dar cuenta de la demencia.

Hay tres categorías diagnósticas:

- 1) probable enfermedad de Alzheimer;
- 2) posible enfermedad de Alzheimer;
- 3) definida enfermedad de Alzheimer.

La EA definida es la diagnosticada por biopsia o autopsia. A los déficits cognitivos se suman los síntomas psiquiátricos relativos a la neurodegeneración, de las diferentes zonas cerebrales, con alteración de la neurotransmisión (apatía, delirios, agitación, depresión, alucinaciones). Los síntomas interfieren seriamente la vida habitual del sujeto

Los factores de riesgo que se conocen hasta la actualidad revelan un origen no-genético y genético de la enfermedad.

Dentro de los factores no-genéticos se deben considerar:

- 1) Deficiente desarrollo intelectual;
- 2) Toxinas (Ej. el aluminio);
- 3) Traumas encefálicos;
- 4) Menopausia;
- 5) Malnutrición
- 6) La edad es un multiplicador de su frecuencia;
- 7) Historia familiar;
- 8) La depresión, el estrés y las enfermedades médicas pueden promover el comienzo de la enfermedad.

Los factores genéticos están relacionados con múltiples cromosomas involucrados, algunos bien identificados como son el 21, 14, 1, 19 y 12.

Los factores protectores contra la enfermedad parecen ser:

- 1) El desarrollo intelectual temprano;
- 2) La apolipoproteína E-2 y 3 (APOE 2-3);
- 3) El reemplazo estrogénico post-menopáusico;
- 4) La utilización de fármacos antiinflamatorios o antioxidantes (22).

La etiología de la neurodegeneración se explica por múltiples factores confluientes: amiloides, genéticos, colinérgicos, oxidativos, inflamatorios y la disminución de factores de crecimiento neuronales.

El diagnóstico de la EA es por exclusión debido, a que no hay métodos con certeza diagnóstica en vida del paciente. Sin embargo, el criterio del diagnóstico por

exclusión debe relativizarse, ya que la EA es de las demencias significativamente la más frecuente, constituyendo más del 50% del total.

El diagnóstico precoz es fundamental para intentar retrasar el deterioro. Los tests neuropsicológicos colaboran ampliamente en éste objetivo.

Se debe solicitar una clásica rutina bioquímica, hormonas tiroideas, dosaje de vitamina B 12 y folato.

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) permite observar la atrofia ténporo-parietal que se va haciendo global y las lesiones de sustancia blanca. Se puede realizar RMN volumétrica para observar la atrofia hipocampal.

Los estudios funcionales (SPECT, PET) muestran hipoflujo o hipometabolismo ténporo-parietal.

Los marcadores que se conocen hasta el momento son poco sensibles y específicos, debido a la heterogeneidad de la enfermedad. Los dosajes son útiles para la investigación clínica, pero no para el diagnóstico. El dosaje de APOE es considerado el marcador más significativo conocido.

Los parámetros prácticos para el diagnóstico de demencia del Reporte del Subcomité de Estándar de Calidad de la Academia Americana de Neurología son:

1. La definición de demencia del DSM-IV y del NINCDS-ADRDA es confiable y puede ser utilizada;
2. Las neuroimágenes estructurales con o sin contraste son apropiadas en la evaluación inicial;
3. No hay marcadores genéticos recomendados para el diagnóstico de rutina. Hay que realizar los diagnósticos diferenciales de depresión, de deficiencia de B12 y de hipotiroidismo (35).

Tratamiento de los Trastornos de la Memoria

Los tratamientos de los trastornos de la memoria son: el tratamiento actual de la EA, las estrategias en investigación para el tratamiento de la EA, las estrategias en investigación para el deterioro cognitivo leve y los olvidos del envejecimiento y el tratamiento de los déficits en la depresión.

Estrategias para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer:

Tratamiento farmacológico

Estrategias procolinérgicas

- inhibidores de la colinesterasa

Estrategias para el retraso del comienzo

- estrógenos
- antiinflamatorios

Estrategias para retardar el deterioro

- inhibidores de la colinesterasa
- antioxidantes

Tratamiento no-farmacológico

Inhibidores de la colinesterasa

Los inhibidores de la colinesterasa son: el tacrine, la rivastigmina, el donepezil y la galantamina. Hay otros inhibidores de la colinesterasa que están en fase de investigación.

Los inhibidores de la colinesterasa son los fármacos más estudiados para la enfermedad de Alzheimer. Son, en la actualidad, el tratamiento de elección ya que existe evidencia que pueden mejorar síntomas cognitivos y psiquiátricos en las etapas más precoces.

Tienen eficacia en la enfermedad de Alzheimer leve a moderada; por eso la importancia de su diagnóstico precoz. En general son bien tolerados (15, 16, 25).

La galantamina, el donepezil y el tacrine inhiben a la acetilcolinesterasa en forma reversible, y la rivastigmina en forma pseudoirreversible. La galantamina modula, además, receptores nicotínicos. En el *cuadro 4*, se puede apreciar las características más importantes, de cada uno de ellos. El promedio de mejoría fue del 25 al 58%, y los efectos adversos fueron del 6 al 58% si se incluye la hepatotoxicidad del Tacrine. Excluida esta última disminuyen entre el 6 al 28% (3, 13, 14, 17, 24, 31, 34, 58, 62, 63, 64, 66, 72, 79, 84)

Cuadro 4		Estudios mas importantes sobre la eficacia de los inhibidores de la colinesterasa según la escala ADAS				
<i>(Alzheimer's Disease Assessment Scale)</i>						
Referencias	Fármaco (n)	Dosis (mg/d)	Duración (semanas)	Mejoría (%)	Abandonos (%)	E. Adversos (%)
Farlow (25) Davis (17) Knapp (34)	Tacrine (1.318)	80 -160	6 - 30	30 - 50	55-73	40 - 58
Rogers (63) Rogers (64) Doody (85) Burns (24)	Donepezil (1.452)	5 -10	24	40 - 58	5 -13	6 -13
Anand,(3) Spencer,1998 Corey Bloom (3)	Rivastigmina (3.062)	6 -12	24 - 26	25 - 37	15 - 36	15 - 28
Wilkinson1997 Wilcok (84)	Galantamina (1.042)	24 - 32	24	36 - 48	28	20
Totales de todos los grupos	total: (n: 6.874)			25 - 58		6 - 58

Estrógenos

Se han descrito efectos protectores de los estrógenos sobre la enfermedad de Alzheimer en diferentes niveles:

- tienen acción trófica sobre neuronas colinérgicas (tienen co-localización de receptores para estradiol y para Factor de Crecimiento Nervioso);
- reducen la excitotoxicidad por regulación de los receptores NMDA glutamatergicos;
- tienen acción antioxidante;
- disminuyen los niveles plasmáticos de APOE y tendrían efecto sobre el proceso inflamatorio.

Hay varios estudios que demuestran los efectos beneficiosos de los estrógenos, mientras que otros ponen en duda sus efectos protectores (8, 29, 32, 38, 78).

En un estudio del año 1996, donde se comparó el tacrine en monoterapia y asociado a estrógenos versus placebo, la asociación fue más eficaz que el tacrine en monoterapia (71).

Hay que considerar los riesgos/beneficios de la terapia estrogénica. Los riesgos serían el aumento de la incidencia del cáncer de mama y de endometrio y los beneficios serían la disminución de los porcentajes en las demencias y en las enfermedades cardiovasculares. En recientes estudios de meta-análisis no se observaron efectos beneficiosos, aunque se consideró su potencial en la prevención (30, 40).

Vitamina E

La vitamina E bloquea la peroxidación lipídica y es un potente antioxidante. Se observó en diferentes estudios que produce mejoría cognitiva leve, con un rango de dosis diaria entre los 400 y 3.000 UI.

Produce buena tolerancia y los síntomas adversos son infrecuentes: cataratas, riesgo de hemorragias en pacientes con deficiencia de vitamina K, y síncope. Tendría efectos protectores sobre la respuesta inmunológica y las enfermedades cardíacas.

En el único estudio controlado con vitamina E en comparación con selegilina, placebo, y la asociación de vitamina E con selegilina, se observó un retardo del deterioro senil, con la vitamina E (2.000 UI/día) y la selegilina en monoterapia que asociadas. (68)

Antinflamatorios

Los estudios retrospectivos de pacientes que toman antiinflamatorios a largo plazo como por ejemplo pacientes con artritis, presentan menor incidencia de la enfermedad de Alzheimer, que los pacientes que no utilizan antiinflamatorios (1, 10, 41, 65, 77). Los estudios son controvertidos. Hay algunos que muestran efectos protectores con el uso de antiinflamatorios, incluso uno de ellos con meta-análisis de 17 estudios que hizo (40).

En un estudio con indometacina a 6 meses, se observó que pacientes con placebo tuvieron un deterioro 8.4% mayor que pacientes tratados con indometacina.

En un estudio que se realizó con 1.686 pacientes, se observó que pacientes tratados con ibuprofeno e indometacina presentaban mejores efectos protectores, con relación a los tratados con aspirina y acetaminofeno.

Tratamiento no farmacológico

El tratamiento no farmacológico consiste en el cuidado del paciente a través de la implementación de entrevistas psicoterapéuticas y de estimulación. La rehabilitación de la memoria es un recurso sin duda importante.

La adecuación del medio, el trabajo con la familia y con los cuidadores del paciente será prioritaria. Debido a la necesidad de cuidado de éstos pacientes, las personas a cargo del mismo constituyen un pilar del tratamiento no farmacológico.

La psicoeducación es importante ya que puede producir cambios conductuales, y disminuir la necesidad de tratamiento sintomático, al igual que el establecer una rutina ordenada, la evitación del aislamiento, el estímulo cognitivo cuando es posible, y la contención afectiva (46).

El ejercicio físico tiene un efecto beneficioso sobre la memoria.

Estrategias futuras para el tratamiento de la EA

Están actualmente en investigación:

- 1) Vacunas y los desintegradores de agregados de amiloide.
- 2) Inhibidores de las beta y gama secretasas.
- 3) Análogos del Factor de Crecimiento Nervioso.

Estrategias para el tratamiento del Deterioro Cognitivo Asociado a la Edad (DMAE) y del Deterioro Cognitivo Leve (DCL)

Aunque no hay un acuerdo establecido sobre el tratamiento del DMAE ni del DCL, sería el mismo, en definitiva que el tratamiento preventivo de la EA. Existen en la actualidad múltiples estudios en curso sobre éste tema (*cuadro 5*) (57).

Se estudió la eficacia del ginkgo biloba en 214 pacientes con demencia vascular, EA y DMAE, durante 24 semanas en un estudio doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo. Los pacientes fueron medicados con: 160 mg/d de ginkgo, 240 mg/d de ginkgo o placebo. No se observó eficacia (82).

Empíricamente, se han utilizado diferentes estrategias como los inhibidores de la colinesterasa, la vitamina E, el ginkgo biloba, la idebenona, los multivitamínicos, los nootropos, con resultados difíciles de evaluar. Se necesitan estudios controlados para lograr un acuerdo sobre las estrategias a seguir.

Tratamiento de la depresión

La depresión produce alteración de la neuroplasticidad y la resiliencia neuronal a través de la reducción del BDNF. La administración crónica de antidepresivos au-

Cuadro 5

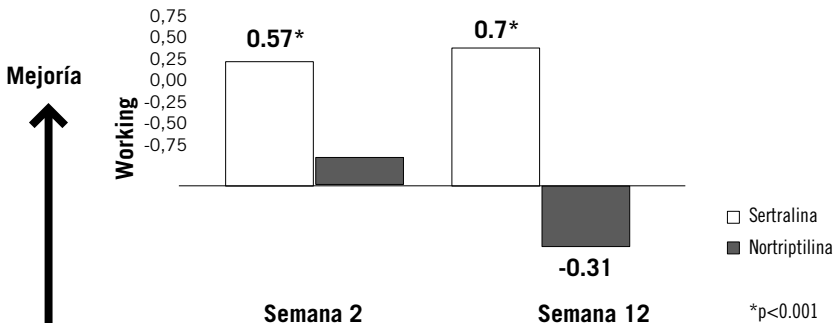
Estudios clínicos en curso para el Tratamiento del Deterioro Cognitivo Leve

Donepezil Vs. Vitamina E (National Institute on Aging)	N: 720, a 3 años Vitamina E: 2.000 UI/d; Donepezil: 10 mg/d
Rivastigmina (Exelon®) (Novartis)	36 meses, completo Rivastigmina 3 a 12 mg/d
Donepezil Vs. / + Ginkgo Biloba	N: 40, a 12 meses
Donepezil Vs. /+ INF-alfa 2A (National Center for Research Resources, Pfizer)	12 meses Donepezil 10 mg/d INFalfa 2A: 3.000 o 30.000 U
Celecoxib (National Institute of Mental Health)	N: 135 a 2 años Celecoxib: 400 mg/d
Naproxeno Vs. Celecoxib (National Institute of Aging)	N: 2.625, a 5 - 7 años >70 años, sanos, con historia fliar
Donepezil Vs. / estimulación mnésica (National Institute of Mental Health)	N: 200 55 a 90 años sanos

Cuadro 6

¿Mejora la terapia antidepresiva la cognición?

