

Temas selectos en Neurociencias y Psiquiatría

Compiladores:
Dr. Carlos Armando Herrera Huerta
Dr. Enrique Camarena Robles



Temas selectos en neurociencias y psiquiatría

Temas selectos en neurociencias y psiquiatría

Compiladores:

Dr. Carlos Armando Herrera Huerta

Dr. Enrique Camarena Robles

Una obra del **Comité Editorial** de la **Asociación IberoLatinoamericana** de **Neurociencias y Psiquiatría**

Mesa directiva:

Presidente:

Dr. Enrique Camarena Robles (México)

Vicepresidente:

Dr. Edgar Belfort (Venezuela)

Secretario General:

Dr. Rogelio Gallegos Cazares (México)

Tesorero:

Dr. Alejandro Córdova Castañeda (México)

Coordinadora Académica:

Dra. Rosa Isela Mezquita (México)

Coordinador de Investigación:

Dr. Alejandro Molina (México)

Coordinador de Neurociencias:

Dr. Daniel Bellazetín (México)

Coordinador Editorial:

Dr. Carlos Armando Herrera (México)

Coordinador de Neuropsicofarmacología

Dr. Juan Gibert Rahola (España)

Temas selectos en neurociencias y psiquiatría

Todos los derechos reservados por:
© 2023 Paracelsus, S. A. de C. V.
Av. Patriotismo Núm. 359
Col. San Pedro de los Pinos
03800, México, D. F.
Tel. 55-5515-3329 y 55-5272-0319
paracelsus_admon@hotmail.com
www.paracelsus.mx

ISBN: 978-607-99158-7-2

Editores:

Dr. Carlos Armando Herrera Huerta
Dr. Enrique Camarena Robles
Dra. Yolox Roque Soto
Dr. Jorge Aldrete Velasco

Diseño y formación:

Juan González Castillo

Diseño de portada:

Biol. Arturo Delgado

Esta obra no puede ser reproducida total o parcialmente sin autorización por escrito de los editores.

Contenido

Depresión resistente y su abordaje terapéutico	1
<i>Dr. Lauro Augusto Castanedo de Alba</i>	
<i>Dr. Marlon Edu Saavedra Delgado</i>	
Depresión perinatal	9
<i>Dr. Alejandro Irvin Soto Briseño</i>	
Tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad	19
<i>Dr. Carlos Hernández Vega</i>	
Farmacogenómica: herramienta clave en la psiquiatría contemporánea	27
<i>Dra Alejandra Contreras del Valle</i>	
Neuropsicología de los trastornos mentales	35
<i>Mtra. Eréndira Orozco Zagal</i>	
Bases neurobiológicas para el desarrollo de tratamientos farmacológicos en la conducta violenta	47
<i>Dr. Alejandro Molina López</i>	
<i>Dra. Diana Patricia Guízar Sánchez</i>	
<i>Dra. Elba Campos Lira</i>	
Actualidades en neurobiología de los procesos adictivos	63
<i>Dra. Xóchitl Martínez Bustamante</i>	
Las neurociencias del sueño en el consultorio	75
<i>Dr. Oscar E. Próspero García</i>	
<i>Dra. Guadalupe Jovanna Terán Pérez</i>	
De la ludopatía a las adicciones comportamentales	85
<i>Dr. César A. Sánchez Bello De Castro</i>	

Diagnóstico y tratamiento del espectro esquizo-obsesivo	95
<i>Dr. Jesús Rafael Sánchez Ordóñez</i>	
Avances en el tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención e hiperactividad	103
<i>Dr. Juan Gibert Rahola</i>	
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad en el adulto: nuevas perspectivas en su tratamiento	115
<i>Dra. Rosa Isela Mézquita Orozco</i>	
Trastorno bipolar en el adulto: nueva conceptualización en el siglo XXI	127
<i>Dr. Hugo Gómez Rueda</i>	
Manejo integral del paciente con trastorno bipolar de ciclos rápidos	137
<i>Dra. Yolanda Pica Ruiz</i>	
Trastorno límite de la personalidad: guías para su manejo farmacológico	145
<i>Dr. Enrique Camarena Robles</i>	
<i>Dr. Carlos Armando Herrera Huerta</i>	
Abordaje psicoterapéutico en el trastorno límite de la personalidad	157
<i>Dra. Lucero Ramírez Carbajal</i>	
Bases neurobiológicas de la psicofarmacología infantil	173
<i>Dra. Diana Patricia Guízar Sánchez</i>	
<i>Dr. Raúl Sampieri Cabrera</i>	
<i>Dra. Elba Campos Lira</i>	
Prevención terciaria del suicidio en niños y adolescentes	187
<i>Dr. Juan Carlos Martínez Aguayo</i>	
Epilepsia y neuropsiquiatría	195
<i>Dr. Daniel Francisco Bellazetín-Calderón</i>	
Encefalitis autoinmune y sus manifestaciones psiquiátricas	211
<i>Dra. Yadira Alcántara Calderón</i>	
Psicosis y trastorno del control de los impulsos en la enfermedad de Parkinson: pautas para el tratamiento farmacológico	221
<i>Dra. Claudia Cervantes Camacho</i>	
Tratamiento farmacológico en los trastornos neurocognitivos mayores	231
<i>Dra. Erika Fernanda López Lizárraga</i>	
Pandemias y psiquiatría	237
<i>Dr. Juan Carlos Mares Ramos</i>	

Prólogo

La Asociación IberoLatinoamericana de Neurociencias y Psiquiatría fue creada con el objeto de difundir los conocimientos acerca de los avances en la investigación del funcionamiento del cerebro, desde sus diferentes ópticas, así como los aportes al estudio de los trastornos mentales, representada por una de sus ramas más emblemáticas: la psiquiatría clínica. Si tomamos en cuenta que las neurociencias, como disciplinas científicas se dan a partir, y en forma más o menos formal desde siglo XVIII, con el advenimiento de la Frenología, creada y difundida por el alemán Franz Joseph Gall (1758-1828) junto con otro médico alemán Johan G. Spurzheim (1776-1832), las podemos considerar como disciplinas de muy reciente aparición en la historia global de la medicina. La frenología dividía al cerebro en 35 funciones independientes, desde conceptos concretos como el lenguaje y el color, hasta los más abstractos, como la esperanza y la autoestima. Por su parte, Gall creía que la forma del cráneo definía el tipo de personalidad.

Aunque gran parte de sus observaciones fueron descalificadas con el rigor científico creciente y determinista de los años venideros, Gall abrió la puerta al estudio de la anatomía del cerebro y sus diversas correlaciones funcionales. El francés casi contemporáneo a Gall, Philippe Pinel, tuvo una doble aportación al desarrollo del trato y tratamiento de las enfermedades mentales, la visión moral de quitar las cadenas de los enfermos mentales graves e iniciar a principios del siglo XIX, la primera clasificación reconocida de los trastornos psiquiátricos. A partir de estos acercamientos, se disparan en Europa y posteriormente en los Estados Unidos, sendos y profundos estudios clínicos de los trastornos mentales y neurológicos. En esta época la psiquiatría y la neurología eran una sola disciplina, y a la sazón se fueron sentando las bases de una visión científica del funcionamiento del cerebro.

Curiosamente, la ausencia de una claridad en el origen exacto de los trastornos mentales a finales del siglo XIX y principios del siglo XX, como era el caso de la psicosis maniaco depresiva, la esquizofrenia y las demencias, entre otras, provocó la disociación paradigmática de la neurología y la psiquiatría en dos disciplinas con diferentes perspectivas, pero con el mismo órgano de estudio: el cerebro. Siendo la primera la que estudiaba las enfermedades mentales, en donde se tenía cierta certeza de la existencia de una “daño cerebral” y la segunda en donde los trastornos mentales eran “funcionales” o de origen “psicológico o psicodinámico”.

Durante el siglo XX y lo que va del XXI los avances han sido vertiginosos e importantes: la imagenología estática y dinámica del cerebro; el descubrimiento del papel de los neurotransmisores cerebrales en la génesis de los trastornos mentales; la identificación de los genes afectados en trastornos como la depresión, la esquizofrenia, y otros más; la distinción cada vez más nítida de sus diferencias nosológicas, constituyeron un cuerpo de conocimien-

tos que ha ampliado en forma exponencial nuestra visión de los trastornos mentales y, por ende, una sofisticación pragmática de la neurofarmacología. Sin embargo, hay que reconocer que son tan de reciente inicio en la historia de la medicina, la neurología y la psiquiatría, que la división aún persiste, aunque en la práctica los neurólogos traten algunas enfermedades psiquiátricas y los psiquiatras aborden algunas enfermedades neurológicas.

Tenemos que aceptar que la complejidad del cerebro y sus funciones, así como la comprensión cabal del origen de los trastornos neurológicos y psiquiátricos, llevará por mucho tiempo a que siga existiendo esta división artificial, así como la necesidad imperante de seguir estudiando la intrincada y compleja red de neuronas organizadas, a las que llamamos cerebro. Hay una infinita tarea de estudio e investigación por delante. Lo que sí es claro es que nadie es “dueño” del cerebro, pero de lo que sí somos corresponsables todos los que trabajamos en esta área, es el de compartir y difundir los conocimientos con una visión ética, científica y actualizada. Bajo esta filosofía integradora, editorial denominada AILANCYP pone en sus manos esta segunda producción *Temas selectos en neurociencias y psiquiatría*, donde se abordan veinticinco temas de actualidad, elaborada por científicos y clínicos del área Iberoamericana de gran pericia y compromiso académico, que estudian y tratan trastornos mentales desde diferentes ópticas. La actualidad de los temas y su lectura darán a los estudiosos instrumentos valiosos para su práctica clínica, así como un incremento en su acervo de conocimientos en neurociencias.

Un especial agradecimiento al Dr. Carlos Armando Herrera por su gran colaboración, iniciativa y talento para editar esta obra, así como a todos y cada uno de los autores por su gran contribución y entrega.