(Doraiswami ,22)



menta la expresión del BDNF y aumenta la expresión del receptor a BDNF, TrkB e incrementa la neurogénesis en el hipocampo.

El tratamiento de la depresión mejora en algunos casos la pseudodemencia depresiva (prueba terapéutica con antidepresivos). Se debe utilizar antidepresivos con bajos efectos anticolinérgicos para que no empeoren los síntomas de déficit cognitivos (*cuadro 6 y 7*) (45).

Se consideran diferentes grados de toxicidad sobre la memoria de los diferentes antidepresivos (80). Los trastornos de la memoria nos presentan cuestiones sin resolución actual relacionadas con el diagnóstico diferencial temprano, su prevención y sus estrategias terapéuticas. Sin embargo, en los últimos años se ha avanzado intensamente en el conocimiento de la neurobiología y el funcionamiento cerebral. Son muchos los estudios de investigación en curso, por lo que esperamos tener prontas respuestas.

Cuadro 7

Diferencias de los antidepresivos que actúan sobre los trastornos cognitivos

Antidepresivos considerados de "alta toxicidad" sobre los síntomas de déficit cognitivos

- Imipramina
- Clomipramina
- Amitriptilina
- Doxepina
- Nortriptilina

Antidepresivos considerados de "baja toxicidad" sobre los síntomas de déficit cognitivos

- Bupropión

Antidepresivos considerados de "sin toxicidad" sobre los síntomas de déficit cognitivos

- Sertralina
- Citalopram
- Fluoxetina
- Paroxetina (dosis bajas)
- Selegilina

Bibliografía

1. Aisen P. S.; Davis K. L: "Antiinflammatory therapy for Alzheimer's disease: a status report" International J Geriatr Psychopharmacol 1997, 1: 2-5.
2. Alexopoulos G. S.; Meyers B. S.; Young R. C. y col: "The course of geriatric depression with "reversible dementia" : a controlled study", American J Psychiatry, 1993, 150: 1693-1699.
3. Anand R.; Hartman R.; Gharabawi G. y col.: "New results and clinical profile of Exelon: a brain se-

lective treatment for Alzheimer's disease", *Simposium Cognitive decline and the dementias II*, Buenos Aires, Septiembre 1997.

4. Arnaiz E.; Jelic V.; Almvist O. y col.: "Impaired cerebral glucose metabolism and cognitive functioning predict deterioration in mild cognitive impairment", *Neuroreport*, 2001, 12 (4): 851-855.

5. Barker A.; Jones R.; Jennison C.: "A prevalence study of age associated memory impairment", *British J Psychiatry*, 1995, 5: 642-648.

6. Bartres-Faz D.; Junque C.; Lopez-Alomar C. y col.: "Neuropsychological and genetic differences between age-associated memory impairment and mild cognitive impairment entities", *J American Geriatr Soc*, 2001, 49 (7): 985-990.

7. Bassuk S.S.; Berckman L. F.; Wypij D.: "Depressive symptomatology and incident cognitive decline in an elderly community sample", *Archives Gen Psychiatry* 1998, 55: 1073-1081.

8. Birge S.: "The role of estrogen in the treatment of Alzheimer's disease", *Neurology* 1997, suppl 7.

9. Bolla K. I. y col.: "Frequency of memory problem complaints in healthy older adults", *Archives Neurol*, 1991, 48: 61-64.

10. Breitner J.; Gau B. A.; Welsh K. A. y col.: "Inverse association of anti-inflammatory treatments and Alzheimer's disease: initial results of a co-twin control study", *Neurology*, 1994, 44: 227-232.

11. Bremner D.; Narayan M.; Anderson E. y col.: "Hippocampal volume reduction in Major depression", *American J Psychiatry*, 2002, 157: 115-117.

12. Coffey C. E.; Figiel G. S.; Djang W. T.; Weiner R. D.: "Subcortical hyperintensity on magnetic resonance imaging: a comparison of normal and depressed elderly subjects", *American J Psychiatry*, 1990, 147: 187-189.

13. Corey Bloom J.; Anand R.; Veach J.: "A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713, a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease", *Int J Geriatr Psychopharmacol*, 1998, 1: 55-65.

14. Coyle J.; Kershaw P.: "Galantamine, a new cholinesterase inhibitor that allosterically modulates nicotinic receptors: effects on the course of Alzheimer's disease", *Biol Psychiatry*, 2001, 49 (3): 289-299.

15. Cummings J. L.: "Cholinesterase inhibitors: a new class of psychotropic compounds", *American J Psychiatry*, 2000, 157: 4-15.

16. Cummings J.L.; Back C.: "The cholinergic hypothesis of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease", *American J Geriatr Psychiatry*, 1998, 6 (suppl 1): S64-S78.

17. Davis K. L.; Thal L. J.; Gamzu E. R. y col.: "A double-blind, placebo controlled multicenter study of Tacrine for Alzheimer's disease", *New England J Medicine*, 1992, 327: 1253-1259.

18. De Carli C.; Miller B. L.; Swan G. E.: "Cerebrovascular and brain morphologic correlates of mild cognitive impairment in the National Heart, Lung and Blood Institute Twin Study", *Archives Neurol*, 2001, 58 (4): 643-647.

19. De Leon M. J.; Convit A.; De Santis S. y col.: "Contribution of structural neuroimaging to the early diagnosis of Alzheimer's disease", *Int Psychogeriatr*, 1997, 9 (suppl 1): 183-190.

20. Derouesne C.: "Complaints of memory loss in the elderly", *Rev-Prat*, 1994, 44 (11): 1432-1435.

21. Devanand D. P.; Sano M.; Tang M. X. y col.: "Depressed mood and the incidence of Alzheimer's disease in the elderly living in the community", *Archives Gen Psychiatry*, 1996, 53:175-182.

- 22. Doraiswami P. M.:** "Can we delay the onset of Alzheimer's disease?", *Symposium Pharmacotherapy of dementia*, American Psychiatric Association, Annual Meeting; Chicago, 2000.
- 23. Drevets W. C.; Ongur D.; Price J. L.:** "Neuroimaging abnormalities in the subgenual prefrontal cortex: implications for the pathophysiology of familial mood disorders, *Mol Psychiatry*, 1998, 3: 220-226.
- 24. Farlow M. R.; Gracon S. I.; Hershey L. A. y col.:** "A controlled trial of tacrine in Alzheimer's disease"; *JAMA*, 1992, 268: 2523-2529.
- 25. Farlow M. R.:** "Cholinesterase Inhibitors: greater therapeutic possibilities?" *Symposium Practical Alzheimer's disease management*, American Psychiatric Association, Annual Meeting, Toronto, 1998.
- 26. Friedrich M. J.:** "Mild cognitive impairment raises Alzheimer disease risk", *JAMA*, 1999, 282 (7): 621-622.
- 27. Frodl T.; Meisenzahl E.; Zetsche T. y col.:** "Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression", *American J Psychiatry*, 2002, 159: 1112-1118.
- 28. Haninen T.; Soininen H.:** "Age-associated memory impairment. Normal aging or warning of dementia?" *Drugs Aging*, 1997, 11 (6): 480-489.
- 29. Henderson V. W.; Paginini-Hill A.; Emanuel C. K. y col.:** "Estrogen replacement therapy in older women: comparison between AD cases and non-demented control subjects", *Arch Neurol*, 1994, 51: 896-900.
- 30. Hogervorst E.; Yaffe K.; Richards M.; Huppert F.:** "Hormone replacement therapy to maintain function in women with dementia (Cochrane Review)", *Cochrane Database Syst rev*, 2002, (3): CD 003799.
- 31. Kaufer D.; Catt K.; Pollack B. y col.:** "Donepezil in Alzheimer's disease: relative cognitive and neuropsychiatric responses and impact on caregiver distress", *Neurology*, 1998, 50: A89.
- 32. Kawas C.; Resnik S. y col.:** "A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease", *Neurology*, 1997, 48: 1517-1521.
- 33. Kiloh L. G.:** "Pseudodementia", *Acta Psychiatr Scandinavica*, 1961, 37: 336-351.
- 34. Knapp M.; Knopman D. y col.:** "A 30 week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease", *JAMA*, 1994, 4: 985-991.
- 35. Knopman D. S.; De Kosky S. T.; Cummings J. L. y col.:** "Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology", *Neurology*, 2001, 56: 1143-1153.
- 36. Kral V.; Emery O.:** "Long term follow up of depressive pseudodementia", *Canadian J Psychiatry*, 1989, 34: 445-447.
- 37. Krasuski J.; Alexander G.; Horwitz B. y col.:** "Relation of medial temporal lobe volumes to age and memory function in nondemented adults with Dow'n Syndrome: implications for the prodromal phase of Alzheimer's disease", *American J Psychiatry*, 2002, 159: 74-81.
- 38. Kyomen H.; Hennen J.; Gottlieb G.; Wei J.:** "Estrogen therapy and noncognitive psychiatric signs and symptoms in elderly patients with dementia", *American J Psychiatry*, 2002, 159: 1225- 1227.
- 39. Marquis S.; Moore M.; Howieson D. y col.:** "Independent predictors of cognitive decline in healthy elderly persons", *Arch Neurol*, 2002, 59 (4): 601-606.
- 40. Mc Geer P. L.; Rogers J.:** "Antiinflammatory agents as a therapeutic approach to Alzheimer's di-

sease", *Neurology*, 1992, 42: 447-448.

41. Mc Geer P. L.; Schultz M.; Mc Geer E. G.: "Arthritis and antiinflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies"; *Neurology*, 1996, 47: 425-432.

42. Mc Kahn G.; Drachman D.; Folstein M. y col.: "Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS ARDRA Work Group", *Neurology*, 1984, 34: 949-944.

43. Mega M. S.; Small G. W.; Xu M. L. y col.: "Hippocampal atrophy in persons with age associated memory impairment: volumetry within a common space", *Psychosom Med*, 2002, 64 (3): 487-492.

44. Milner B.; Squire L. R.; Kandel E. R.: "Cognitive neuroscience and the study of memory"; *Neuron Rev*, 1998, 20: 445-468.

45. Moizeszowicz J., Monczor M.: "Psicofarmacología geriátrica", en Moizeszowicz J., *Psicofarmacología Psicodinámica IV. Estrategias terapéuticas y psiconeurobiológicas*, Editorial Paidós, Buenos Aires, 1998.

46. Moizeszowicz J., Monczor M.: "Psicofármacos en Geriatría", Editorial Mc Graw Hill-Interamericana, Buenos Aires, 2001.

47. Morris J. C.; Price A. L.: "Pathologic correlates of nondemented aging, mild cognitive impairment, and early-stage Alzheimer's disease", *J Mol Neurosci*, 2001, 17 (2): 101-18.

48. Morris J. C.; Storandt J.; Miller J. P. y col.: "Mild cognitive impairment represents early stage Alzheimer's disease", *Arch Neurol*, 2001, 58 (3): 397-405.

49. Mulnard R. A. y col.: ".....", *JAMA*, 2002, 283 (8):1007-1015.

50. Nielsen H.; Lolk A.; Kragh-Sorensen P.: "Age-associated memory impairment-pathological memory decline or normal aging?", *Scand J Psychol*, 1998, 9(1): 33-37.

51. Petersen R. C.; Waring S. C.; Smith G. E. y col.: "Mild cognitive impairment: normal aging or early Alzheimer's disease?", *Ann Neurol*, 1997, 42: 397.

52. Petersen R. C.: "Aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease", *Neurol Clin*, 2000, 18 (4): 789-806.

53. Petersen R. C.; Doody R.; Kurz A. y col.: "Current concepts in mild cognitive impairment", *Arch Neurol*, 2001, 58 (2): 1985-1992.

54. Petersen R. C.; Stevens J. C.; Ganguli M. y col.: "Practice parameter: early detection of dementia: Mild Cognitive Impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology", *Neurology*, 2001, 56: 1133-1142.

55. Price J.; Morris J.: "Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease", *Ann Neurol*, 1999, 45: 358-368.

56. Rabins P. V.; Merchant A.; Nestadt G.: "Criteria for diagnosing reversible dementia caused by depression: validation by 2 year follow up", *British J Psychiatry* 1984, 44: 488-492.

57. Rapp S.; Brenes G.; Marsh A. P.: "Memory enhancement training for older adults with mild cognitive impairment: a preliminary study", *Aging-Ment-Health*, 2002, 6 (1): 5-11.

58. Raskind M. A.; Peskind E. R.; Wessel T. y col.: "Galantamine in AD, a 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension", *Neurology* 2000, 54: 2261-2268.

59. Reynolds C. F.; Hoch C. C.; Kupfer D. y col.: "Bedside differentiation of depressive pseudodementia from dementia", *American J Psychiatry*, 1988, 145: 1099-1103.

60. Richards M.; Touchon J.; Ledesert B.; Richie K.: "Cognitive decline in aging: are AAMI and AACD

distinct entities?", *Int J Geriatr Psychiatry*, 1999, 14 (7): 534-540.

61. Robins L. N.; Regier D. A.: "Psychiatric Disorders in America: The Epidemiologic Catchment Area Study", Free Press, New York, 1997.

62. Rogers S.; Farlow M.; Doody R. y col.: "A 24-week, double blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease", *Neurology*, 1998, 50: 136-145.

63. Rogers S. L.; Friedhoff L.: "Donepezil produces long term clinical improvement in Alzheimer's disease: results of a US multicentre, randomized, double blind, placebo controlled trial", *Dementia*, 1996, 7: 293-303.

64. Rogers S. L.; Doody R. S.; Mohs R. C.; Friedhoff L.T.: "Donepezil Study Group: "Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: a 15-week, double-blind, placebo- controlled study", *Arch Intern Med*, 1998, 158: 1021-1031.

65. Rogers J.; Kirby L. C.; Hempelman S. R. y col.: "Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease", *Neurology* 1993, 43: 1609-1611.

66. Rosler M.; Anand R.; Cicin-Sain A. y col.: "Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomized controlled trial", *British Med J.* 1999, 318: 633-640.

67. Sackeim H. A.; Prohovnik I.; Moeller J. R. y col.: "Regional cerebral Blood flow in mood disorders: II. Comparison of major depression and Alzheimer's disease", *J Nucl Med* 1993, 34: 1090-1101

68. Sano M.; Ernesto C.; Thomas R. y col.: "A controlled trial of selegiline, alpha tocoferol or both as treatment for Alzheimer's disease", *New England J Med*, 1997, 336: 1216-1222.

69. Schatzberg A.: "Major depression: causes or effects?", *American J Psychiatry*, 2002, 159: 1077-1079.

70. Schaub R.; Anders D.; Goltz G. y col.: "Serum nerve Growth factor concentration and its role in the preclinical stage of dementia", *American J Psychiatry*, 2002, 159: 1227-1229.

71. Schneider L. S.; Farlow M. R.; Henderson V. W. y col.: "Effects of estrogen replacement therapy on response to tacrine in patients with Alzheimer's disease", *Neurol*, 1996, 46: 1580-1584.

72. Schneider L. S.; Anand R.; Farlow M. R.: "Revisión sistemática de la eficacia de rivastigmina para pacientes con enfermedad de Alzheimer", *Int J Geriatr Psychopharmacol*, 1998, 1 (suppl 1): S26-S34.

73. Shah S.; Tangalos E. G.; Petersen R. C.: "Mild cognitive impairment. When is it a precursor to Alzheimer's disease?", *Geriatrics*, 2000, 55 (9): 62-68.

74. Sheline Y. I.; Sanghavi M.; Mintun M. A.; Gado M. H.: "Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression", *J Neurosci*, 1999, 19: 5034-5043.

75. Skoog I.: "Detection of preclinical Alzheimer's disease"; *New England J Med.*, 2000, 5: 502-503.

76. Speck C. E.; Kukull W. A.; Brenner D. E. y col.: "History of depression as a risk factor for Alzheimer's disease", *Epidemiology*, 1995, 6: 366-369.

77. Stewart W. F.; Kawas C. y col.: "Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use", *Neurology*, 1997, 48: 626-632.

78. Tang M. X.; Jacobs D. y col.: "Effect of Estrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease", *Lancet*, 1996, 348: 429-432.

79. Tariot P.; Solomon P. R.; Morris J. C. y col.: "A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of

galantamine in AD", *Neurology* 2000, 4: 2269-2276.

80. Tune L.: "Can we help behavior without hurting cognition?", *Simposium Behavioral Disturbances in Dementia*, American Psychiatric Association, Annual Meeting, Chicago, 2000.

81. Tupler L.; Krishnan K. R.; Mc Donald W. y col.: "Anatomic location and laterality of MRI signal hyperintensities in late-life depression", *J of Psychosomatic Research*, 2002, 53: 665-676.

82. Van Dongen M. C.; Van Rossum E.; Kessels A. G. y col.: "The efficacy of ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: new results of a randomized clinical trial", *J Am Geriatr Soc*, 2000, 48 (10): 1183-1194.

83. Wells C. E.: "Pseudodementia", *American J Psychiatry*, 1979, 136: 895-900.

84. Wilcok G.: "Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomized controlled trial", *British J Psychiatry*, 2000, 321: 1445-1449.

9.2. Una aproximación a la semiología y evaluación de los trastornos de la memoria desde la neuropsicología

ÁNGEL J. GOLDFARB

Recordar: del latín re-cordis, volver a pasar por el corazón.
Eduardo Galeano

De la psicometría a la evaluación neuropsicológica

Existe cierto consenso en considerar a la neuropsicología como el intento de comprender y estudiar dinámicamente las interacciones entre los factores neurológicos y los rendimientos psicológicos y cognitivos, tratando de establecer modelos explicativos - predictivos y analizar así, la naturaleza de los test neuropsicológicos y medidas, seleccionándolos, para clarificar la correlación con el "cerebro funcionante" y los déficits cognitivos en el cerebro lesionado.

Se trata de discriminar entre las evidencias objetivas de disminución del rendimiento y las quejas subjetivas, las disminuciones motivacionales generalmente depresivas, la amnesias psicógenas y los bloqueos por procesos psicológicos (la represión y la cualidad inconsciente). El aspecto funcional del cerebro conjuga 4 niveles:

1. la recepción y el procesamiento de estímulos sensoriales internos y externos.
2. la integración, procesamiento central y almacenamiento.
3. la planificación.
4. la ejecución de actos complejos.

Sobre una estructura biológica cerebral, compartida por todos los miembros de la especie, se instala una serie de organizaciones adquiridas por la experiencia, esa memoria individual se construye a partir de aprendizajes del entorno social y familiar concreto, que transmite la lengua y la cultura.

Los déficits de los pacientes no ocurren sobre el vacío, sino que tienen un lugar en un contexto social y, es necesario evaluar las relaciones entre los rendimientos de los tests y la capacidad para funcionar en el mundo real y es una tarea de la neuropsicología, describir lo que acontece socialmente, emocionalmente y en los fami-

liares cuando hay un trastorno neurológico.

La evaluación neuropsicológica comprende la medición de las habilidades-capacidades neuropsicológicas. Debe incluir una detallada valoración de atención, orientación, abstracción y flexibilidad en el cambio de estrategias cognitivas, memoria, razonamiento, lenguaje, viso-espaciales, motoras y su capacidad para funcionar en la conducta cotidiana, discriminando normalidad y patología para determinar si una tarea funcional puede ser desarrollada por el paciente.

El objetivo es establecer y documentar la identificación de los componentes funcionales alterados, un diagnóstico de estado ó un control evolutivo del cuadro apuntando al re-aprendizaje cognitivo, educación de la familia y el reordenamiento vocacional - ocupacional.

Las preguntas que los pacientes y familiares se hacen han cambiado en los últimos tiempos y desde preguntar si un accidente cerebro-vascular influye en la conducta, ahora preguntan, por ejemplo, ¿se le puede dejar conducir un automóvil?; ¿es capaz de volver a casa solo?, ¿ puede hacerse cargo del cuidado de sus nietos?; etc.

La evaluación es una tarea compleja por la complejidad de las funciones mentales y las variables implicadas:

- Las lesiones afectan, suprimen o disminuyen componentes de un sistema funcional.
- La localización de la lesión cerebral, no equivale a la localización de la función cognitiva, la lesión altera algunos componentes de un sistema funcional que se expresa en una discapacidad variable para cada paciente.
- Las características de la lesión dependen de la ubicación, tamaño, duración de los estímulos nocivos, lesiones difusas, focales.
- Existen diferentes etiologías: vascular, tumoral, traumatismos craneales, enfermedades infecciosas, lesiones degenerativas.
- Se explora en diferentes momentos: evolutividad positiva, negativa.
- Los pacientes tiene características diversas: edad, sexo, dominancia, nivel socio-cultural, lengua, personalidad y biografía previas.

Semiología de la memoria

En sentido amplio solo podemos acceder a los emergentes de la memoria, aquellos aspectos observables y explorables estudiando la función mnésica. Disponemos de dos vías relacionadas, la anamnesis y el testeo formal.

Los test son una parte, una profunda anamnesis proporciona la racionalidad a la selección de los test que se realiza, basados en la situación de ese paciente en particular. Las circunstancias de solicitud y lo que se pretenda dilucidar, con la exploración, dado que no alcanza con tomar los test, sino poder interpretar cualitativamente la forma en la que se obtienen determinados resultados. El objetivo primario es colaborar con el profesional derivante, para determinar, si ese pa-

ciente que se queja sobre algún aspecto de su memoria tiene o no un algún síndrome amnésico ó no y expresarlo en forma cualitativa y cuantitativa.

A veces el profesional solicita un re-test evolutivo una vez que se determinó anteriormente una línea de base para:

- controlar la progresión de una enfermedad diagnosticada, o con dudas aún sobre su diagnóstico
- la recuperación luego de un traumatismo craneal ó un accidente vascular
- el seguimiento de un tratamiento farmacológico, quirúrgico o de rehabilitación.
- colaborar con fines medico-legales (si puede continuar con determinadas tareas, reintegrarse a ocupaciones anteriores, si puede hacerse cargo de su patrimonio, etc.)

Los pacientes consultan a su profesional por la gran ansiedad que este síntoma le provoca, no importando si el origen es funcional o lesional, manifiestan no rendir como antes en sus tareas, temen perder el trabajo, perder su jerarquía en la organización, aparecen conflictos con la familia porque olvidan lo que le dicen. No encuentran objetos que ha guardado, no recuerdan una conversación reciente, se olvida de citas, tiene dificultad para comentar películas, empiezan a sentir que le es difícil mantener un hilo conductor del pensamiento e interactuar socialmente.

En la anamnesis de debe determinar las alteraciones mas frecuentes, para seleccionar la batería de test más sensible a esos déficits, que se podrían agrupar en olvidos y disminuciones atencionales.

1. Olvidos de la memoria episódica: estos olvidos se desarrollan en el eje temporal y comprenden:

- **Olvido hacia el pasado**
- **Pérdida de objetos de uso frecuente:** no recuerda donde coloca objetos de uso personal, una etapa previa se va instalando con una obsesión por el orden, en etapas avanzadas de patologías degenerativas sobre todo se puede ir instalando una idea del paciente que le adjudica a terceros la falta de un objeto que no encuentra pudiendo llegar a un delirio de perjuicio.
- **Olvido de hechos recientes:** el paciente olvida los acontecimientos del día, el contenido de conversaciones, haber ido a un lugar, visitas, personas, recetas de cocina, hechos biográficos. Este síntoma puede limitarse a pequeños olvidos por hechos recientes que no lo invalidan demasiado, pero pueden llegar a constituir un olvido a medida que suceden los hechos, con casi ninguna retención de los sucesos, constituyendo una amnesia anterógrada casi-masiva.

Es importante investigar las formas de comienzo, por ejemplo, la demencia de tipo Alzheimer comienza en forma insidiosa con pequeños olvidos que evolucionan de manera lentamente progresiva.

En cambio en la amnesia post-traumática, luego de un traumatismo craneal, la misma se instala de manera brusca.

En la evaluación neuropsicológica de la memoria verbal, en los cuadros de inicio

demencial tipo Alzheimer, si se observa el perfil de la curva de aprendizaje de palabras se nota un rendimiento del aprendizaje bajo, un recuerdo inmediato y diferido bajo y no mejora el rendimiento al darle ayudas categoriales y al tener que reconocer.

En cambio si la disminución de la memoria corresponde a una disminución funcional, por ejemplo, por desmotivación depresiva, al observar el perfil de rendimiento en el mismo test de memoria verbal se observa que la merma para el aprendizaje y el recuerdo inmediato es apenas debajo de lo esperable para la edad, el recuerdo diferido es bajo, pero al darle ayudas por categorías y que reconozca el material mezclado con otros similares, el rendimiento es casi normal ó normal.

Esto sucede porque en el primer caso hay una imposibilidad de aprender por una causa orgánica y si no se aprendió algo no se puede recordar luego, mientras que en el segundo caso, la depresión permite aprender pero fallan los mecanismos de recuperación de la información y al darle ayudas puede recordar, esta es una de las tantas herramientas por las cuales la evaluación neuropsicológica ayuda a discriminar entre inicio demencial y depresión.

- **Olvidos hacia el futuro:** se olvida en un momento dado algo que debía, una cita, una fecha importante, cobros, pagos, una lista de compras.

2. Olvidos lexicales: se queja de que olvida o no encuentra palabras, nombres propios, de medicamentos, nombres de calles.