*Dr. Enrique Camarena Robles
Presidente de AILANCYP*

Siglarario

ACTH	hormona adrenocorticotropa
ADN	ácido desoxirribonucleico
AD	antidepresivos
ADT	antidepresivos tricíclicos
AEEM	Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos
AILANCYP	Asociación IberoLatinoamericana de Neurociencias y Psiquiatría
ALNS	autolesiones no suicidas
AMI	amígdala
<i>AMPA</i>	receptor ácido- α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico
ANF	anfetaminas
APA	Asociación Psiquiátrica Americana
APOVL	área preóptica ventrolateral
ARNm	ácido ribonucleico mensajero
ATX	atomoxetina
AVT	área ventral tegmental
BDNF	factor neurotrófico derivado del cerebro
BRIDGE-II-MIX	<i>Bipolar Disorders: Improving Diagnosis, Guidance and Education</i>
CAADID	Entrevista Diagnóstica de Conners para Adultos
CAC	circunvolución anterior del cíngulo
CANMAT	<i>Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments</i>
<i>CASPR2</i>	proteína asociada a contactina tipo 2
<i>CBA</i>	<i>cell based assay</i>
CBR1	receptor cannabinoide-1
CC16	uteroglobulina
CGI-S	<i>Clinical Global Impressions Scale</i>
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
CINP	<i>The International College of Neuro-Psychopharmacology</i>
CLO	clonidina
COX-2	ciclooxigenasa-2
CPF	corteza prefrontal

CPFm	corteza prefrontal medial
CPFdl	corteza prefrontal dorsolateral
CRH	corticoliberina
CSAab	anticuerpos contra antígenos de superficie celular
CTQ	<i>Childhood Trauma Questionnaire</i>
DA	dopamina
DAT	transportador de dopamina
DBT	terapia conductual dialéctica
DFT	demencia frontotemporal
DIVA	Entrevista Diagnóstica Estructurada para Adultos
DLB	demencia con cuerpos de Lewy
DMAE	dimetilaminoetanol
DMN	<i>Default-Mode Network</i>
DORA	antagonista dual de orexinas
DPPX	proteína parecida a dipeptidil peptidasa 6
DRT	depresión resistente al tratamiento
DSM-III	manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales versión III
DSM-IV-TR	manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales versión IV texto revisado
DSM-5	manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales versión 5
DV	demencia vascular
EA	enfermedad de Alzheimer
EAI	encefalitis autoinmunitaria
ECP	estimulación cerebral profunda
ELISA	<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EMA	Agencia europea de medicamentos
EMTr	Estimulación magnética transcraneal repetitiva
EMTrTB	Estimulación magnética transcraneal repetitiva <i>Theta-Burst</i>
ENV	estimulación del nervio vago
EP	enfermedad de Parkinson
EPDS	Escala de Depresión Posnatal de Edinburgh
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FDG-PET	<i>fluorodeoxyglucose positron emisión tomography</i>
FLAIR	<i>Fluid-attenuated inversion recovery</i>
FNT	factor de necrosis tumoral
GABA	ácido gamma-amino-butírico
GABA AR	receptor A del ácido gaba amino butírico
GABA BR	receptor B del ácido gaba amino butírico
GAD	descarboxilasa del ácido glutámico
GCS	ganglio cervical superior
GFC	guanfacina
GlyR	receptores de glicina
HDRS	<i>Hamilton Depression Rating</i>

HPA	eje hipotalámico-pituitaria-adrenal
HL	hipotálamo lateral
IMAO	inhibidores de la monoaminoxidasa
<i>INAab</i>	anticuerpos onconeurales
INEGI	Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática
IL-6	interleucina 6
IS	intento suicida
<i>ISBD</i>	<i>International Society of Bipolar Disorders</i>
ISRS	inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina
ISRNS	inhibidores selectivos de recaptura de noradrenalina y serotonina
IQ	coeficiente intelectual
LC	<i>locus coeruleus</i>
LCR	líquido cefalorraquídeo
LDTg	laterodorsal tegmental
LGI1	<i>Leucine-rich glioma inactivated 1</i>
LIN	lóbulo de la ínsula
<i>MADRS</i>	<i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i>
<i>MBSR</i>	Reducción de Estrés basado en Mindfulness
MBT	terapia basada en la mentalización
<i>MCCB</i>	<i>Matrices consensus cognitive battery</i>
<i>mGluR5</i>	receptor metabotrópico de glutamato
<i>MIT</i>	<i>Massachusetts Institute of Technology</i>
<i>MMS</i>	<i>Multimedia Messaging Service</i>
MTF	metilfenidato
NAc	Núcleo <i>accumbens</i>
NCET	núcleo cama de la estría terminal
NDMH	núcleo dorsomedial hipotalámico
NET1	transportador de noradrenalina 1
NGC	núcleos glutamatérgicos gigantocelulares
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NK	<i>Natural killer</i>
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
NPV	núcleo paraventricular
NSQs	núcleos supraquiasmáticos
NTM	núcleo tuberomamilar
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	proteína C reactiva
PDICP	psicoterapia dinámica intensiva a corto plazo
PPTg	pedúnculo pontino tegmental
<i>PUFAs</i>	ácidos grasos polinsaturados omega-3
<i>QUIP-RS</i>	Cuestionario de conductas impulsivas y compulsivas en la enfermedad de Parkinson
<i>RBD</i>	trastorno conductual de sueño MOR

RD	rafé dorsal
RM	resonancia magnética
RMf	resonancia magnética funcional
SACCP	sistema de análisis cognitivo-conductual de la psicoterapia
SAMe	S-adenosil-L-metionina
SARS-COV-2	síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2
SGPAvl	sustancia gris periacueductal ventrolateral
SIMPLE	<i>Self-Monitoring and Psychoeducation In Bipolar Patients</i>
sMOR	sueño de movimientos oculares rápidos
SNC	Sistema nerviosos central
SNP	Sistema nervioso periférico
sNMOR	sueño sin movimientos oculares rápidos
SLD	sublaterodorsal
SOC	síntomas obsesivo-compulsivos
SOE	sistema opioide endógeno
ST	terapia centrada en esquemas
STEP-BD	<i>Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder</i>
SyAab	anticuerpos contra antígenos sinápticos
TAG	trastorno de ansiedad generalizada
TB	trastorno bipolar
TBA	<i>tissue based assay</i>
TB-CR	trastorno bipolar de ciclos rápidos
TCbM	terapia cognitiva basada en <i>mindfulness</i>
TCC	terapia cognitivo-conductual
TCI	trastornos del control de los impulsos
TDC	terapia dialéctica-conductual
TDM	trastorno depresivo mayor
TEC	terapia electroconvulsiva
TEPT	trastorno de estrés postraumático
TI	terapia interpersonal
TLP	trastorno límite de la personalidad
TDAH	trastorno por déficit de la atención con hiperactividad
TDDEA	trastorno de disregulación disruptivo del estado de ánimo
TMC	terapia magnetoconvulsiva
TOC	trastorno obsesivo compulsivo
TOD	trastorno opositor desafiante
TPA	trastorno antisocial
UCI	unidad de cuidados intensivos
VIH	virus de inmunodeficiencia humana
YMRS	<i>Young Mania Rating Scale</i>

Depresión resistente: su abordaje terapéutico

Lauro Augusto Castanedo de Alba, Marlon Edu Saavedra Delgado

INTRODUCCIÓN

El trastorno depresivo mayor (TDM) se ha convertido en una de las patologías más frecuentes en el ámbito de la práctica clínica de cualquier médico, al afectar, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), a unas de 320 millones de personas en todo el mundo.¹ La diversidad etiológica (genética y ambiental), la heterogeneidad sintomática (afectiva, conductual, cognitiva) y su alta carga comórbida, han convertido a la depresión en un verdadero reto terapéutico.² Este fenómeno se suma a la falta de búsqueda de tratamiento por parte de un grupo numeroso de pacientes, así como a intervenciones subóptimas en otros,³ e incluso entre aquellos que acceden a un primer tratamiento adecuado (3% de los que padecen TDM), hasta 30% experimentará remisión sintomática completa, mientras 20% sólo exhibirá respuesta terapéutica y 50% restante no experimentará ningún cambio.³ Este problema ya ha sido abordado por grupos de investigación, y uno de los estudios más representativos hasta la fecha, el *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D)*, generó pautas para conseguir 67% de remisión sintomática; sin embargo, para ello se necesitan al menos cuatro ensayos terapéuticos con antidepresivos en un lapso de 14 meses, a pesar de lo cual, 10 a 20% de los pacientes van a permanecer significativamente sintomáticos por dos años o más.² Finalmente, estas consideraciones no están limitadas al trastorno depresivo unipolar, pues la

proporción de pacientes bipolares sin remisión sintomática sostenida, en fases depresivas, puede llegar hasta 30%.³

El desafío representado por el grupo de pacientes deprimidos que no modifican su curso clínico a pesar de múltiples intervenciones, es el que se ha considerado como “resistente a tratamiento”, y ha suscitado un sinnúmero de publicaciones y propuestas; sin embargo, se considera que no existe un consenso plenamente representativo, haciéndose necesario mantener abiertos los espacios de discusión académica en los que continuemos abordándolo, tal y como veremos en la siguiente revisión, enfocada esencialmente al abordaje por parte del especialista en psiquiatría.

DEFINICIÓN DE DEPRESIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO (DRT)

Si bien no hay una definición operacional que sea universalmente reconocida (hecho que ha dificultado la homogeneidad de las guías), existe un consenso general que acepta que dos ensayos terapéuticos fallidos con antidepresivos, en un paciente diagnosticado con un episodio depresivo mayor (bipolar o unipolar), puede considerarse como una depresión resistente al tratamiento (DRT).^{2,3} Sin embargo, existen diferencias notorias entre los expertos, pues para la gran mayoría, el ensayo terapéutico debería considerarse “adecuado”,² motivando la necesidad de tener en cuenta varios factores:

- Número y tipo de antidepresivos prescritos.
- Tiempo de administración del antidepresivo.
- Dosis del antidepresivo prescrito.
- Cambios en la severidad del episodio depresivo.

En general, la mayoría de las definiciones pueden clasificarse según el número de fracasos en el uso de antidepresivo, reportándose uno o más, dos o más (la clasificación con mayor cantidad y mejor nivel de evidencia disponible) y tres o más en depresión unipolar, así como uno o más, y recientemente, dos o más en depresión bipolar.³ Aunque el lector puede encontrar en la literatura definiciones operativas de varios años de uso como *The Antidepressant Treatment History Form (ATHF)*, *The Thase and Rush Staging Model (TRSM)* y *The European Staging Model*,³ entre las más conocidas y utilizadas en nuestro medio se encuentra la definición del *Massachusetts General Hospital Staging model (MGH-s)*, la cual usa un sistema de puntuación que clasifica la severidad de la resistencia en tres categorías, según el número de antidepresivos usados, desde el primer ensayo (sin importar el tipo de medicamento), con al menos seis semanas de manejo en dosis terapéutica (etapa uno de resistencia), considerando las estrategias de potenciación, combinación (etapa dos de resistencia) y uso de terapia electroconvulsiva (TEC) (etapa tres de resistencia).^{2,3} Finalmente, la definición operativa con el mejor nivel de evidencia en estudios prospectivos es la del *Maudsley Staging Method (MSM)*, cuyo sistema de puntos tiene en cuenta la duración del tratamiento (empezando por debajo de los doce meses), la severidad sintomática, el número de ensayos con medicamentos antidepresivos (empezando de uno a dos), las intervenciones de potenciación y el uso de TEC.^{2,3}

A pesar de las variaciones en las definiciones operacionales, la mayoría de las publicaciones relacionadas con el tema están de acuerdo en los criterios de respuesta (disminución de al menos 50% de severidad en la escala utilizada para su medición) y remisión sintomática (recuperación completa en la escala de severidad utilizada para su medición). A su vez, cuatro semanas es la duración “adecuada” más típicamente usada para cada ensayo terapéutico, con un poco más de diferencias en el consenso de dosis “adecuada”,³ sin

embargo, para los autores de esta revisión se hace lógico pensar que sea al menos la dosis terapéutica mínima para cada medicamento utilizado.