3. Olvidos del desplazamiento en el espacio:

- **En el gran espacio:** En general esto debuta con gran preocupación porque el paciente " se perdió" en su barrio o cuadra, en lugares bien conocidos previamente, no teniendo valor de síntoma si el hecho se produjo en un lugar desconocido ó poco frecuentado, en general sucede cuando va a hacer un mandado, al doblar en sentido contrario en una esquina, ó se equivoca en las paradas de los colectivos ó no reconocer una dirección. En la anamnesis se debe interrogar al paciente puntos bien conocidos para el (previa consulta con los familiares) y, por puntos emblemáticos bien conocidos de la ciudad y como llegar a ellos.

- **Olvidos en el pequeño espacio:** se desorienta dentro de la casa, equivoca el cuarto a donde quiere ir, puede incluso llegar a no reconocer que esa es su casa y reclamar que lo lleven a su "verdadera casa", esto suele aumentar al atardecer y los cambios de domicilio los agravan, es importante discriminar si estos síntomas corresponden a una progresión del trastorno amnésico ó si hay una instalación de un síndrome confusional agudo.

4. Olvidos de destrezas y procedimientos:

Se inicia porque los familiares observan que se pone reacio a efectuar ciertas tareas que antes realizaba aún insistiéndole ó invitándole (cocinar, coser, pintar, arreglar artefactos).

5. Olvidos en el reconocimiento de rostros:

Aparecen situaciones donde el paciente no reconoce ó falla en determinar rostros de familiares y amigos, incluso con parientes cercanos, puede suceder que diga que conoce a esa persona pero no puede decir su nombre ni de donde la conoce.

6. Disminuciones atencionales:

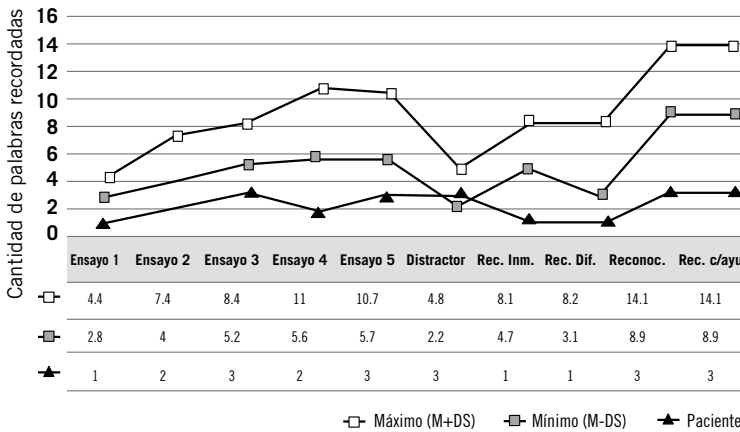
Se presentan episodios en los que se instala una sensación muy fuerte en su conciencia de no recordar lo que estaba haciendo ó dudas de lo que se proponía hacer, que no encuentra cosas que están delante y luego aparecen sin buscarlas, que se encuentra objetos guardados en lugares inverosímiles, (un vaso vacío en la heladera, una billetera en el cajón de los repasadores, etc.)

En los cuadros 1, 2 y 3 se pueden observar las diferencias de la memoria entre pacientes con enfermedad de Alzheimer, depresión mayor comparados con normales

Cuadro 1

Perfiles típicos en las curvas de rendimiento de la memoria RAVLT en la demencia de tipo Alzheimer (grupo masculino etéreo comparativo)

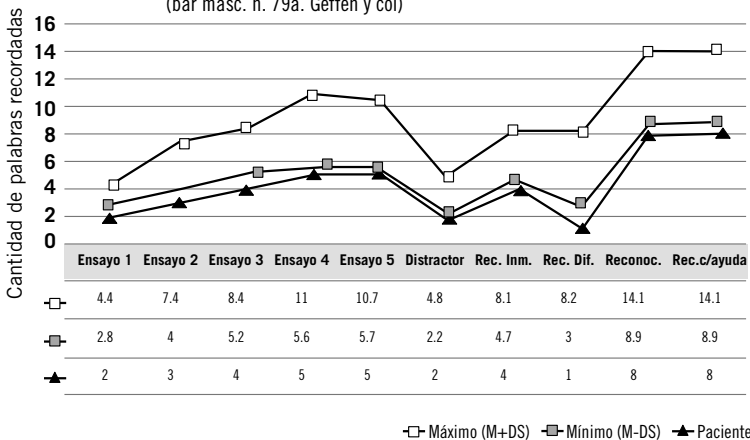
(bar masc. h. 79a. Geffen y col)



Cuadro 2

Perfiles típicos en las curvas de rendimiento de la memoria RAVLT en la depresión mayor (grupo masculino etéreo comparativo)

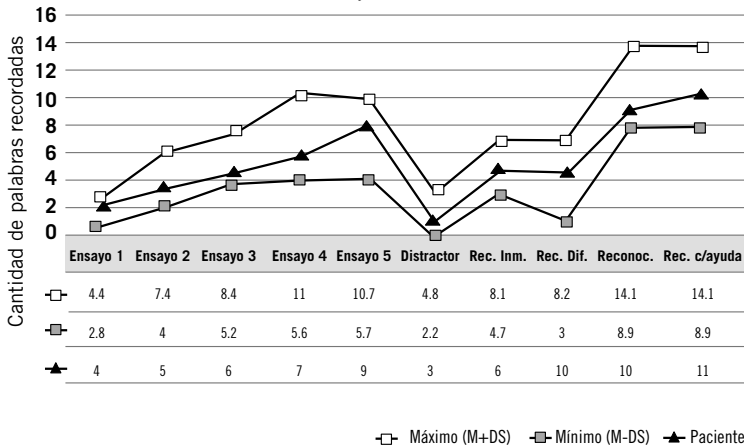
(bar masc. h. 79a. Geffen y col)



Cuadro 3

Perfiles típicos en las curvas de rendimiento de la memoria RAWLT en la normales (grupo masculino etéreo comparativo)

(bar masc. h. 79a. Geffen y col)



Conclusiones

Se ha intentado de organizar los motivos de consulta del paciente con déficit de memoria, las formas de presentación de las fallas de recuerdos y olvidos y, una aproximación a la colaboración entre la anamnesis y las mediciones proporcionadas por la evaluación por medio de test neuropsicológicos, para poder clarificar determinados rendimientos y extraer conclusiones que sirvan para comprender que es lo que le impide a ese sujeto en particular un buen funcionamiento mnésico y proporcionar al profesional tratante una documentación que avale su diagnóstico de estado actual y permita una línea de base para controlar la evolución del cuadro

Bibliografía

1. **Lezak, M. D.:** "Neuropsychological Assessment", Oxford Univ. Press, New York, 1983.
2. **Marcos T.:** "Neuropsicología clínica", Editorial Mosby, Barcelkona, 1984.
3. **Davidson, L.A.:** "Introduction to Neuropsychology", Clinical Neuropsychology, Wiley & Sons , New York,1974.
4. **Fontan L. E.; Dalmás F.:** "Semiología de la Memoria", en La memoria desde la Neuropsicología, Roca Viva, Montevideo, 1993.
5. **Peña Casanova J.:** "Normalidad, semiología y patología neuropsicológica". Editorial Masson Barcelona, 1991
6. **Rey A.:** « Léxamen clinique en psychologie », Presses Universitaires de France, París, 1964.

7. Van der Linden M.: « Les troubles de la mémoire. L'évaluation des troubles de la mémoire en neuropsychologie », Liège, Pierre Mardaga, 1991.

8. Goldfarb A.: "Algunos aspectos teóricos de la psicometría de la memoria", Boletín Neurológico , Fundación Alfredo Thomson para el desarrollo de las neurociencias, Buenos Aires, 9-1996.

10.

Trastornos cardiovasculares y su repercusión ansiosa-depresiva. Trastornos ansiosos- depresivos y su repercusión cardiovascular.

ALDO BARSANTI

My life sinks down to death, oppress'd with melancholy "
William Shakespeare, Sonet 45

Introducción

Para relacionar los trastornos de la depresión-ansiedad con los trastornos cardiovasculares es necesario partir de los conceptos de depresión - mortalidad cardiovascular y de depresión - enfermedad coronaria.

Depresión y enfermedad cardiovascular

Curiosamente, el primer trabajo que existe, que vincula la presencia de mortalidad en pacientes con melancolía involutiva data de 1937. Allí se siguieron alrededor de 1.900 pacientes internados en diferentes hospitales del estado de Nueva York que presentaron síndromes depresivos. Se observó que la mortalidad aumentaba 6 veces, en los pacientes depresivos con respecto a una población general de edad similar.

Este incremento incluía una tasa de mortalidad cardíaca del 40%, lo que significaba un aumento de más de 8 veces con respecto a la población general.

En aquél momento la evidencia se confundía si este resultado era el efecto propio de la depresión, o como la mayor parte de estos pacientes estaban internados, era una consecuencia de la institucionalización crónica. A pesar de la contundencia de los resultados, este estudio fue relegado al olvido por casi 40 años.

A partir de los años 50, se puso énfasis en el psicoanálisis y en las formas diversas de personalidad en relación con la enfermedad cardiovascular, especialmente la descrita como tipo A, en la cual los pacientes ansiosos, irritables, urgidos de tiempo, competitivos, tenían mayor posibilidad de tener eventos cardiovasculares (1).

En 1979 Week, en Dinamarca, usando el registro nacional de ese país, siguió la evolución durante 5 años de 6.000 dinamarqueses depresivos, en su mayoría pacientes ambulatorios. Pudo demostrar, que la mortalidad cardiovascular aumentaba un 50%, con respecto a la población general (2).

Es decir que 40 años después se retomaba el concepto de Malzberg, que había sido abandonado durante tanto tiempo, y evidenciaba un resultado inquietante, porque, al margen de los suicidios, nadie relacionaba el aumento la depresión con la mortalidad.

Se relacionó, entonces, este aumento de la mortalidad, con los tratamientos con antidepressivos tricíclicos, litio y terapias electroconvulsivas, de reciente aparición en la terapéutica de las depresiones. Es decir que estos datos, estuviesen reflejando no una mortalidad vinculada a la enfermedad coronaria o cardiovascular, sino mostrando los efectos adversos de las medicaciones.

Se pudo poner en evidencia que el aumento de riesgo relativo de la mortalidad cardiovascular en pacientes depresivos había disminuido en la época de la medicación, y en 1976 que la disminución de la mortalidad, en pacientes depresivos adecuadamente tratados con la utilización de antidepressivos tricíclicos y eventualmente terapia electroconvulsiva, disminuía.

De tal manera el incremento de la mortalidad cardiovascular estaba vinculado a la depresión y no al tratamiento específico de la misma (3, 4).

En los años '80 y '90, nuevos trabajos demostraron claramente que había un aumento de la mortalidad cardiovascular en pacientes con depresión. La pregunta fue entonces era si alguno de los factores de riesgo vinculados a la enfermedad coronaria, como por ejemplo el hábito de fumar, que es mucho más frecuente en los depresivos que presentan serias dificultades para la deshabituación tabáquica, era en realidad la responsable del aumento de la mortalidad cardiovascular.

Anda en 1993, siguió a 2.832 personas, mayores de 45 años durante 12,5 años. Para evitar cualquier variación en la interpretación de los resultados, toda enfermedad cardiovascular que apareció en los 2 primeros años fue excluida del estudio, y demostró que los pacientes con depresión tuvieron un incremento del 50%, tanto en la incidencia de enfermedad coronaria como en la mortalidad producida por la misma. Este incremento relativo persistía luego de separar los fumadores de los que no fumaban.

Éste es el primer estudio que relaciona depresión y el aumento de riesgo de 2 condiciones: morir de enfermedad coronaria y desarrollar más enfermedad coronaria.

Cuando se sigue el desarrollo de la literatura se puede pensar que la depresión es como la hipertensión, o la diabetes, o el tabaquismo, un factor de riesgo tal vez independiente para la generación de enfermedad coronaria, ya no sólo para el aumento de la mortalidad cardiovascular. Aparecieron numerosos trabajos que contribuyeron a ratificar estos resultados (*cuadros 1 y 2*).

Los pacientes que desarrollaron depresión tuvieron un riesgo relativo de 1,68 de padecer infarto de miocardio con respecto a aquellos libres de depresión (la prime-

ra comunicación de depresión precedió a la primera comunicación de enfermedad coronaria en 10 años). Los individuos con depresión presentaban mayor riesgo, tanto de desarrollar enfermedad coronaria como de morir a causa de la misma, contra los que no tuvieron depresión. Las diferencias se mantuvieron luego del control por edad y nivel educacional, y factores de riesgo tradicionales para enfermedad coronaria, incluyendo el hábito de fumar.

Cuadro 1

Depresión y Enfermedad coronaria (I)

1.198 Hombres egresados de Johns Hopkins University seguidos por 35 años. Los que desarrollaron depresión tuvieron un RR = 1.68 de padecer infarto de miocardio con respecto a aquellos libres de depresión. En promedio, la primera comunicación de depresión, precedió la primera comunicación de enfermedad coronaria en 10 años (*Ford, Circulation, 1994*)

5.355 personas de 40-64 años, seguidas por 6.6 años. Los individuos con depresión tuvieron mayor riesgo, tanto de desarrollar enfermedad coronaria, como de morir a causa de la misma que los individuos libres de depresión. Las diferencias se mantuvieron luego del control por edad, nivel educacional y factores de riesgo tradicionales para enfermedad coronaria, incluyendo el hábito de fumar (*Aromaa, Acta Psychiatr Scandinavica, 1994, Mini-Finland Health Survey*)

2.428 Hombres, sin historia de angina de pecho ni de infarto de miocardio seguidos por un período de 6 años. Los pacientes con depresión tuvieron mayor posibilidad de padecer un infarto de miocardio (*Everson Psychosom Med 1996, The Kuoppio Ischemic Heart Disease Study*)

Cuadro 2

Depresión y Enfermedad coronaria (II)

730 personas nacidas en Dinamarca en 1915. Se realizaron exámenes físicos y psicológicos en 1964 y en 1974. Los individuos con scores de depresión más elevados tenían 65% de incremento en las posibilidades de desarrollar enfermedad coronaria, así como incremento global en la mortalidad por causas naturales

(*Barefoot, The Glostrup Cohort, Circulation, 1999*)

En 1.551 personas libres de enfermedad, la aparición de depresión mayor (según el DSM-III) incrementó el riesgo de padecer infarto de miocardio > 4 veces

(*Pratt, The Baltimore Cohort ECA Study, Circulation, 1996*)

4.493 Personas _ 65 años, libres de enfermedad coronaria, seguidos por 6 años. Aquellos con los scores más altos de depresión tuvieron 40-50 % de incremento en el riesgo de padecer enfermedad coronaria con respecto de aquellos con los scores más bajos de depresión

(*Ariyo, Cardiovascular Health Study, Circulation, 2000*)

Todos los estudios coinciden en que los individuos con puntajes más elevados de depresión, tenían un 65% de incremento de posibilidades de desarrollar enfermedad coronaria, así como incremento de mortalidad por causas naturales, nuevamente generación y mortalidad y aún los pacientes con disforia tenían un riesgo intermedio entre aquellos con depresión mayor y aquellos sin depresión (3).

Algunos investigadores discreparon, en cuanto a la importancia del diagnóstico de depresión o de los puntajes de depresión para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, sin embargo encontraron algunas vinculaciones interesantes. En un estudio de hipertensión sistólica en el anciano, que abarcó a 4.736 personas mayores de 60 años con hipertensión sistólica aislada, seguidas por un promedio de casi 5 años, y se evaluaron los síntomas depresivos cada 6 meses se comprobó que niveles basales de síntomas depresivos no fueron predictivos para ello de eventos cardiovasculares futuros. Sin embargo se apreció un incremento en el puntaje de depresión previo a la ocurrencia del infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte (*cuadro 3*).

Cuadro 3

Depresión y Enfermedad coronaria (III)

Applegate W. B.; Pressel S.; Wittes J. y col.: "Impact of the treatment of isolated systolic hypertension on behavioral variables: results from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) Study", *Archives Internal Medicine* 1994; 154: 2154

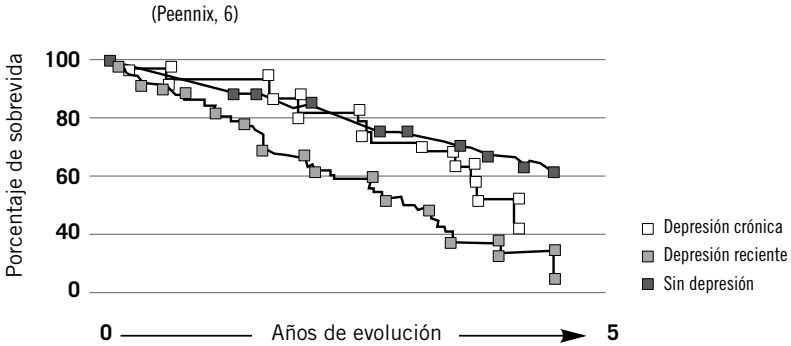
4.736 personas _ 60 años con hipertensión sistólica aislada seguidos durante 4.5 años en promedio. Se evaluaron síntomas depresivos cada 6 meses. Los niveles basales de síntomas depresivos no fueron predictivos de eventos cardio-vasculares futuros. Se observó, sin embargo, un incremento en el score de depresión previo a la aparición del infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte.

Aun en el estudio de Pennix donde se siguieron pacientes recientemente y crónicamente deprimidos o nunca deprimidos se encontró la asociación con enfermedad cardiovascular con los presentaron depresión recientemente, con un riesgo de mortalidad cardiovascular relativo de 1,75, y una mortalidad por toda causa de 1,40 (*cuadro 4*) (6). Escasos estudios se pueden encontrar en la literatura que no corroboren la asociación de depresión y aumento de la mortalidad (8, 9, 10). El resto de revisión bibliográfica corrobora los 2 conceptos: la depresión produce posibilidad de generar enfermedad coronaria y de morir por ella.

Enfermedad coronaria, mortalidad vascular y depresión

Si cambiamos los valores la pregunta es ¿qué hace la enfermedad coronaria y la mortalidad vascular sobre la depresión?

Cuadro 4 Depresión y Enfermedad Coronaria (IV)



La depresión mayor se desarrolla entre el 15-20%, y síntomas significativos de depresión en un tercio de los pacientes que han sufrido infarto de miocardio. De tal manera que al revés de un enfermo depresivo, que desarrolla una enfermedad cardiovascular existe el paciente con enfermedad coronaria conocida, que se deprime.

En un estudio en el que observaron a 222 pacientes, que sobrevivieron a un infarto de miocardio, el diagnóstico de depresión durante la internación se correlacionó con un aumento significativo de la mortalidad, a los 6 y a los 18 meses (4,29 y 6,24) (11).

El riesgo relativo para los pacientes depresivos fue de 3,5 con respecto a los pacientes sin depresión, y éste es casi un riesgo similar que confiere al paciente coronario la presencia de insuficiencia cardiaca.

Apareció en este mismo grupo que la mayor proporción de muertes fue en pacientes depresivos que tenían extrasistolia ventricular. No hay duda que la disfunción del sistema nervioso autónomo está presente en la depresión.

En otro estudio en 150 pacientes con arritmia ventricular después de un infarto agudo de miocardio se realizaron registros de niveles basales de ansiedad, de ira y de depresión. Los pacientes que sobrevivieron el primer año tenían niveles basales más bajos en los puntajes de depresión, de aquellos que no sobrevivieron. La ira y la ansiedad no parecen haber tenido ningún rol (12).

En un estudio histórico, señalado recientemente, las tasas de ansiedad y depresión eran más altas en pacientes con angina inestable, cuando se los comparó con los controles o con anginas estables (*cuadro 5*) (19).

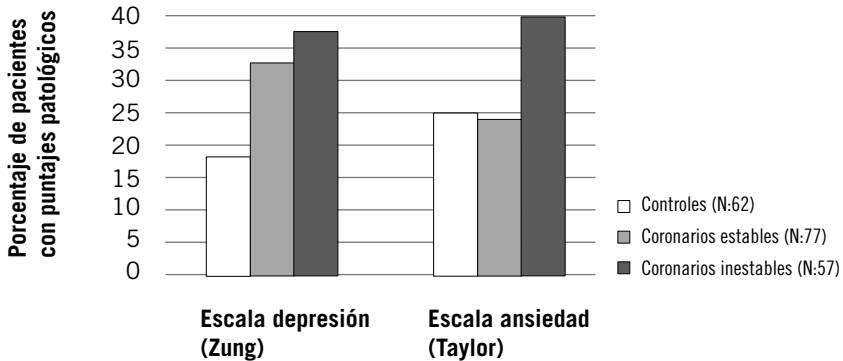
Influencia de los tratamientos en la enfermedad coronaria con depresión

Tratamiento Psicosocial

En un estudio de la American Heart Association (2001), donde se siguieron du-

Cuadro 5**Escalas psicométricas de automedición y técnicas proyectivas de la personalidad del enfermo coronario"**

(Aptecar M.; Vazquez A.; Moizeszowicz J. y col.
Revista Argentina de Cardiología, 1977, 45: 295-306 (19))



rante 41 meses a 2.500 pacientes con infarto agudo de miocardio con depresión y se randomizaron e tratamiento médico usual o terapia cognitiva individual y grupal con seguimiento promedio de 41 meses.

Los pacientes que fueron tratados con psicoterapia cognitiva mejoraban de la depresión pero no de la mortalidad.

Sin embargo un estudio de Frasure-Smith, demostró en 461 hombres con infarto agudo de miocardio, que el tratamiento psicosocial generó beneficios adicionales con respecto a la rehabilitación cardíaca estándar, pero no solamente en cuanto a reducir el distrés psicológico sino también en bajar la presión arterial sistólica, mejorar la frecuencia cardíaca y niveles de colesterol, provocando una disminución del 41% de la mortalidad cardíaca y del 46% en la ocurrencia de eventos cardíacos no fatales (13).

Otro trabajo de los mismos autores sobre casi 1.000 pacientes en el que se observó que con infarto de miocardio, el 32% tuvo depresión leve a moderada, y la misma se asoció con aumento de la mortalidad cardíaca en un seguimiento por un año. Se vio que los pacientes con depresión y enfermedad coronaria tienen menos soporte social y familiar que aquellos que no están deprimidos, otorgándoles tratamiento psicosocial para este aspecto, (y no solamente la rehabilitación coronaria convencional), los pacientes lograron disminuir la mortalidad por enfermedad coronaria (*cuadro 6 y 7*).

Tratamiento Psicofarmacológico

Los antidepresivos tricíclicos, plantean un problema, ya que son altamente efectivos para el tratamiento de la depresión pero tienen efectos cardiovasculares, fundamentalmente la hipotensión ortostática, aproximadamente en el 10% de los pacientes.

Cuadro 6**Enfermedad Coronaria y Depresión (I)**

La Depresión Mayor aparece en el 20%.

Síntomas de Depresión en el 33% de los pacientes que han sufrido un Infarto Agudo de Miocardio (IAM) (*Zegelstein, JAMA, 2001; Schleifer, Arch Intern Med, 1989; Hance, Gen Hosp Psychiatry, 1996*)

En 222 sobrevivientes de IAM, el diagnóstico de Depresión durante la internación, se correlacionó con un aumento significativo de la mortalidad a los 6 y 18 meses (R = 4.29 y 6.24 respectivamente). Controlando para otros elementos predictivos de riesgo el RR para los pacientes depresivos fue de 3.5 con respecto a los pacientes sin depresión (similar a la insuficiencia cardíaca) (*Frasure-Smith, JAMA, 1993*)

En el mismo grupo las muertes se correlacionaron en los pacientes con depresión y _ de 10 extrasístoles ventriculares por hora (OR = 29.1)

A los 12 y 18 meses los pacientes sin depresión mayor, pero con un score > 10 en la Escala de Beck, tuvieron una mortalidad similar a aquellos con depresión mayor (*Frasure-Smith, Circulation, 1995*)

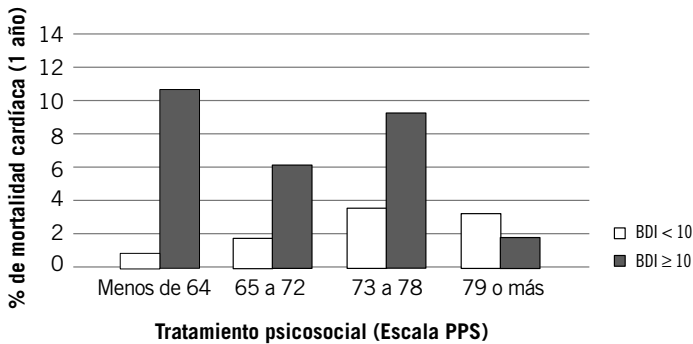
En un subgrupo de 2.449 pacientes del GISSI-2 la presencia de depresión se correlacionó con un aumento de 2 a 3 veces en el riesgo de muerte (*Carinci, European Heart J, 1997*)

En los jóvenes puede ser tolerable, en los adultos mayores puede provocar fracturas, caídas y accidentes cerebrovasculares. Además, prolongan la conducción nodal intraventricular y, pueden producir bloqueos aurículo-ventriculares completos cuando el paciente tiene enfermedad del sistema de conducción intraventricular.

Poseen las propiedades antiarrítmicas de tipo IA, esto significa, que a diferencia de lo que ocurre en dosis tóxicas, en dosis fisiológicas o terapéuticas los antidepresivos tricíclicos tienen efecto antiarrítmico del tipo IA. Cuando se usaban antiarrítmicos del tipo IA en los infartos del miocardio, aumentaba la mortalidad, porque la interacción de este tipo de antiarrítmicos con el miocardio isquémico, genera arritmias ventriculares. Por lo tanto los antidepresivos tricíclicos no constituyen un tratamiento de elección para el manejo de la depresión en estos pacientes con enfermedad cardiovascular.