ABORDAJE CLÍNICO

Más allá de los problemas en el acuerdo conceptual de la DRT, la valoración clínica de estos pacientes también representa un reto importante, por lo que han de tenerse en cuenta las siguientes dificultades:²

- *Seudorresistencia*: se trata del paciente que ha recibido tratamiento subóptimo, bien sea a causa de una dosis baja de antidepresivo, poco tiempo de la prescripción del mismo o discontinuación, la cual puede ser por efectos secundarios, problemas de adherencia, e incluso subdosificación sostenida al no progresar el tratamiento (cualquiera que sea el motivo).
- *Comorbilidades*: en muchos escenarios clínicos se hace necesario tener en cuenta si la falta de mejoría del paciente es causada por otro problema médico que no esté siendo tratado, o que empeore los síntomas depresivos, como pueden ser trastornos de ansiedad, uso de sustancias o trastornos de la personalidad.
- *Sesgos de información*: cuando los pacientes han tenido múltiples tratamientos previos, suelen tener problemas para recordar los medicamentos recibidos, su dosificación e incluso la respuesta a cada uno de ellos; es por eso que se recomienda el uso de escalas de forma prospectiva (como la *Hamilton Depression Rating Scale*) y formatos estructurados de historia terapéutica (como la *Antidepressant Treatment History Form*).

El uso de las definiciones operacionales puede ayudar a la predicción de la DRT; empero, no existen muchos estudios de fiabilidad y validez,³ hecho que ha motivado otros intentos como la implementación de modelos matemáticos de cálculo algorítmico, en los que se han conseguido porcentajes de exactitud en la predicción

de poco más de 73%.⁴ A pesar de ello, tampoco hay reproducciones de estos resultados, por lo que no hay una difusión amplia de este tipo de herramientas, siendo ostensible que los estudios que proponen estas metodologías dejan clara la existencia de características muy particulares en este tipo de pacientes, que resultan muy útiles para la predicción y son fácilmente detectables en práctica clínica diaria, pudiendo contar entre ellas con: lapso entre primer y último episodio depresivo, edad del primer tratamiento antidepresivo, respuesta al primer tratamiento antidepresivo, severidad del cuadro depresivo, suicidalidad, número de episodios depresivos, contexto de manejo (ambulatorio, hospitalario), educación, ocupación y comorbilidades (especialmente diabetes, trastorno de pánico y problemas tiroideos).⁴

ABORDAJE TERAPÉUTICO

Las estrategias de tratamiento en la DRT pueden agruparse en tres modalidades: aproximación farmacológica tradicional, estimulación cerebral y tratamientos novedosos.²

Aproximación farmacológica tradicional

Optimización, combinación y cambio de antidepresivo: guías reconocidas como la *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)* y la del *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, dan pauta de progresión en el tratamiento antidepresivo, de manera que en algún punto pueda darse alguna de las estrategias citadas en este apartado.² En general, se considera que una vez que las opciones de primera línea (inhibidores selectivos de recaptura de serotonina [ISRS] / inhibidores selectivos de recaptura de noradrenalina y serotonina [ISRNS]) se han agotado, las opciones de cambio (buscando modificar el mecanismo de acción) suelen ser clases más longevas de antidepresivos, como son los antidepresivos tricíclicos (ADT) o los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (que pueden generar hasta 60% de respuesta); a causa de la poca evidencia de la eficacia de esta medida, así como los frecuentes problemas de tolerancia presentados por una buena

cantidad de estos medicamentos, una intervención más común y mejor respaldada, es la combinación de dos antidepresivos con diferentes mecanismos de acción, siendo la más frecuente (a causa del estudio *STAR*D*) la de venlafaxina con mirtazapina.²

Potenciación: el uso de litio resultó ser muy importante en combinación con ADT, y aunque su nivel de evidencia para potenciar tratamientos de primera línea más actuales (ISRS/ISRNS) no es tan robusta, no se puede pasar por alto que existen revisiones que lo posicionan en un nivel de efectividad comparable al uso de antipsicóticos de segunda generación, hecho que lo sigue posicionando en un alto nivel de recomendación de guías como la de la *American Psychiatric Association (APA)*; no olvidemos a su vez que el litio es uno de los pocos medicamentos que ha demostrado un impacto positivo en el riesgo suicida de los pacientes deprimidos.²

La triyodotironina (T3) es la forma de hormona tiroidea más usada como potenciador del tratamiento antidepresivo, y aunque el *STAR*D* la posiciona sin una superioridad estadísticamente significativa frente al litio, la T3 es mejor tolerada, sin pasar por alto que ambas requieren de monitoreo de laboratorio (niveles séricos de litio, perfil hormonal tiroideo); ha de tenerse en cuenta que algunos meta-análisis mencionan que el número necesario a tratar para observar beneficio se sitúa en 4.3.²

Los antipsicóticos de segunda generación son los que cuentan con la mayor evidencia disponible para la potenciación, incluso con los manejos antidepresivos de primera línea; aquellos aprobados por la *Food and Drug Administration (FDA)* y con los mejores resultados reproducibles, son: quetiapina (dependiente de la dosis, hasta 48% de respuesta), aripiprazol, olanzapina (en combinación específica con fluoxetina, hasta 60% de respuesta) y risperidona.² El mecanismo de acción basado en su interacción con receptores serotoninérgicos, así como la modulación de receptores dopaminérgicos, es lo que explica su eficacia y seguridad; incluso existen propuestas recientes en este rubro, con antipsicóticos atípicos que parecen mejorar aún más el perfil de seguridad, como por es el caso del brexpiprazol.⁵

Psicoterapia: aunque no es un tratamiento farmacológico como tal, la recomendación de combinar un proceso psicoterapéutico con la intervención farmacológica en el TDM suele proponerse a partir de los estados moderados de severidad, por lo que los padecimientos crónicos o de mala respuesta, son una indicación inequívoca de este tipo de manejo. En la DRT, la psicoterapia sirve para detectar e intervenir padecimientos psiquiátricos comórbidos, con un especial énfasis en los trastornos de la personalidad.² Una extensa revisión de la colaboración *Cochrane Library*, que finalmente se publicó en 2018, demostró efectos benéficos en los procesos de mediano y largo plazos (12 a 46 meses), habiendo incluido terapia cognitivo-conductual (TCC), psicoterapia dinámica intensiva a corto plazo (PDICP), terapia interpersonal (TI) y terapia dialéctica-conductual (TDC).⁶ También en 2018, se publicó un meta-análisis que reportó un tamaño del efecto benéfico moderado (general de 0.42 [95% CI 0.29–0.54]) al adicionar la psicoterapia al tratamiento usual, describiendo como las corrientes más estudiadas a la TCC, TI, terapia cognitiva basada en *mindfulness* (TCbM), y el Sistema de análisis cognitivo-conductual de la psicoterapia (SACCP).⁷

Estimulación cerebral (neuroestimulación, neuromodulación)

Terapia electroconvulsiva (TEC): aunque hasta la fecha se desconoce cuál es su mecanismo de acción, la TEC se sigue considerando el mejor tratamiento disponible para la DRT, en especial en aquel escenario en que el paciente ha fallado a dos ensayos farmacológicos con antidepresivos.^{2,8} La TEC reduce las tasas de hospitalización, el riesgo a largo plazo de suicidio y mejora la calidad de vida; sus efectos secundarios más frecuentes son náusea, cefalea, mialgias, lesiones orales menores y alteraciones cognitivas (desorientación, fallos de memoria a corto plazo), los cuales se consideran transitorios (reversibles).⁸ Este perfil de eventos adversos asociado a múltiples representaciones negativas en los medios, así como la necesidad de realizar la intervención bajo anestesia, ha perpetuado el estigma del tratamiento, motivando un bajo uso de este recurso.^{2,8}

Con un esquema de tres sesiones a la semana (para un total que puede variar de 6 a 18) y la inducción de una convulsión tónico-clónica generalizada, controlada, de 30 a 60 segundos de duración [usualmente con estímulo bilateral, aunque se han reproducido desenlaces similares con estímulo unilateral, en el hemisferio no dominante (lo cual puede disminuir el perfil de efectos cognitivos)], se pueden conseguir tasas de respuesta que van hasta 75%, siendo notorio que 50% de los pacientes conseguirá algún nivel de respuesta después de la primera semana de estar recibiendo el tratamiento.^{2,8} Desde 2001, las guías para TEC de la APA han aconsejado que esta terapéutica se utilice en escenarios más tempranos que el de “último recurso”.

Estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr): éste es un método de estimulación cerebral que aún se considera emergente, pues aunque se usa desde 1987 en el campo de la investigación, su efecto antidepresivo no fue descubierto sino hasta 1996.^{8,9} La evidencia que soporta su uso en la DRT reporta mejoría sintomática mayor a 50% (muy por encima de la estimulación placebo), con número necesario a tratar de 10, sin impacto cognitivo a corto o largo plazos (de hecho puede ser lo opuesto), siendo un procedimiento que puede llevarse a cabo de forma ambulatoria.^{8,9} Su uso fue aprobado en 2008 por la FDA, y la técnica consiste en la aplicación de una bobina electromagnética manual sobre la superficie del cuero cabelludo, estimulando la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL) del lado izquierdo, mediante pulsos electromagnéticos repetidos, cuya carga y frecuencia van a depender del aparato que posea el operador, así como del tipo de protocolo técnico establecido (dentro del cual se disponen el número de sesiones y su frecuencia), cuyas variantes se pueden resumir en EMTr convencional, EMTr profunda, estimulación *Theta-Burst* (EMTrTB) y EMT de protocolo acelerado.²

Terapia magnetoconvulsiva (TMC): es una técnica variante de la TEC, en la que el aparato que facilita la descarga que estimula el tejido neuronal utiliza un poderoso imán que focaliza la descarga en la CPF, sin que ésta pase por el cuero cabelludo o el

cráneo, disminuyendo la cantidad de energía necesaria para inducir una convulsión, y con estas características, mitigando el impacto cognitivo del tratamiento.² Se aplica bajo las mismas condiciones de la TEC, sin ser aún una terapéutica aprobada para DRT; sin embargo, algunos estudios realizados en pacientes resistentes al tratamiento sugieren que puede haber una respuesta de hasta 69%, por lo que se le considera promisorio.²

Estimulación cerebral profunda (ECP) y estimulación del nervio vago (ENV): son técnicas de estimulación neuronal que requieren de intervenciones quirúrgicas para la implantación de dispositivos que permitan generar una descarga directa en el sistema nervioso (núcleo *accumbens*, cápsula ventral y cuerpo estriado, así como corteza cingulada subgenual para la ECP, y nervio vago para ENV), con tasas de respuesta muy variables, y porcentajes altos de recaída, por lo que sólo se mantienen como protocolos de investigación en DRT.²

Tratamientos novedosos

Ketamina: tras dilucidarse su efecto antidepresivo en perfusión a dosis bajas, posiblemente mediado por su acción antagonista en el receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA), se ha propuesto como medicamento para el tratamiento de la DRT, aunque muchas guías aún no la consideran una medida protocolaria.² Para 2019, el *American Journal of Psychiatry* publicó los resultados de un ensayo clínico en el que se reporta que una sola infusión de ketamina, a dosis de 0.5 mg/kg durante 40 minutos, generó una disminución media de 10.9 puntos en la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)*, dentro de las primeras 24 horas después de la aplicación, frente 2.8 puntos con el uso de midazolam; adicionalmente, con las perfusiones repetidas (media de tres), 59% de los participantes alcanzaron los criterios de respuesta, aunque sin cambios en la escala mencionada con las perfusiones semanales de mantenimiento.¹⁰ Las revisiones de éste y otros ensayos clínicos similares, han demostrado que la mejoría no parece ser sostenida más allá de una a dos semanas, y se ha puntualizado que los estudios han tenido un número reducido de pacientes,

así como poco tiempo de seguimiento; adicionalmente, la posibilidad de síntomas disociativos transitorios y la necesidad de manejo hospitalario, son hechos que se han considerado como potencialmente adversos.¹¹ La velocidad de respuesta es el aspecto que se ubica como promisorio, en especial en aquellos pacientes con riesgo suicida.¹¹

Esketamina: el S-enantiómero de la Ketamina (con una mayor afinidad por el receptor NMDA), se ha propuesto como una forma más segura y novedosa de adicionar un mecanismo de acción diferente al manejo antidepresivo, mediante su aplicación intranasal, en combinación con tratamiento antidepresivo habitual, siendo aprobado por la FDA para uso restringido en DRT.² La evidencia más reciente propone que los pacientes que reciben entre 42 y 84 mg de esketamina intranasal por un periodo de cuatro semanas, junto con su manejo antidepresivo habitual (duloxetine, escitalopram, sertralina, venlafaxina), obtuvieron una mejor puntuación de la *MADRS* que aquellos que sólo recibieron manejo antidepresivo habitual en un lapso mucho menor (dos días). Los efectos secundarios más frecuentes fueron disociación, náusea, vértigo, disgeusia y mareo.¹² A pesar de estos resultados, algunos expertos han expresado varias preocupaciones con respecto a la aprobación y uso de este medicamento, entre las que podemos citar: definiciones laxas de DRT, la existencia de ensayos insatisfactorios no publicados, la posible aceptación de diferencias mínimas con placebo como significativas, problemas en la aleatorización de los estudios, requerimientos inconsistentes para su aprobación, la existencia de metaanálisis comparativos no concluyentes y dudas respecto a la velocidad de respuesta, por lo que se propone robustecer la evidencia de su eficacia.¹³

Psilocibina: es el componente psicodélico de los hongos alucinógenos, cuyo mecanismo de acción es el agonismo parcial del receptor de serotonina.² Su eficacia en la DRT ha sido propuesta a partir de algunos ensayos abiertos en los que la administración inicial de 10 mg, con una dosis posterior (una semana después) de 25 mg, han resultado en disminuciones significativas de puntajes de escalas depresivas, hecho que se

mantiene tres meses después, sin el reporte de algún evento adverso o inesperado.¹⁴ Así mismo, estudios de resonancia magnética funcional (RMf) han revelado respuesta en la totalidad de los pacientes una semana después de la administración del medicamento, la cual se mantiene en 47% de éstos a las cinco semanas, siendo notoria la disminución del flujo sanguíneo cerebral en la corteza temporal (incluida la amígdala), así como un incremento en la conectividad de la *Default-Mode Network (DMN)*.¹⁵ El uso de psicodélicos en psiquiatría se mantiene en investigación.

Antiinflamatorios: el rol de la cascada inflamatoria en la DRT ha sido demostrado a través de las elevaciones de proteína C reactiva (PCR) y citoquinas que presentan un grupo concreto de pacientes; esto ha llevado al uso de inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2) y antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT) (por ejemplo, el infliximab), como alternativas de potenciación en pacientes con DRT y marcadores inflamatorios elevados, observándose una respuesta clínica favorable que se acompaña de la disminución de los marcadores inflamatorios, lo que sugiere que este tipo de intervención sería útil solo en escenarios específicos.² El neuroesteroide brexanolona (una forma intravenosa de alopregnanolona), ha demostrado su efectividad en el tratamiento de la depresión posparto, e incluso ya se encuentra aprobada por la FDA para su uso.² A pesar de lo descrito, aún se necesita de mayor evidencia del papel de los antiinflamatorios en el manejo de la DRT.

Compuestos novedosos y tratamientos de acción rápida: dada la necesidad existente de encontrar nuevos blancos terapéuticos para el tratamiento del TDM, éstos también serán de interés para intervenir la DRT. La investigación actual se ha centrado en la modulación de receptores opioides, colinérgicos y de ácido gamma-amino-butírico (GABA).² La buprenorfina, a través de una modulación opioide con agonismo parcial de receptores Mu y antagonismo de receptores Delta y Kappa, ha sido propuesto como un medicamento que, suministrado en dosis bajas (solo o en combinación

con antagonistas opioides), mejora síntomas depresivos (incluso en DRT), así como ideación suicida y autolecciones no suicidas.¹ Del mismo modo, se reporta que la administración intravenosa inicial de escopolamina (medicamento antimuscarínico) en algunas muestras de pacientes diagnosticados con TDM, reduce en pocos días y de forma significativa, síntomas depresivos y ansiosos cuando se compara con placebo, hecho que ayuda a sustentar la evidencia existente de un estado hipercolinérgico en esta patología.² Finalmente, el modulador alostérico positivo de GABA cuyo nombre experimental corresponde a SAGE-217, ha demostrado respuesta antidepressiva de hasta 79% en sujetos de investigación, explicado posiblemente por la modulación indirecta de los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico.² Todas estas propuestas aún necesitan de más estudios para robustecer su evidencia.

Como hemos visto, el abordaje general de la DRT es complejo; desde las dificultades en el consenso de su definición, pasando por los desafíos de la evaluación clínica e intervención ampliada. Sin embargo, existen definiciones operacionales probadas que no sólo dan una pauta para el diagnóstico y evaluación claros del paciente, sino que también ofrecen la posibilidad de protocolizar las intervenciones a través de guías específicas (hemos citado aquí los ejemplos de *CANMAT*, *APA* y *NICE*). A pesar lo frustrante que puede resultar para el clínico la falta de mejoría en un paciente deprimido, es notorio que actualmente se cuenta con arsenal terapéutico que puede considerarse numeroso y variado, pues no está circunscrito sólo a las intervenciones farmacológicas, por lo que el mejor juicio médico, así como la inclusión del enfermo (considerando a su red de apoyo) en las decisiones de manejo, pueden permitir una pauta que optimice las posibilidades de bienestar, contando adicionalmente con que la investigación mantiene un papel activo en la búsqueda de soluciones, sin dejar de lado que algunas de estas aún requieren de una evidencia mayor para ser consideradas como uno de los escalones a ser trasegados en el proceso curativo y de rehabilitación de quien padece DRT.

PUNTOS CLAVE

- a) Dos ensayos terapéuticos fallidos con antidepresivos, en un paciente diagnosticado con un episodio depresivo mayor (bipolar o unipolar), puede considerarse como una depresión resistente al tratamiento (DRT).
- b) Para calificar a un ensayo terapéutico adecuado en la DRT deberá tomarse en cuenta: número y tipo de antidepresivos prescritos, tiempo de administración del antidepresivo, dosis del antidepresivo prescrito y cambios en la severidad del episodio depresivo.
- c) Las estrategias de tratamiento en la DRT pueden agruparse en tres modalidades: aproximación farmacológica tradicional, estimulación cerebral y tratamientos novedosos.
- d) Los antipsicóticos de segunda generación son los que cuentan con la mayor evidencia disponible para la potenciación, incluso con los manejos antidepresivos de primera línea: quetiapina (dependiente de la dosis, hasta 48% de respuesta), aripiprazol, olanzapina (en combinación específica con fluoxetina, hasta 60% de respuesta y risperidona.²
- e) La TEC se sigue considerando el mejor tratamiento disponible para la DRT, en especial en aquel escenario en que el paciente ha fallado a dos ensayos farmacológicos con antidepresivos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Serafini, G., Adavastro, G., Canepa, G., De Berardis, D., Valchera, A., Pompili, M., Nasrallah, H., & Amore, M. (2018). The efficacy of buprenorphine in major depression, treatment-resistant depression and suicidal behavior: A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(8). <https://doi.org/10.3390/ijms19082410>
2. Voineskos, D., Daskalakis, Z. J., & Blumberger, D. M. (2020). Management of treatment-resistant depression: Challenges and strategies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 16, 221–234. <https://doi.org/10.2147/NDT.S198774>
3. Gaynes, B. N., Lux, L., Gartlehner, G., Asher, G., Forman-Hoffman, V., Green, J., Boland, E., Weber, R. P., Randolph, C., Bann, C., Coker-Schwimmer, E., Viswanathan, M., & Lohr, K. N. (2020). Defining treatment-resistant depression. *Depression and Anxiety*, 37(2), 134–145. <https://doi.org/10.1002/da.22968>
4. Kautzky, A., Baldinger-Melich, P., Kranz, G. S., Vanicek, T., Souery, D., Montgomery, S., Mendlewicz, J., Zohar, J., Serretti, A., Lanzenberger, R., & Kasper, S. (2017). A new prediction model for evaluating treatment-resistant depression. In *Journal of Clinical Psychiatry* (Vol. 78, Issue 2, pp. 215–222). <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10381>
5. Cha, D. S., Luo, X., Ahmed, J., Becirovic, L., Cha, R. H., & McIntyre, R. S. (2019). Brexpiprazole as an augmentation agent to antidepressants in treatment resistant major depressive disorder. In *Expert Review of Neurotherapeutics* (Vol. 19, Issue 9, pp. 777–783). <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1653759>
6. Ijaz S, Davies P, Williams CJ, Kessler D, Lewis G, W. N. (2018). Psychological therapies for treatment-resistant depression in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(5, Art. No.: CD010558.). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010558.pub2>.
7. Bronswijk, S. Van, Moopen, N., Beijers, L.,