El Bupropión es efectivo y no tiene grandes efectos adversos cardiovasculares, a veces hipertensión arterial, pero la experiencia es muy escasa.

Los IRSS son altamente efectivos para el tratamiento de la depresión, prácticamente no tienen efectos adversos cardiovasculares, y eventualmente presentan, por la depleción serotoninérgica de las plaquetas alguna actividad de antiagregación plaquetaria.

Cuadro 7**Enfermedad Coronaria y Depresión (II)
Tratamiento psicosocial**(Frasure-Smith N.; L'Esperance F.; Gravel G.: *Circulation* (2000))

De 887 pacientes con IAM, 32% presentó depresión leve a moderada.

La depresión se asoció con aumento de la mortalidad cardíaca en un seguimiento por 1 año.

La relación, entre depresión y mortalidad cardíaca, disminuyó con tratamiento psicosocial

En un estudio randomizado comparativo entre paroxetina y nortriptilina, en pacientes deprimidos con enfermedad isquémica, la paroxetina prácticamente no mostró efectos adversos. En cambio la nortriptilina, que es la menos generadora de síntomas adversos dentro de los tricíclicos, presentó un aumento de la frecuencia cardíaca, hipotensión ortostática y arritmia. El porcentaje de efectos adversos severos que obligaron a suspender la medicación, fue del 17% para la nortriptilina y del 2% para la paroxetina (14).

El mismo grupo estudió también a pacientes de un promedio de 73 años de edad, con diagnóstico de depresión que tenían insuficiencia cardíaca, trastornos de conducción y/o arritmias ventriculares.

Este grupo tratado con fluoxetina, redujo la frecuencia cardíaca en 5 latidos / minuto y no tuvo efectos sobre la presión arterial, la conducción cardíaca ni el ritmo ventricular (15).

Se observó un leve incremento de la fracción de eyección, pero que era significativo desde el punto de vista estadístico. No hay muchos estudios farmacológicos, pero todos parecerían coincidir en los beneficios del tratamiento con paroxetina y con sertralina, que es el que contiene más evidencia estadística y mejor controlada.

En estudios con sertralina en el infarto agudo de miocardio, en la isquemia y en la angina de pecho inestable fue efectiva como antidepresivo y no mostró efectos adversos en los parámetros cardiovasculares (16, 17).

Lo mismo se confirma en un estudio, en 653 pacientes entre 30 y 65 años, con un primer infarto y 2.900 controles. La incidencia de un nuevo IAM fue menor en

los pacientes tratados con IRSS respecto a los no tratados.

Todo ello demuestra que no solo se está tratando la depresión, con ausencia de efectos cardiovasculares adversos, sino que eventualmente se puede estar en presencia de disminuir la morbilidad y la mortalidad cardiovascular en presencia de enfermedad coronaria y depresión.

En conclusión, todos los estudios que incluyeron pacientes con enfermedad coronaria preexistente encontraron mayores tasas de mortalidad al siguiente año en los pacientes depresivos en comparación con aquellos que no presentaron depresión.

En los pacientes libres de enfermedad coronaria, la depresión aumenta la posibilidad de contraer enfermedad coronaria y la mortalidad cardiovascular de la misma.

Ansiedad y enfermedad cardiovascular

Con respecto a la ansiedad y su relación con la enfermedad cardiovascular, la bibliografía es mucho menor, ya que hay muchísimos menos trabajos que estudian ansiedad y mortalidad cardiovascular.

Hay estudios que demuestran que la ansiedad fóbica y los estados de pánico se asocian cuando están sostenidos a largo plazo. Los datos a corto plazo son mucho menores, y están relacionados fundamentalmente con la ansiedad puntual frente a eventos distales desastrosos (*cuadro 8*).

Cuadro 8

Ansiedad y Mortalidad Cardiovascular (I)

La ansiedad fóbica y los estados de pánico se asocian a largo plazo con el aumento de la mortalidad cardiovascular, especialmente con la muerte súbita (corto plazo ?).

A diferencia de lo que ocurre con la depresión, en individuos inicialmente sanos, mayores niveles de ansiedad general no parecen estar asociados con mayor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria (20, 21, 22).

A diferencia de lo que ocurre con individuos inicialmente sanos, mayores niveles de ansiedad general no parecen estar correlacionados con mayor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria.

Para otros investigadores los resultados contradictorios. Los eventos estresantes de la vida ocurrieron más o menos en un 40% de los pacientes con muerte súbita

En personas que enviudaron en la edad media de la vida, se observó también un incremento de la mortalidad en los primeros 6 meses luego de la pérdida del cónyuge. No estaba claro si esto tenía que ver con cambios en el hábito de vida, pero en general se admite que el duelo era lo que provocaba el aumento de la enfermedad cardiovascular.

En otro estudio que se interrogó sobre la muerte de un ser querido en el año pre-

vio al infarto y la ocurrencia de muertes en seres significativos, mostró que 1-6 meses previos del IAM fue de 0,6/día y de 9/día, en toda la cohorte, el día anterior al infarto (*cuadros 9 y 10*).

Por consiguiente los eventos vitales estresantes, mas allá de la ansiedad fóbica o el pánico sostenido, pueden tener mucha importancia.

Ira y enfermedad cardiovascular

La relación entre la ira (*trait anger*) y la enfermedad coronaria fue evaluada en el ARIC en aproximadamente 13.000 pacientes, comparando bajo y alto rasgos de ira en sujetos normotensos (*cuadro 11*).

Cuadro 9 Ansiedad y Mortalidad Cardiovascular Eventos Vitales Tensionantes (II)

Situaciones de vida estresantes (Stressful life events) ocurrieron en el 40% de los pacientes con muerte súbita oMyers R.; Dewar H. A.: “Circumstances surrounding sudden death from coronary artery disease”, *British Heart Journal*, 1975; 37: 1113.

La pérdida del cónyugue en la edad media de la vida, incrementó el 40% de la mortalidad en los primeros 6 meses, luego de la pérdida de la pareja. Parkes C. M. y col.: “A statistical study of increased mortality among widowers”, *British Medical Journal*, 1969; 1: 740.

Se interrogó sobre la muerte de un ser querido en el año previo al IAM. La ocurrencia de muertes de seres queridos previos al IAM fueron:

- 1-6 meses previos: 0.6/d; - día anterior: 9/d.

Mittleman M. A.; Maclure M.; Sherwood J. B. y col.: “Death of a significant person increased the risk of acute MI onset”, *Circulation*, 1996; 93: 621A

Cuadro 10 Ansiedad y Mortalidad Cardiovascular (III)

(Willimas, 23)

La relación entre la ira (*trait anger*) y la enfermedad coronaria fue evaluada en el ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study), en aproximadamente 13.000 pacientes, comparando bajos y altos rasgos de ira en sujetos normotensos.

Los que presentaron rasgos de ira elevada tuvieron mayor riesgo, para cualquier evento coronario (IAM, mortalidad cardíaca, infarto silencioso y procedimientos de revascularización coronaria).

Por el contrario no existió correlación entre los rasgos de ira (*trait anger*) y la enfermedad coronaria en sujetos hipertensos.

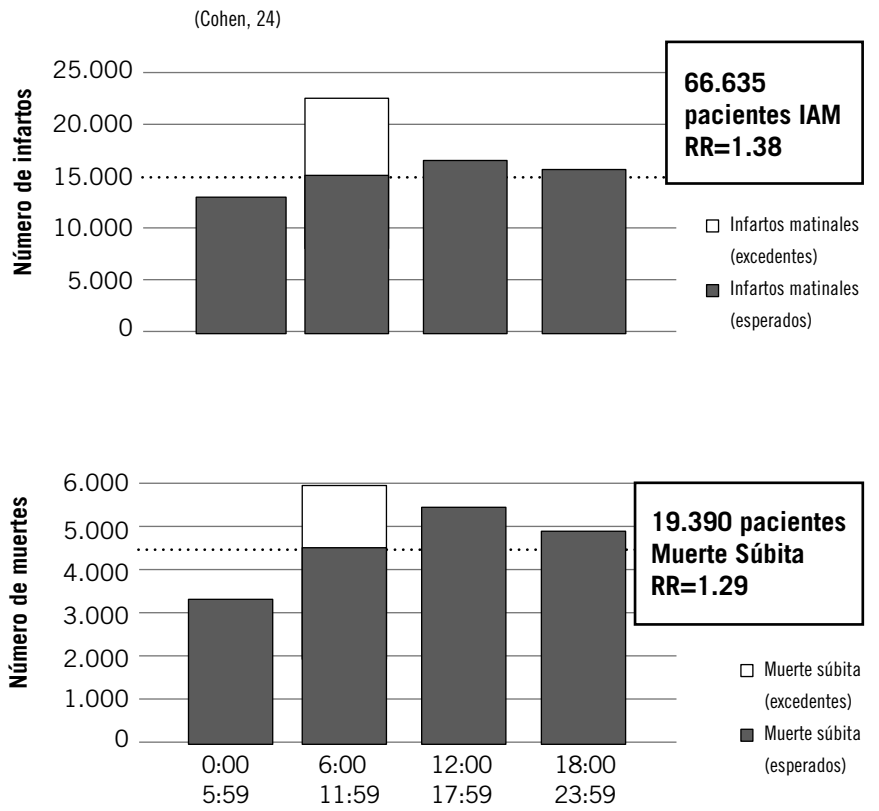
Los que presentaron rasgos de elevada ira tuvieron mayor riesgo para cualquier evento coronario, incluyendo IAM, mortalidad cardiaca, infarto silencioso y procedimientos de revascularización coronaria.

Por el contrario no existió correlación entre los rasgos de ira (trait anger) y la enfermedad coronaria en sujetos hipertensos, como que existiría un factor distinto, mucho más poderoso, como generador de enfermedad coronaria, que desvanecería a la ira, pero por el momento, todo ello aún son especulaciones.

Con respecto a los eventos vitales traumáticos en los desastres ocurre algo similar:

- En el terremoto de Los Ángeles (1994), que ocurrió temprano por la mañana, el riesgo de muerte cardiaca relativa fue de 2,4 con respecto a una comparación en la misma época del año anterior.
- En el terremoto de San Francisco (1989) que se desencadenó por la tarde no sucedió lo mismo.

Cuadro 11 Ritmo Circadiano en la ocurrencia de eventos cardiovasculares en ansiedad y depresión



- En el terremoto Hanshin-Awaji (Japón), hubo 10 muertes contra 3 registradas en igual el período anterior;
- En la guerra del Golfo Pérsico (1991), demostró en un área atendida por un hospital, que en el primer ataque con misiles hubo 20 casos de infarto contra 8 del período anterior.

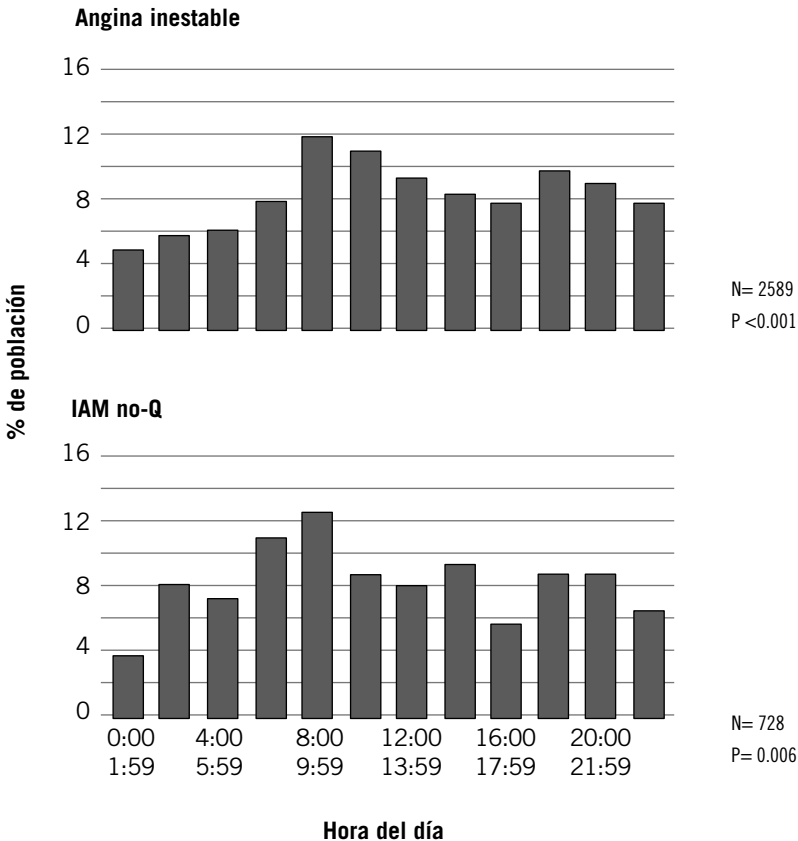
La fisiopatología en el ritmo circadiano, en la activación del sistema nervioso autónomo, en la agregación plaquetaria, el sobre-esfuerzo físico, debe ejercer diferentes influencias (*cuadro 12*)

La ansiedad se asociaría a un aumento de la mortalidad cardiovascular en aquellos individuos con enfermedad coronaria preexistente sintomática o subclínica.