- Ruhe, H. G., & Peeters, F. (2018). *Effectiveness of psychotherapy for treatment-resistant depression : a meta-analysis and meta-regression.*
8. Fitzgibbon, K. P., Plett, D., Chan, B. C. F., Hancock-Howard, R., Coyte, P. C., & Blumberger, D. M. (2020). Cost–Utility Analysis of Electroconvulsive Therapy and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression in Ontario. *Canadian Journal of Psychiatry, 65*(3), 164–173. <https://doi.org/10.1177/0706743719890167>
 9. Phillips, J. L., Norris, S., Talbot, J., Birmingham, M., Hatchard, T., Ortiz, A., Owoeye, O., Batten, L. A., & Blier, P. (2019). Single, repeated, and maintenance ketamine infusions for treatment-resistant depression: A randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry, 176*(5), 401–409. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18070834>
 10. Ontario, H. Q. (2016). Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ontario Health Technology Assessment Series, 16*(5), 1–66. <http://www.hqontario.ca/evidence/publications-and-ohtac-recommendations/ontario-healthtechnology-%0Aassessment-series/sys-rev-rtms>.
 11. Bratsos, S., & Saleh, S. N. (2019). Clinical Efficacy of Ketamine for Treatment-resistant Depression. *Cureus, 11*(7). <https://doi.org/10.7759/cureus.5189>
 12. Popova, V., Daly, E. J., Trivedi, M., Cooper, K., Lane, R., Lim, P., Mazzucco, C., Hough, D., Thase, M. E., Shelton, R. C., Molero, P., Vieta, E., Bajbouj, M., Manji, H., Drevets, W. C., & Singh, J. B. (2019). Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: A randomized double-blind active-controlled study. *American Journal of Psychiatry, 176*(6), 428–438. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19020172>
 13. Turner, E. H. (2019). Esketamine for treatment-resistant depression: seven concerns about efficacy and FDA approval. *The Lancet Psychiatry, 6*(12), 977–979. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30394-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30394-3)
 14. Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2017). Potential Therapeutic Effects of Psilocybin. *Neurotherapeutics, 14*(3), 734–740. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0542-y>
 15. Carhart-Harris, R. L., Roseman, L., Bolstridge, M., Demetriou, L., Pannekoek, J. N., Wall, M. B., Tanner, M., Kaelen, M., McGonigle, J., Murphy, K., Leech, R., Curran, H. V., & Nutt, D. J. (2017). Psilocybin for treatment-resistant depression: FMRI-measured brain mechanisms. *Scientific Reports, 7*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13282-7>

Depresión perinatal

Alejandro Irvin Soto Briseño

Introducción

El embarazo representa una serie de cambios fisiológicos y psicodinámicos complejos, se preconiza que se trata de una experiencia extraordinaria para todas las mujeres, sin embargo, en contexto de diversos factores puede presentarse un episodio depresivo. Existen tres grandes áreas de estudio en la depresión posparto; la primera se centra en las consecuencias maternas de la depresión, incluyendo la salud física, desempeño laboral, conductas de riesgo y relaciones interpersonales; la segunda se enfoca en las repercusiones antropométricas, patrón de sueño, desarrollo motor y cognitivo, lenguaje y comorbilidades del producto; la tercera involucra la interacción del binomio, el tipo de vinculación, lactancia y rol materno. La manera en que una mujer vive el curso del embarazo está en relación a su salud prenatal personal tanto física como mental, su estilo de vida, edad, redes de apoyo familiares y sociales, recursos económicos, escolaridad, creencias religiosas, estado civil entre otros factores los cuales convierten a cada embarazo en una experiencia individual, única e irrepetible.

Panorama general de la depresión posparto y salud materna

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la depresión como un trastorno mental frecuente que

afecta a 350 millones de personas alrededor del mundo y es dos veces más prevalente en las mujeres en edad adulta, entre 18 y 44 años de edad, lo cual coincide con el periodo de fertilidad, convirtiéndose en una de las principales causas de discapacidad pues a pesar de los diversos programas de salud aún no es diagnosticada y tratada oportunamente.¹ La salud mental durante el embarazo es un aspecto que preocupa a los profesionales de la salud y al núcleo familiar. La depresión posparto es un problema de salud pública con una prevalencia entre 10 y 30% de todos los embarazos normo evolutivos, siendo más frecuente en grupos vulnerables y embarazos de alto riesgo que cursan con complicaciones.

La Guía de Práctica Clínica para Prevención, Diagnóstico y Manejo de la Depresión Prenatal y Posparto en el primer y segundo niveles de atención. Evidencias y recomendaciones (incluida dentro del catálogo maestro de Guías de práctica clínica) SS-666-1 señala que es especialmente importante el diagnóstico oportuno, durante el embarazo, de cualquier comorbilidad, pues si no se trata de forma eficaz puede ocasionar un efecto prolongado y deletéreo afectando el desarrollo psicológico, social y familiar.

La morbilidad de la depresión clínica frecuentemente se prolonga debido a una normalización de los síntomas depresivos particularmente porque para muchas mujeres el reconocer otros sentimientos diferentes a la dicha y felicidad tras el nacimiento de su bebé puede ser devastador y vergonzoso. Si las madres

tienen pensamientos de hacerse daño a sí mismas o a su bebe a menudo tienen miedo de conversarlo con su obstetra, médico familiar, pediatra, matrona, enfermera de salud infantil o profesional de la salud por temor a ser etiquetadas como “locas” o a que puedan perderlos por no ser aptas para su cuidado. Por lo tanto, muchas mujeres no comentarán sus preocupaciones o no las identificarán como un problema, a menos que los médicos realicen preguntas específicas o utilicen una herramienta de evaluación. La depresión perinatal es también un factor causal significativo en la mortalidad materna. Por ejemplo, se ha encontrado que el suicidio, aunque poco frecuente, sigue siendo una de las principales causas de muerte materna. En la mayoría de las mujeres que mueren por suicidio se ha encontrado presente un trastorno del estado del ánimo grave.²

Criterios diagnósticos

Los criterios para elaborar el diagnóstico depresión posparto de acuerdo al *Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales* en su quinta edición (DSM-5) establece lo siguiente:³

a. Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio de funcionamiento previo; al menos uno de los siguientes síntomas es: (1) estado de ánimo depresivo o (2) pérdida de interés o de placer. Nota: no incluir síntomas que se pueden atribuir claramente a otra afección médica.

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas.
2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación).
3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o

aumento de peso o disminución del apetito casi todos los días.

4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
 5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días.
 6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.
 7. Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo).
 8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse o para tomar decisiones, casi todos los días (a partir de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas).
 9. Pensamientos de muerte recurrentes (no solo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.
- b. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.
- c. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.
- d. El episodio de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.
- e. Nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaníaco.

Los criterios diagnósticos no difieren de cualquier otro episodio depresivo, sin embargo, constituye un especificador del mismo relacionando la temporalidad con el periodo perinatal, esto significa que involucra cualquier episodio depresivo mayor que inicia durante el embarazo o en las primeras cuatro semanas posparto.

Los estudios clínicos y epidemiológicos consideran el periodo perinatal a partir de la gestación hasta el primer año posterior a la resolución del embarazo.³

Los episodios del estado de ánimo depresivos o maníacos en el posparto con características psicóticas tienen una prevalencia entre 1 de cada 500 y 1 de cada 1,000 partos respectivamente y suelen ser más frecuentes en primíparas. El riesgo de episodios posparto con características psicóticas es especialmente mayor en mujeres con episodios del estado de ánimo posparto anteriores, pero también es elevado en pacientes con antecedentes de un trastorno depresivo o bipolar (en especial el trastorno bipolar I) y en mujeres con antecedentes familiares de enfermedad mental especialmente depresión perinatal.⁴

Los episodios del estado de ánimo que se inician en el periparto pueden presentar o no características psicóticas. La presencia de síntomas psicóticos como alucinaciones o ideas delirantes indican mayor severidad del cuadro afectivo depresivo. El infanticidio se presenta en la mayoría de las veces en contexto de episodios psicóticos posparto, por lo cual es sumamente importante realizar el diagnóstico oportuno e iniciar tratamiento específico individualizado.⁴

Cuando una mujer ha tenido un episodio posparto con características psicóticas, el riesgo de recurrencia con cada parto posterior es de 30 a 50%. El período posparto es excepcional en cuanto al grado de alteraciones neuroendocrinas, ajustes psicosociales, laborales y en la dinámica de pareja que motivan un aumento del estrés, ansiedad y depresión en algunas mujeres; es importante considerar el posible impacto de la lactancia materna en el plan de tratamiento y las implicaciones a largo plazo de una historia de trastorno del estado de ánimo posparto en la planificación familiar posterior.⁴

Fisiopatología de la depresión perinatal

La fisiopatología de la depresión perinatal, al igual que otros trastornos mentales, es resultado de la compleja interacción de factores biológicos, psicológicos y sociales con el matiz de la influencia genética individual y epigenética ambiental. Existe mucho por investigar,

sin embargo, se ha dilucidado la importancia de los cambios en el metabolismo, los niveles de estrés, los cambios hormonales y la relación mental con el feto a través de la vinculación.

Se han realizado estudios epidemiológicos genéticos y estudios de ligamiento que han demostrado el papel fundamental de factores genéticos; estos demuestran la heredabilidad de la depresión posparto en comparación con la depresión fuera del periodo perinatal y su relación con otros trastornos mentales, por ejemplo, el trastorno bipolar.⁴

Estresores psicológicos y eventos adversos tempranos en la vida tienen un efecto negativo debido a cambios en la expresión de genes de forma epigenética por la metilación de DNA en dos genes principales (HP1BP3 y TTC9B) con cambios significativos en los síntomas depresivos dependiendo en relación al inicio y continuación de los síntomas depresivos durante la etapa perinatal.^{5,6}

Los cambios en el patrón de sueño durante la etapa perinatal contribuyen con las alteraciones en los ciclos circadianos lo cual favorece la instauración de los síntomas depresivos. Estos cambios consisten en menor percepción cualitativa de la calidad del sueño durante la gestación, así como disminución del tiempo de sueño nocturno, incremento de las siestas diurnas y cambios en el horario sueño-vigilia durante el posparto.⁷

Se ha encontrado en estudios cambios en la amplitud en los picos de elevación de melatonina en mujeres durante el posparto en comparación con las no embarazadas y en mujeres con depresión perinatal han evidenciado cambios en las fases de ciclo circadiano significativos.⁸

La relación de los cambios en las hormonas con elevación importante de los niveles de esteroides gonadales (progesterona y estrógenos) durante el embarazo y su abrupto descenso posterior al alumbramiento a niveles pregestacionales y el inicio de los síntomas depresivos y ansiosos en 80% de las mujeres con depresión posparto en comparación con mujeres sin historial personal de depresión lo cual sugiere una respuesta anormal a las fluctuaciones hormonales fisiológicas durante este periodo.⁹

El esteroide alopregnenolona, metabolito de la testosterona, es un modulador alostérico positivo sináptico y extrasináptico del receptor del ácido γ -aminobutírico tipo A, el cual alcanza altas concentraciones durante el tercer trimestre con un descenso brusco al final de la gestación y su administración a través del medicamento brexanolona de forma intravenosa disminuye significativamente las síntomas ansiosos y depresivos, siendo recientemente aprobado como tratamiento específico para la depresión perinatal en Estados Unidos por la *Food and Drug Administration* (FDA).¹⁰

Polimorfismos en el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF Val66Met) en la función hipocampal, modulado selectivamente por estradiol, demuestra la importancia de los efectos de los esteroides sexuales con el procesamiento emocional, cognición, motivación y vigilia.¹¹

La oxitocina, una hormona neuroactiva, se ha relacionado con el inicio del trabajo de parto, lactación, comportamiento materno y vinculación, en relación con la depresión perinatal se ha demostrado una asociación inversamente proporcional con la severidad de los síntomas depresivos, sin embargo, aún existe mucho por investigar, pues la relación es compleja.¹²

Polimorfismos en el receptor de oxitocina (OXTR rs53576) específicamente en el genotipo AA se ha relacionado con los síntomas depresivos perinatales, cambios en la vinculación materno-infantil, problemas de conducta en los productos y alteraciones en el comportamiento social; diversos estudios en otros países han mostrado que esta variación representa una condición de vulnerabilidad, guardando estrecha relación con los niveles de estrés ambientales y sociales.¹³

De forma fisiológica durante el embarazo existen mayores niveles de corticoliberina (CRH) a través de la placenta con abrupto descenso en el posparto e incremento de esteroides gonadales lo cual contribuye con la hipertrofia de la pituitaria y glándulas adrenales con subsecuente elevación en los niveles de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y cortisol, por ello el periodo del perinatal representa un reto para el eje hipotalámico-pituitaria-adrenal (HPA), se ha demostrado que estas fluctuaciones de CRH puede favorecer la desregulación del HPA contribuyendo a la instauración de sintoma-

logía ansiosa y depresiva en mujeres con factores de riesgo durante el posparto, encontrando mayores niveles plasmáticos y en cabello de cortisol.^{14,15}

La transición del periodo gestacional al posparto inmediato conlleva una respuesta inmunológica acelerada mediada por factores proinflamatorios y antiinflamatorios, importante por la estrecha relación del sistema inmune con el HPA. En diversos estudios, moléculas como interleucina 6 (IL-6) y leptina se han encontrado aumentados en contraparte con niveles disminuidos de ácidos grasos polinsaturados omega-3 (PUFAs) y uteroglobulina (CC16) en mujeres con depresión posparto en comparación con mujeres sin depresión posparto.^{16,17,18,19}

Factores de riesgo biopsicosociales

Los estresores psicológicos y sociales contribuyen con el desarrollo de trastornos mentales durante la etapa perinatal; particularmente los eventos adversos en etapas tempranas de la vida, como historial de violencia o negligencia, tienen mayor prevalencia en mujeres con depresión perinatal en comparación con mujeres que desarrollan trastorno depresivo en cualquier otro periodo de su vida.²⁰

Las redes de apoyo familiares y sociales son vitales para mitigar o favorecer los efectos adversos de la depresión perinatal en el binomio. Una relación adversa entre la madre y su hijo puede conducir a un cambio en la vinculación materno infantil, lo cual puede instaurar o perpetuar al mismo tiempo los síntomas depresivos.^{21,22}

Es importante señalar que los factores estresantes en la vida de las mujeres durante la etapa perinatal varían entre países en vías de desarrollo y los desarrollados, siendo más prevalente en los primeros violencia intrafamiliar, abuso físico y sexual, eventos adversos en etapas tempranas de la vida, pobreza, abuso de sustancias psicoactivas, multiparidad, embarazos no planeados y otras comorbilidades médicas, sumando a la dificultad para el acceso a los servicios de salud.²³

La comorbilidad médica, destacando la obesidad, diabetes gestacional y preeclampsia, guarda estrecha relación con el desarrollo de la depresión perinatal,

siendo estudiado en diversos artículos que han demostrado resultados significativos.²⁴

Efectos en el binomio de la depresión perinatal

Por sí mismo el periodo perinatal implica una serie de cambios en la vida cotidiana de cualquier mujer. En algunos casos, principalmente cuando no existe una red de apoyo o existen mecanismos de afrontamiento endebles, puede tornarse como un periodo de incertidumbre, culpa, tristeza, irritabilidad, angustia, desesperanza e incluso presentar ideación suicida.²⁵

Se ha demostrado que existe una relación significativa entre la severidad de los síntomas depresivos y menor control del enojo, menores niveles de emociones positivas y de rangos de respuesta ante estímulos adversos lo cual repercute directamente en la vinculación con el producto.²⁶

La depresión perinatal constituye un factor de riesgo subsecuente para desarrollar enfermedad mental, se han encontrado mayor prevalencia de trastornos de ansiedad y episodios depresivos posteriores más prolongados en estudios de seguimiento hasta por tres años.²⁶

Algunos estudios enfocados en la salud general de los hijos de madres con depresión perinatal han encontrado una relación significativa entre la severidad de los síntomas depresivos y una mayor prevalencia de enfermedades en el niño, como mayor número de episodios diarreicos, cólicos, enfermedades febriles y reacciones adversas a la aplicación de vacunas, destacando además menores condiciones de salud general y aumento en la mortalidad a partir de los 12 meses de vida.²⁷

Se han identificado repercusiones en la interacción madre-hijo, diversos estudios han encontrado que mujeres con depresión perinatal presentan mayores dificultades para proporcionar cuidado infantil básico, establecer un adecuado vínculo materno infantil, conductas disciplinarias más severas además de menor percepción de competencia materna lo cual dificulta el establecimiento de una buena relación en el binomio.²⁹

Cuestionario de Edimburgo sobre Depresión Posnatal

La herramienta más empleada a nivel internacional en el tamizaje de la depresión perinatal es la Escala de Depresión Posnatal de Edimburgo (EPDS), consta de 10 ítems, diseñada para excluir los síntomas depresivos que tienen características normales durante el periodo perinatal, existen diversos puntos de cohorte, ajustados a las características poblacionales, siendo utilizado diversos puntajes de acuerdo a las características sociodemográficas de la población, habitualmente el punto de corte oscila entre 11 y 13 puntos.³⁰

Ha sido traducida a diversos idiomas, incluyendo el español, de igual forma ha sido validada previamente en la población mexicana, debido a ser fácilmente aplicada y comprendida. Además, tiene preguntas sobre ideación suicida, lo cual puede evaluar de forma rápida el riesgo individual y puede predecir intentos suicidas, el puntaje empleado en la población mexicana suele ser 11 puntos.³¹

Es de suma importancia señalar que esta escala tiene otras propiedades positivas, puntuaciones elevadas en EPDS puede asociarse a diversas enfermedades mentales severas. Mujeres con falsos positivos para depresión perinatal pueden ser identificadas y diagnosticadas con alguna otra enfermedad mental tratable.³²

Manejo multidisciplinario para el tratamiento de la depresión perinatal

Es importante considerar que el tratamiento de la depresión perinatal inicia con un diagnóstico oportuno en los primeros niveles de atención médica, el médico familiar debe lograr identificar factores de riesgo y realizar un tamizaje inicial para la detección de mujeres con síntomas depresivos, deben involucrarse en el seguimiento del embarazo diversas especialidades del área de la salud como el servicio de ginecología y obstetricia, perinatología y pediatría de forma inicial, el servicio de psiquiatría debe realizar una valoración integral y establecer conforme a las características individuales de

Cuadro 2-1. Tratamiento de un episodio depresivo durante el embarazo.

Recomendación	Tratamiento	Nivel de evidencia
Primera línea	<ul style="list-style-type: none"> • TCC (individual o grupal) • TI (individual o grupal) 	Nivel 1
Segunda línea	<ul style="list-style-type: none"> • Citalopram, escitalopram, sertralina 	Nivel 3
Tercera línea	<ul style="list-style-type: none"> • Bupropión, desvenlafaxina, duloxetina, fluoxetina, mirtazapina, venlafaxina 	Nivel 3
	<ul style="list-style-type: none"> • TEC (episodios severos, con síntomas psicóticos o resistentes a tratamiento) 	Nivel 3
	<ul style="list-style-type: none"> • ISRS + TCC o TI 	Nivel 4

TCC: Terapia cognitivo conductual, TI: Terapia interpersonal, TEC: Terapia electroconvulsiva, ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.

la paciente las intervenciones y tratamiento adecuado de este padecimiento considerando la severidad del episodio depresivo.

El tratamiento psicoterapéutico de los episodios depresivos perinatales leves o moderados, ha demostrado resultados favorables, con resultado significativo en el control de los síntomas depresivos manteniendo un seguimiento estrecho por parte del equipo médico en conjunto con apoyo psicosocial y terapia interpersonal, por lo cual constituye la primera línea de tratamiento especialmente cuando existe lactancia materna.³³

El tratamiento con medicamentos requiere especial atención. Se debe realizar una valoración de los beneficios y riesgos de forma individual, considerando estos puntos, se han realizado diversos estudios los cuales han demostrado que el uso prenatal de antidepresivos inhibidores de la recaptura de serotonina (ISRS) disminuyen la sintomatología depresiva de tipo especialmente cuando es severa reduciendo hasta 10 puntos en las escalas de severidad del episodio depresivo.³⁴

Presentamos en el cuadro 2-1 las recomendaciones de tratamiento de los episodios depresivos leves o moderados durante el embarazo, en caso de episodios severos las recomendaciones farmacológicas se tornan de primera elección y los tratamientos psicoterapéuticos no se recomiendan como monoterapia, de acuerdo con guías de práctica clínica internacionales.³⁵

Durante el periodo de lactancia el tratamiento de los episodios depresivos leves o moderados son de acuerdo con las recomendaciones de guías internacionales y de igual forma en episodios severos las recomendaciones farmacológicas se tornan de primera elección y los tratamientos psicoterapéuticos no se recomiendan como monoterapia (cuadro 2-2).³⁵

Se han estudiado los efectos concretos en el desarrollo del producto con dificultad, pues es difícil separar los resultados negativos directos al nacimiento por el uso de ISRS en el periodo prenatal de los efectos atribuibles a la depresión severa mediado por la relación del estrés con la programación fetal.³⁶

Cuadro 2-2. Tratamiento de un episodio depresivo durante el periodo de lactancia.