Cuadro 12

Ritmo Circadiano en la ocurrencia de eventos cardiovasculares en ansiedad y depresión

(Cannon, 25)



En cambio en la depresión, por lo menos hasta el momento, no se ha podido demostrar que sea capaz de generar enfermedad coronaria en personas previamente sanas.

Factores Fisiopatológicos

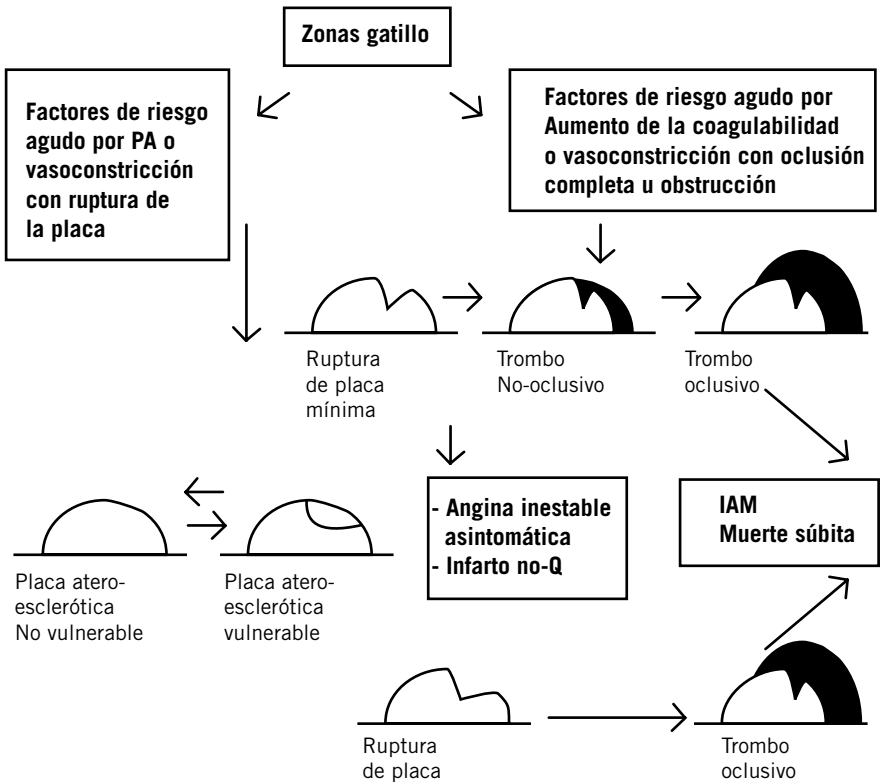
Los factores fisiopatológicos que actúan fundamentalmente en la depresión y también en la ansiedad para generar eventos cardiovasculares son los siguientes (cuadro 13):

1. La variación circadiana ejerce una crucial importancia en el IAM y la muerte súbita. El pico matinal entre las 06.00 y 12.00 AM aumenta la presión arterial, la frecuencia cardiaca, el tono vascular y la agregación plaquetaria.

Esta observación indica que los eventos coronarios no ocurren al azar y que pue-

Cuadro 13 Ruptura de placa en la ocurrencia de eventos cardiovasculares en ansiedad y depresión

(Cohen,24)



den ser gatillados por la activación del sistema simpático, se pudo comprobar en pacientes con diabetes y neuropatía autonómica que no tenían ritmo circadiano.

Lo mismo sucede en aquellos pacientes que toman beta-bloqueantes o aspirina, que bloquean la agregación plaquetaria.

Existe una variabilidad circadiana en la capacidad fibrinolítica, que puede ser otro factor en el incremento matinal de la isquemia miocárdica, la actividad del PAI-1 es máxima (temprano a la mañana), mientras que la actividad del TPA está en su nadir.

Por consiguiente existe un aumento de la mortalidad coronaria por muerte súbita, por infarto de miocardio, de angina de pecho inestable, y de infarto no-Q (infarto no transmural), entre las 06.00 y las 12.00 hs.

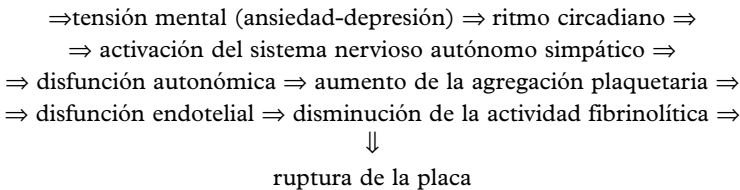
2. La **disfunción autonómica** está presente sin duda alguna en la depresión y en la ansiedad en el momento agudo y muy probablemente en el tiempo sostenido, por lo tanto la ansiedad y la depresión son capaces de producir aumento de la presión arterial, de la frecuencia cardíaca, del tono vascular y de la agregación plaquetaria. Esto implica una disfunción autonómica con activación del sistema simpático.

Los pacientes que tienen activación del sistema simpático o disminución del parasimpático presentan disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Esa disminución se pudo observar en más de 800 pacientes con monitoreo electrocardiográfico de 24 hs., trabajo muy importante de hace un año. Los pacientes con depresión tienen disfunción autonómica demostrada por disminución en la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Es muy importante la ruptura de la placa arterial, que puede provocar una disrupción menor que lleve a una trombosis no oclusiva. Esto puede provocar una angina inestable, un infarto no-Q

De lo contrario un trombo oclusivo puede producir un infarto de miocardio transmural o una muerte súbita.

Los factores de activación del sistema simpático como el aumento de la presión, el aumento de la frecuencia cardíaca y el aumento de la agregación plaquetaria son fundamentales para producir una placa inestable, que se rompe ante los cambios de tensión de la pared arterial produciendo la exposición a determinantes trombogénicos que generan la agregación plaquetaria y la producción del trombo oclusivo o no oclusivo de acuerdo al cuadro clínico que corresponda:



Tanto en la ansiedad como en la depresión (donde fue muy bien estudiada), hay activación del sistema simpático y aumento de la agregación plaquetaria, Con dis-

minución de la actividad fibrinolítica debido a disfunción endotelial (especialmente en pacientes que presentan enfermedad coronaria).

3. Aumento de niveles de cortisol.

4. Aumento del colesterol LDL, con disminución de HDL en su función protectora y aumento de la actividad de los macrófagos que empiezan a remover la placa y a convertirla en inestable.

Al principio la enfermedad es fácil de curar pero difícil de reconocer.

Si pasa el tiempo, y no se la ha detectado ni tratado adecuadamente, la misma se torna fácil de diagnosticar y difícil de curar.

Finalmente la enfermedad se torna incurable.

Lo que todo príncipe sabio debe hacer,

para solucionar problemas es reconocerlas a tiempo.

Un don que sólo tienen los prudentes.

Niccolò Machiavelli, 1513

Bibliografía

1. **Malzberg B.:** "Mortality among patients with involution melancholia", American Journal Psychiatry 1937; 93: 1231-1238.
2. **Week A.:** "Causes of death in manic – depressives", en Schou M.; Stromgren E., Origin, Prevention and Treatment of Affective Disorders, Academic Press, London, 1979.
3. **Week A. y col.:** "Cardiovascular death and manic - depressive psychosis", J Affect disorders 1987; 13: 287-282.
4. **Avery D.; Winocur G.:** "Mortality in depressed patients treated with electro-convulsive therapy and antidepressants", Archives General Psychiatry 1976; 33:1029-1037.
5. **Anda E.:** Epidemiology, 1933.
6. **Pennix B. W.; Guralnik J.; Mendes de Leon C. F. y col.:** "Cardiovascular events and mortality in newly and chronically depressed persons > 70 years of age", American J Cardiology 1998; 81: 988.
7. **Applegate W. B.; Pressel S.; Wittes J. y col.:** "Impact of the treatment of isolated systolic hypertension on behavioral variables: results from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) Study", Archives Internal Medicine 1994; 154: 2154.
8. **Fredman L. y col.:** "Ausencia de correlación entre depresión y aumento de mortalidad global: The association between depressive symptoms and mortality in the ECA - Piedmont Health Survey, J. Gerontol 1989; 44: S 149.
9. **Zilber N.; Shufman N.; Lerner Y.:** "Ausencia de correlación entre depresión y aumento de mortalidad cardiovascular: Mortality among psychiatric patients. The groups at risk". Acta Psychiatrica Scandinavica 1989; 79: 248-256.
10. **Vogt T.; Pope C.; Mullooly J.; Hollis J.:** "Ausencia de correlación entre depresión, desarrollo de enfermedad coronaria y aumento de mortalidad cardio-vascular: Mental health status as a predictor of morbidity and mortality, American J Public Health 1994; 84: 227-231.

11. **Frasure-Smith N.; L'Esperance F.; Talajic M.:** JAMA, 1993.
12. **Ahern D. K. y col.:** "CAP Study", American J Cardiology, 1990.
13. **Frasure-Smith N.:** "In-hospital symptoms of psychological stress as predictors of long term outcome after acute myocardial infarction", American J Cardiology 1991;67: 121-127.
14. **Roose S. P.; Laghrissi-Thode F.; Kennedy J. S. y col.:** "Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease, JAMA 1998; 279: 287-291.
15. **Roose S. P.; Glassman A. H.; Attia E. y col.:** "Cardiovascular effects of fluoxetine in depressed patients with heart disease", American J Psychiatry 1998; 155: 660-665.
16. **Shapiro P. A.; L'Esperance F.; Frasure-Smith N. Y col.:** "An open early preliminary trial of sertraline for treatment of major depression after acute myocardial infarction (The SADHART Trial)", American Heart Journal 1999; 137: 1100.
17. **Glassman A. H.; O'Connor C. M. y col.:** "Sertraline treatment Major Depression in patients with acute MI or unstable angina", JAMA 2002; 288: 6.
18. **Sauer W. H.; Berlin J. A.; Kimmel S. E.:** "Selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction, Circulation 2001; 104: 1894. Aptekar M.; Vazquez A.; Moizesowicz. J y col.: "Escalas psicométricas de automedicación y técnicas proyectivas de la personalidad del enfermo coronario", Revista Argentina de Cardiología, 1977, 45: 295-306.
20. **Haines A. P.; Imeson J. D.; Meade T. W.:** "Phobic anxiety and ischemic heart disease", British Medical Journal 1987; 295: 297-299.
21. **Kawachi I.; Colditz T. A.; Ascherio A. y col.:** "Prospective study of phobic anxiety and risk of coronary heart disease in men", Circulation 1994; 89: 1992-1997.
22. **Kawachi I.; Sparrow D.; Vokonas P. S. y col.:** "Symptoms of anxiety and risk of coronary heart disease", Circulation 1994; 90: 2225-2229.
23. **Williams J. E.; Paton C. C.; Siegler I. C. y col.:** "Anger proneness predicts coronary heart disease risk: prospective analysis from the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study", Circulation 2000; 101: 2034.
24. **Cohen M. C.; Rothla K. L.; Lavery C. E. y col.:** "Meta-analysis of the morning excess of myocardial infarction and sudden cardiac death", American J Cardiology, 1997; 79: 1512.
25. **Cannon C. P.; McCabe C. H.; Stone P. H. y col.:** "IMI III Registry and TIMI IIIB Investigators", American J Cardiology 1997; 79: 253.

11.

Psicofarmacología basada en la evidencia Consultas al auditorio por el sistema interactivo

Antidepresivos y Neuroprotección

Dra. Patricia Frieder

Tratamiento de la depresión y ansiedad en la sociedad actual

Prof. Julio Moizeszowicz; Dra. Magdalena Tortorella

PTSD – Trastorno por estrés post-traumático

*Dra. Roxana Galeno; Dr. Sergio Guala; Dra. Silvia Bentolilla; Dr. Fernando González;
Dra. Alejandra Del Val; Lic. Adriana Pinto*

Tratamiento de los antipsicóticos a largo plazo

Dr. Marcelo Marmer

Diagnóstico diferencial de los trastornos de memoria

Dra. Myriam Monczor; Lic. Angel Goldfarb

Trastornos Cardiovasculares y su repercusión ansiosa-depresiva

Dr. Aldo Barsanti

Neurodegeneración en esquizofrenia

Dr. Alvaro Lista

Ventajas y desventajas del uso de benzodiazepinas a largo plazo

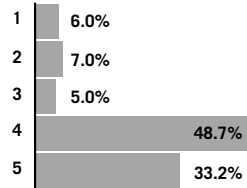
Dr. Guillermo Dorado

Ventajas y desventajas del uso sublingual de las benzodiazepinas de alta potencia

Dr. Alfredo Cía

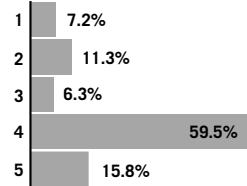
1) En pacientes con Depresión Mayor, severa y recurrente, se constatan:

1. Disminución del número de glía
2. Disminución del número de neuronas
3. Disminución del volumen cerebral
4. Todas las anteriores son correctas
5. Ninguna de las anteriores es correcta



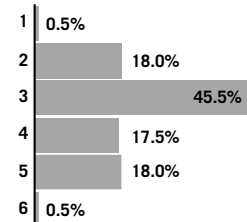
2) El tratamiento con antidepresivos, en el largo plazo:

1. Favorecen la neurogénesis y la resiliencia celular
2. Actúan sobre factores neurotróficos
3. Puede revertir la atrofia del hipocampo producida por estrés
4. Todas las anteriores son correctas
5. Ninguna de las anteriores es correcta



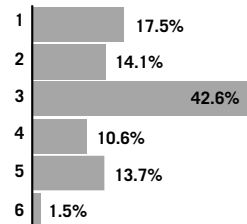
3) En base a los síntomas clínicos descritos por el paciente Ud. ha efectuado el diagnóstico de "depresión mayor con síntomas de ansiedad manifiestos". Ha resuelto indicar psicoterapia combinada con psicofármacos o psicofármacos en forma aislada.