Recomendación	Tratamiento	Nivel de evidencia
Primera línea	<ul style="list-style-type: none"> • TCC (individual o grupal) • TI (individual o grupal) 	Nivel 1
Segunda línea	<ul style="list-style-type: none"> • Citalopram, escitalopram, sertralina 	Nivel 2
Tercera línea	<ul style="list-style-type: none"> • Bupropión, desvenlafaxina, duloxetina, fluoxetina, mirtazapina, venlafaxina 	Nivel 3
	<ul style="list-style-type: none"> • TEC (episodios severos, con síntomas psicóticos o resistentes a tratamiento) 	Nivel 3
	<ul style="list-style-type: none"> • ISRS + TCC o TI 	Nivel 4

TCC: Terapia cognitivo conductual, TI: Terapia interpersonal, TEC: Terapia electroconvulsiva, ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.

Puntos clave

1. Aunque no existe un consenso general sobre su definición, se acepta que dos fracasos terapéuticos con el uso de antidepresivos en un episodio depresivo mayor, puede considerarse como depresión resistente al tratamiento (DRT).
2. El abordaje clínico para la detección de comorbilidades, diagnóstico diferencial y evaluación del tratamiento previo, es vital para escalar las intervenciones.
3. Entre las guías clínicas más utilizadas a nivel mundial, se sigue aceptando que la terapia electroconvulsiva (TEC) es el mejor tratamiento disponible para DRT.
4. Los tratamientos con ketamina y esketamina se consideran promisorios, especialmente por la novedad del mecanismo de acción, así como la respuesta clínica; sin embargo, hace falta robustecer su evidencia.
5. Más allá de las terapias neuromoduladoras y el acompañamiento psicoterapéutico, la investigación se sigue enfocando en mecanismo de acción novedosos, resaltando receptores opioides, colinérgicos y GABAérgicos.

Referencias bibliográficas

1. Guía de Práctica Clínica: Prevención, diagnóstico y manejo de la depresión prenatal y posparto en el primero y segundo niveles de atención. México: Secretaría de Salud (2014).
2. Guintivano, J., Manuck, T., Meltzer-Brody, S. Predictors of Postpartum Depression: A comprehensive review of the last decade of evidence. *Clin Obstet Gynecol*, 61(3) 591-603 (2018)
3. Asociación Americana de Psiquiatría, *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5^a)*, 5^a Ed. Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría, 286-289 (2014).
4. Meltzer-Brody S. et al. Postpartum psychiatric disorders. *Nature Reviews*, 4,1-18 (2018).
5. Osborne, L. et al. Replication of epigenetic postpartum depression biomarkers and variation with hormone levels. *Neuropsychopharmacology* 41, 1648-1658. (2016).
6. Guintivano, J., Arad, M., et al. Antenatal prediction of postpartum depression with blood DNA methylation biomarkers. *Mol. Psychiatry* 19, 560-567 (2014).
7. Marques, M., et al. Is insomnia in late pregnancy a risk factor for postpartum depression/depressive symptomatology? *Psychiatry Res.* 186, 272-280 (2011).
8. Parry, B. et al. Plasma melatonin circadian rhythm disturbances during pregnancy and postpartum in depressed women and women with personal or family histories of depression. *Am J Psychiatry* 165, 1551-1558 (2008).
9. Bloch, M. et al. Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. *Am J Psychiatry* 157, 924-930 (2000).
10. Kanes, S. et al. Brexanolona (SAGE-547 injection) in post-partum depression: a randomized controlled trial. *Lancet* 390, 480-489 (2017).
11. Wei, S. et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met genotype and ovarian steroids interactively modulate working memory-related hippocampal function in women: a multimodal neuroimaging study. *Mol Psychiatry* 23(4): 1066-1075 (2018).
12. Cox, E. et al. Oxytocin and HPA stress axis reactivity in postpartum women. *Psychoneuroendocrinology* 55, 164-172 (2015).

13. Choi, D. et al. Interaction effect of oxytocin receptor (OXTR) rs53576 genotype and maternal postpartum depression on child behavioural problems. *Nature Sci Rep* 9(1):7685. doi: 10.1038/s41598-019-44175-6. (2019).
14. Ferguson, E. et al. HPA reactivity to pharmacologic and psychological stressors in euthymic women with histories of postpartum major depression. *Arch Womens Ment. Health* 20, 411-420 (2017).
15. Caparros, R., et al. Hair cortisol levels, psychological stress and psychopathological symptoms as predictors of postpartum depression. *Plos One* 12(8):e0182817. doi: 10.1371/journal.pone.0182817 (2017).
16. Osborne, L. et al. Perinatal depression- the fourth inflammatory morbidity of pregnancy?: Theory and literature reviews. *Psychoneuroendocrinology* 38, 1929- 1952 (2013).
17. Skalkidou, A. et al. Risk of postpartum depression in association with serum leptin and interleukin-6 levels at delivery: a nested case-control study with the UPPSAT cohort. *Psychoneuroendocrinology* 34, 1329-1337 (2009).
18. Maes, M. et al. Effects of pregnancy and delivery on serum concentration of Clara Cell Protein (CC16), and endogenous anticytokine: lower serum CC16 is related to postpartum depression. *Psychiatry Res.* 87 117-127 (1999).
19. Corwin, E. et al. Bidirectional psychoneuroimmune interactions in the early postpartum period influence risk of postpartum depression. *Brain Behav. Immun.* 49, 86-93 (2015).
20. Guintivano, J. et al. Adverse life events, psychiatric history, and biological predictors of postpartum depression in an ethnically diverse sample of postpartum women. *Psychol Med.* 48(7): 1190-1200 (2018).
21. Munk, O. et al. Perinatal psychiatric episodes: a population-based study on treatment incidence and prevalence. *Transl Psychiatry.* 6(10):e919. doi: 10.1038/tp.2016.190. (2016).
22. Prakash, R., Chowdhury, R., Salehi, A., Sarkar, K., et al. Postpartum depression in India: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ,* 95: 706-717B (2017).
23. Norhayati, M. et al. Magnitude and risk factors for postpartum symptoms: a literature review. *J Affect Disord.* 175, 34-52 (2015).
24. Howard, L. et al. Non-psychotic mental disorders in the perinatal period. *Lancet* 384, 1775-1788 (2014).
25. Da Costa, D. et al. Health-related quality of life in postpartum depressed women. *Arch Womens Men Health* 35(1): 87-97 (2006).
26. McNamara, J., Townsend, M., Herbert, J., A systemic review of maternal wellbeing and its relationship with maternal fetal attachment and early postpartum bonding, *Plos One,* 14 (2019).
27. Gelaye, B., Rondon, Marta., Araya, R., Williams, M., Epidemiology of maternal depression, risk factors, and child outcomes in low-income and middle-income countries. *Lancet Psychiatry,* 3 (10) 973-982 (2016).
28. Gress-Smith, J. et al. Postpartum depression prevalence and impact on infant health weight, and sleep in low-income and ethnic minority women and infants. *Matern Child Health* 16(4): 887-893 (2012).
29. Darcy, J. et al. Maternal depressive symptomatology: 16-month follow-up of infant and maternal health-related quality of life. *JABFM* 24(3): 613-618 (2016).
30. Ukatu, N. et al. Postpartum Depression Screening Tools. A Review. *Psychosomatics.* 59(3): 211-219 (2018).
31. Oquendo M, Lartigue T, González-Pacheco AI, Mendez S. Validez y seguridad de la escala de depresión perinatal de Edimburgh como prueba de tamiz para detectar depresión perinatal. *Perinatol Reprod Hum* 22:195-202. (2008)
32. Wisner, K. et al. Onset timing, thoughts of selfharm, and diagnoses in postpartum women with screen-positive depression findings. *JAMA Psychiatry* 70: 490-498 (2013).
33. Johansen SL, Robakis TK, Williams KE, Rasgon NL. Management of perinatal depression with non-drug interventions. *BMJ.* Feb 25; 364:l322. (2019)
34. Alwan, S. et al. Safety of selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy: a review of current evidence. *CNS Drugs.* 30, 499-515 (2016).
35. MacQueen, G. M., Frey, B. N., Ismail, Z., Jaworska,

N., Steiner, M., Lieshout, R. J., Kennedy, S. H., Lam, R. W., Milev, R. V., Parikh, S. V., Ravindran, A. V., & CANMAT Depression Work Group (2016). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 6. Special Populations: Youth, Women, and the Elderly. *Canadian journal of*

psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie, 61(9), 588–603.

36. Erickson, N. et al. Prenatal SSRI antidepressant use and maternal internalizing symptoms during pregnancy and postpartum: Exploring effects on infant temperament trajectories for boys and girls. *Journal of Affective Disorders* 258: 179-194 (2019).

Tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad

Carlos Hernández Vega

La ansiedad es una respuesta emocional cuyo objetivo es preservar la vida del individuo, ya que, mediante ésta, las especies mantienen la capacidad de prever amenazas que pongan en riesgo su integridad. Los síntomas de ansiedad suelen ser breves, lo cual le dan una finalidad meramente adaptativa, sin embargo, pueden ocasionar disfunción cuando persisten por largos periodos de tiempo y cuando la amenaza no es real o la severidad es desproporcionada al factor desencadenante; justamente en esto consisten los trastornos de ansiedad (Parsafar y Davis, 2018).

La prevalencia de los trastornos de ansiedad a lo largo de la vida es de aproximadamente 20 a 30% en la población general y son significativamente más frecuentes en mujeres que en hombres (APA 2013). La edad promedio de aparición es a los 17 años; el grupo etario varía acorde a cada trastorno específico, por ejemplo, el trastorno de ansiedad por separación y las fobias específicas, suelen presentarse en la infancia mientras que la mayoría de los casos de ansiedad social se presentan en la adolescencia, en cambio el trastorno de pánico y la ansiedad generalizada son más frecuentemente diagnosticados en la edad adulta temprana. Los trastornos de ansiedad tienden a la cronicidad, con mejoría parcial y empeoramiento alternantes, pero logran reducir su intensidad con el paso del tiempo hasta en 40% de los pacientes (Batelaan y Rhebergen, 2016). El trastorno por estrés postraumático y el trastorno obsesivo compulsivo históricamente se han incluido dentro de los trastornos

de ansiedad. A partir del 2013, en la nueva edición del *Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales*, estos padecimientos se han separado en un grupo de trastornos diferentes (APA 2013).