1. Benzodiazepinas de alta potencia.
2. IRRS a dosis medianas o altas.
3. IRRS + Benzodiazepinas.
4. Duales + Benzodiazepinas.
5. Antidepresivos duales.
6. Otros psicofármacos (tricíclicos, antipsicóticos, beta-bloqueantes)



4) En base a los síntomas clínicos descritos por el/la paciente Ud. Ha efectuado el diagnóstico de "ansiedad generalizada", Ha resuelto indicar psicoterapia combinada con psicofármacos en forma aislada. Señale con cuál de las siguientes opciones iniciaría tratamiento

1. Benzodiazepinas de alta potencia
2. IRRS a dosis bajas a medianas
3. Benzodiazepinas + IRRS
4. Benzodiazepinas + duales.
5. Antidepresivos duales.
6. Otros psicofármacos (Tricíclicos, antipsicóticos, beta bloqueantes)



5) Un paciente de 42 años consulta por dolor precordial, taquicardia, disnea, insomnio temprano, disminución de la libido, antecedentes familiares y personales de HTA, ideación persistente en relación a las dificultades somáticas, laborales y económicas, e irritabilidad. ¿Cuál sería el primer diagnóstico que Ud. Consideraría?

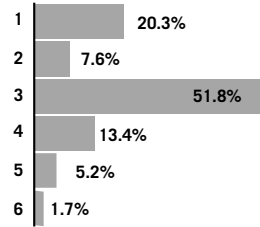
1. Cardiopatía en una personalidad tipo A

	2000	2002
	17.3%	21.5%
	3.8%	4.0%
	16.5%	11.3%
	39.8%	53.1%
	22.6%	10.1%

2. Trastorno Obsesivo Compulsivo
3. Depresión
4. Ansiedad Generalizada
5. Pánico atípico

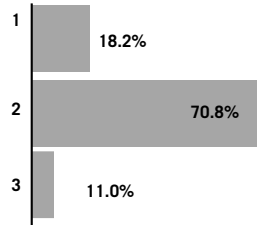
6) En función del diagnóstico antes elegido, ha resuelto indicar psicoterapia combinada con psicofármacos en forma aislada. Señale con cual de las siguientes opciones iniciaría tratamiento.

1. Benzodiazepinas de alta potencia.
2. IRRS.
3. Benzodiazepinas + IRRS.
4. Benzodiazepinas + duales .
5. Antidepresivos duales.
6. Otros (Tricíclicos, antipsicóticos, beta bloqueantes)



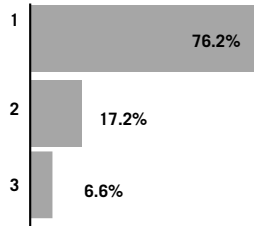
7) ¿Cómo se haya el puntaje de la Escala de Hamilton-Depresión cuando veteranos de combate con depresión, en co-morbilidad con el trastorno por estrés post-traumático (PTSD), se exponen a la cercanía de un campo de combate?

1. Aumenta
2. Disminuye
3. No varía



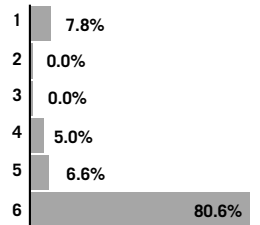
8) ¿Cuál de la siguiente opción son los trastornos de comorbilidad más frecuentes del PTSD?

1. Depresión mayor + alcoholismo
2. Trastorno de ansiedad generalizada + depresión Mayor
3. Trastorno de pánico + trastorno de ansiedad generalizada



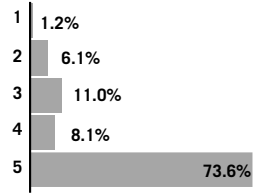
9) Señale cuales de las siguientes afirmaciones son las correctas para definir a los antipsicóticos atípicos

1. Mejor perfil de efectos adversos que los convencionales
2. Faltan estudios que demuestren mayor efectividad en síntomas negativos
3. Es difícil distinguir entre síntomas negativos primarios y secundarios
4. El atípico más estudiado en eficacia comparada con convencionales es clozapina
5. Otros atípicos han demostrado eficacia semejante a clozapina en síntomas positivos y negativos, pero se recomiendan estudios a largo plazo para confirmarlo
6. Todas son correctas



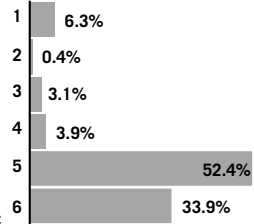
10) Señale cuales de las siguientes afirmaciones son correctas para diferenciar antipsicóticos convencionales de los atípicos

1. Los atípicos producen, con excepción de olanzapina, más extrapiramidalismos que clozapina.
2. Se ha demostrado similar efectividad y tolerancia entre clozapina y los nuevos atípicos, aunque se recomiendan estudios para confirmarlo
3. Clozapina es más efectiva que los convencionales en la reducción de los síntomas de la esquizofrenia
4. Los pacientes manifestaron estar más satisfechos con el tratamiento con clozapina que con haloperidol
5. Todas son correctas



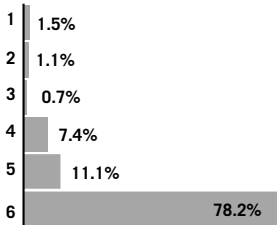
11) Señale cuáles de las siguientes afirmaciones diferencia a la Ziprasidona (Zeldox®) de los otros antipsicóticos atípicos

1. Posee acción antidepressiva demostrada clínicamente y por sus características de acción en receptores
2. Esta acción es similar a todos los atípicos por la mejoría de los síntomas negativos
3. No produce aumento de peso a diferencia de otros atípicos
4. Presenta mayor riesgo de arritmias por el aumento del intervalo QTc
5. 1 + 3 son correctas
6. 1 + 4 son correctas
7. Todas son correctas



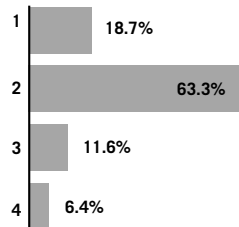
12) Señale cuáles de las siguiente afirmaciones tienen relación con la quejas de pérdida de memoria

1. Son proporcionales al déficit
2. No tienen relación con el déficit
3. Son más frecuentes en personas con menor nivel educacional
4. Son más frecuentes en personas deprimidas
5. 1 + 3 son correctas
6. 2 + 4 son correctas



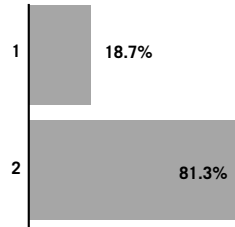
13) En el deterioro cognitivo leve. ¿cuál de las siguientes afirmaciones es la correcta?

1. Es normal en la tercera edad
2. Es un trastorno de la memoria objetivable
3. Altera la vida cotidiana
4. Se medica igual que la Enfermedad de Alzheimer



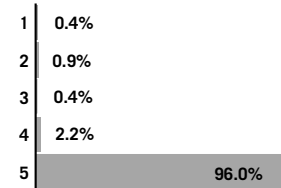
14) Responda cual de las siguientes afirmaciones es correcta:

1. La ergometría, como procedimiento de prevención en salud, debe ser realizada periódicamente en todos los individuos mayores de 40 años especialmente en aquellos que desarrollan actividad física intensa
2. La ergonometría, como procedimiento de prevención en salud, debe ser realizada solo en individuos mayores a 45 años, con factores de riesgo coronario y sedentarios que desean reiniciar actividad física



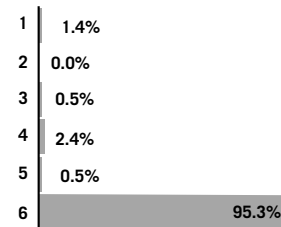
15) ¿Cuál de las siguientes afirmaciones están implicadas en la esquizofrenia y su neurobiología?

1. La expresión clínica es heterogénea y variable
2. La etiología es múltiple, contribuyendo alteraciones genéticas y factores ambientales.
3. El hecho neurobiológico central es la descoordinación de la actividad neural en y entre diferentes sistemas neuronales.
4. Las alteraciones neurobiológicas son debidas a anomalías en el desarrollo del sistema nervioso y a neurodegeneración.
5. Todas las opciones anteriores son correctas.



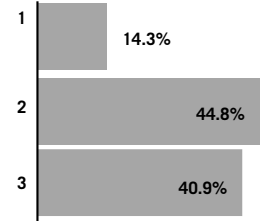
16) ¿Cuál de las siguientes afirmaciones están implicadas en las alteraciones neurobiológicas en la esquizofrenia?

1. Las especies celulares más afectadas en la enfermedad son las interneuronas gabaérgicas corticales y subcorticales.
2. En el cerebro de pacientes esquizofrénicos hay una marcada disminución de la expresión de reelin.
3. En la corteza frontal de pacientes esquizofrénicos hay una hiperactividad glutamatérgica en las aferencias tálamo-amigdalinas
4. En el cerebro de pacientes esquizofrénicos hay una hiperactividad glutamatérgica a nivel de receptores NMDA.
5. En la corteza frontal hay un aumento del número de sinapsis y de la actividad dopaminérgica.
6. 1 + 2+ 3 son las correctas



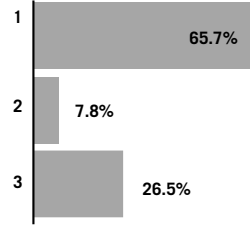
17) Señale cuál de las siguientes afirmaciones NO es correcta:

1. Las BDZ son moduladores alostéricos del GABA
2. Las BDZ pueden actuar como agonistas, agonistas inversos o antagonistas del receptor GABA-A
3. Los solventes volátiles tienen acción agonista inversa sobre el receptor GABA-A



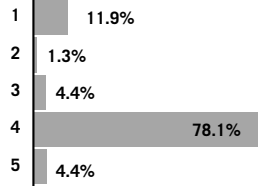
18) La estequiometría más frecuentemente hallada en el SNC del receptor GABA-A es:

1. $(\alpha)^2, \beta, (\gamma)^2$
2. $(\alpha)^3, \beta, \gamma$
3. $\alpha, (\beta)^2, (\gamma)^2$



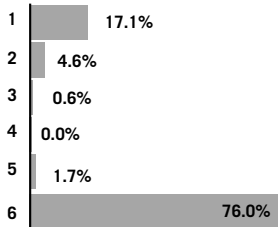
19) ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es un ejemplo de emergencia ansiosa?

1. Crisis de pánico espontáneas a repetición.
2. Afrontamiento inescapable de una fobia específica invalidante (Ej: un fóbico al avión, que luego de no hacerlo por años, debe volar por una obligación impostergradable).
3. Crisis de despersonalización como parte del trastorno de pánico.
4. Trastorno adaptativo.
5. Síntomas de activación o hiperalerta severos en un trastorno por estrés agudo.



20) ¿Cuál de las siguientes opciones es la de primera elección para tratar una emergencia ansiosa que puede reiterarse, en un paciente que no ha estado medicado?

1. Una BZ de alta potencia via sublingual.
2. Una BZ de alta potencia via oral, combinada con algun ISRS oó Dual, para prevenir la aparición de posibles nuevas crisis en los próximos días o semanas.
3. Un antirrecurrencial con un antipsicótico atípico a bajas dosis.
4. La buspirona a altas dosis.
5. Todas son correctas.
6. 1 + 2 son correctas.



Interactivo 1: 4 Interactivo 2: 4 Interactivo 3: - Interactivo 4: -
 Interactivo 5: 4 Interactivo 6: - Interactivo 7: 2 Interactivo 8: 1
 Interactivo 9: 6 Interactivo 10: 5 Interactivo 11: 5 Interactivo 12: 6
 Interactivo 13: 3 Interactivo 14: 2 Interactivo 15: 5 Interactivo 16: 6
 Interactivo 17: 2 Interactivo 18: 1 Interactivo 19: 4 Interactivo 20: 6