La neurobiología de los trastornos de ansiedad es altamente heterogénea, con implicación de múltiples estructuras cerebrales, dentro de las que se incluyen la amígdala, el hipocampo, la corteza prefrontal ventromedial, el hipotálamo, los núcleos de rafe y la sustancia gris periacueductal, con disfunción a nivel de diversos neurotransmisores, con notable relevancia para mencionar a la serotonina y noradrenalina (LeDoux y Pine, 2016).

Los trastornos de ansiedad ocasionan afección significativa en diversas esferas tanto cognitivas como sociales, trayendo consigo diversas consecuencias con impacto directo en la calidad de vida de los pacientes. Son también padecimientos frecuentemente acompañados con trastornos depresivos y consumo de sustancias hasta en 90% de los pacientes (Beesdo y Pine, 2010). Las principales consecuencias sociales incluyen fallas académicas, desempleo y conflictos maritales; en cuanto a años de vida ajustados por discapacidad, los trastornos de ansiedad ocupan el segundo lugar en carga para los sistemas de salud (Beesdo-Baum y Knappe, 2012). Partiendo de estas características, es fundamental que todo paciente con trastornos de ansiedad reciba atención adecuada con finalidad de mejorar su desempeño y brindar calidad de vida, a la par de prever la aparición

de trastornos comórbidos relacionados que pueden conllevar a una disfunción aún más profunda.

Existen en la actualidad tratamientos tanto farmacológicos como psicológicos o combinados que han evidenciado eficacia en el tratamiento de los trastornos ansiosos, a pesar de ello, se ha observado que hasta 50% de los pacientes pueden recaer. Los tratamientos farmacológicos disponibles para el tratamiento de los trastornos de ansiedad están enfocados a regular sistemas vinculados a la expresión del miedo y el aprendizaje; entre estos sistemas se incluyen por lo tanto el noradrenérgico, serotoninérgico y GABAérgico (Craske y Stein, 2017).

Durante siglos se han usado diversas sustancias con el objetivo de reducir la ansiedad, dentro de los que se destacan el uso de derivados del opio y etanol. En el siglo XIX se popularizó el uso de hidrato de cloral y paraldehído, sin embargo, es hasta la década de 1920 cuando se introducen al mercado los barbitúricos, con una pérdida de su popularidad a partir de la década de 1950 cuando son descubiertas las benzodiazepinas, convirtiéndose en la punta de lanza de los fármacos prescritos para el control agudo de los síntomas ansiosos.

A partir de la década de 1980, surge un grupo diferente de fármacos, que son más seguros al no ocasionar riesgo de abuso; son los actuales antidepresivos pertenecientes al grupo de los inhibidores de la recaptura de serotonina. Este grupo farmacológico se privilegia de la confianza de los médicos, apoyados notablemente por la industria, lo que los posiciona como los medicamentos hasta la fecha más usados para el tratamiento de los trastornos de ansiedad (Wick, 2013). Otros fármacos antidepresivos utilizados incluyen los inhibidores de la recaptura de noradrenalina y serotonina, antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la monoamino oxidasa (estos dos menos usados por la aparición de efectos secundarios) (Bandelow y Michaelis, 2017). Durante esta misma década es aprobada la buspirona como un fármaco seguro y eficaz en el tratamiento de la ansiedad generalizada y la ansiedad social, pero sin duda la década de 1990 fue la más prolífera en cuanto a estudios clínicos y aprobación por las agencias reguladoras para el uso de fármacos y es justo durante los últimos años del siglo XX donde múltiples antidepresivos son considerados como fármacos

de primera línea para el tratamiento de los trastornos ansiosos. En los años de 2006 y 2007, la duloxetina y la pregabalina, en ese orden, son autorizadas para el tratamiento de ansiedad generalizada, siendo éstos los últimos fármacos que han recibido el visto bueno por la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (Slee y Nazareth, 2019).

Existen algunos fármacos que no han sido aprobados para el tratamiento de los trastornos de ansiedad, sin embargo, se puede contemplar su uso fuera de etiqueta cuando existen síntomas resistentes a tratamiento, entre estos medicamentos figuran algunos antiepilépticos como la gabapentina, el antipsicótico atípico quetiapina y algunos simpaticolíticos como prazosina. En el cuadro 3-1 se resumen los fármacos aprobados por la FDA o por la EMA para el tratamiento de los diversos trastornos de ansiedad.

Antidepresivos para el tratamiento de los trastornos de ansiedad

Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina:

los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) han mostrado eficacia en el tratamiento de diversos trastornos de ansiedad y todos, excepto el citalopram, han sido aprobados para el uso en estos padecimientos (cuadros 3-1 y 3-2). Suelen ser fármacos bien tolerados y seguros en su uso, cuyo mecanismo de acción es a través del incremento de las concentraciones de serotonina en las sinapsis debido a la inhibición de los transportadores de la recaptura de esta indolamina.

Aproximadamente 30 a 50% de los pacientes a los que se les prescriben estos fármacos presentan efectos secundarios como náusea, diarrea, cefalea, insomnio, hiperhidrosis, nerviosismo e inquietud. Otro grupo de efectos secundarios observados frecuentemente son en el ámbito sexual, pudiéndose presentar disminución del interés en la actividad sexual, disfunción eréctil y retardo en la eyaculación. Se debe tener en cuenta también que estos fármacos pueden tener interacciones farmacocinéticas con otros medicamentos, acorde a las enzimas que se vean involucradas en su metabolismo. Los ISRS también se pueden asociar a datos de abstinencia ante

Cuadro 3-1. Principales fármacos utilizados para los diversos trastornos de ansiedad.

Fármaco	T. ansiedad generalizada	T. ansiedad social	T. estrés postraumático	T. pánico	T. obsesivo compulsivo
Alprazolam				X	
Clonazepam				X	
Clomipramina					X
Escitalopram	X				
Fluoxetina				X	X
Fluvoxamina		X			X
Paroxetina	X	X	X	X	X
Sertralina		X	X	X	X
Venlafaxina	X	X		X	
Duloxetina	X				
Moclobemida		X			
Pregabalina	X				
Trifluoperazina	X				

una suspensión brusca en su ingesta, esto directamente relacionado a la vida media de cada fármaco (Babaev y Piletti Chatain, 2018; Farach y Pruitt, 2012). Otro inconveniente es el tiempo a esperar para observar los beneficios clínicos, que es aproximadamente de dos a seis semanas.

Inhibidores de la recaptura de noradrenalina y serotonina (antidepresivos duales): estos fármacos son efectivos para el control de los síntomas ansiosos, pero sólo dos han sido autorizados para el tratamiento de los trastornos de ansiedad (duloxetina y venlafaxina) (cuadro 3-3). El mecanismo de acción de este grupo

farmacológico es el bloqueo de la recaptura de la serotonina y la noradrenalina, sin embargo, se necesitan dosis altas para obtener un incremento sináptico de esta última monoamina, en cambio a dosis bajas se logra este efecto en la serotonina. Debido a su acción sobre la noradrenalina, estos fármacos disminuyen las molestias en pacientes con trastornos dolorosos crónicos, mejorando también algunos síntomas apáticos. Como efectos secundarios reportados podemos encontrar algunos similares a los que son ocasionados por ISRS, agregándose también mareo, xerostomía y estreñimiento. Al igual que los ISRS, el tiempo necesario para eviden-

Cuadro 3-2. ISRS en el tratamiento de los trastornos de ansiedad.

Fármaco	Dosis diaria	Vida media (horas)	Metabolismo
Citalopram*	20 a 40 mg	24 a 48	CYP 3A4 y 2C19
Escitalopram	10 a 20 mg	27 a 32	CYP 3A4 y 2C19
Fluoxetina	20 a 80 mg	4 a 16 días (metabolito activo)	CYP 2C19 y 2D6
Fluvoxamina	50 a 300 mg	14 a 16	CYP1A2 y 2D6
Paroxetina	10 a 60 mg	21 a 30	CYP2D6
Sertralina	50 a 300 mg	27	CYP 2C19 y 2D6

* No autorizado para trastornos de ansiedad CYP: citocromo P-450

Cuadro 3-3. Antidepresivos duales en el tratamiento de los trastornos de ansiedad.

Fármaco	Dosis diaria	Vida media(horas)	Metabolismo
Venlafaxina	37.5 a 375 mg	5 a 14	CYP 2C19
Duloxetina	20 a 120 mg	8 a 17	CYP 1A2 y 2D6

ciar respuesta clínica es de aproximadamente dos a seis semanas (Simon, Hollander, Rothbaum y Stein, 2020).

Antidepresivos tricíclicos: de este grupo farmacológico, el único que ha sido autorizado por la FDA para el tratamiento de los trastornos de ansiedad es la clomipramina, la cual se ha considerado como opción el tratamiento de en trastorno obsesivo compulsivo resistente (cuadro 3-4). Otros tricíclicos que han mostrado eficacia, aunque no aprobados para su uso, son la nortriptilina (trastorno de pánico) e imipramina (agorafobia). El mecanismo de acción de estos medicamentos es similar a los inhibidores de la recaptura de noradrenalina y serotonina, con la diferencia que afectan otros sistemas de neurotransmisores (histamina y acetilcolina) lo que ocasiona un perfil de efectos secundarios más incómodos, como sedación, hiperfagia, mareo, hipotensión ortostática y visión borrosa. Debido a estas características, actualmente se consideran fármacos de segunda línea, prefiriéndose el uso de ISRS o ISRNS (Simon, Hollander, Rothbaum y Stein, 2020).

Vortioxetina: es un fármaco antidepresivo que salió al mercado en el año 2013 y es considerado un híbrido en cuanto a su mecanismo de acción, ya que posee actividad inhibitoria sobre la recaptura de serotonina, pero también moduladora sobre diversos receptores serotoninérgicos tanto pre como postsinápticos. Su uso en psiquiatría ha sido prometedor, debido a su eficacia y a que suele ocasionar mínimos efectos secundarios y pobre impacto en la función sexual. La evidencia actual en el tratamiento de los trastornos de ansiedad sigue siendo no concluyente, ya que dos metaanálisis recientes

muestran resultados tanto a favor como en contra en la mejoría de síntomas de ansiedad generalizada (Slee y Nazareth, 2019; Yee y Ng, 2018). Se ha observado que el uso de vortioxetina disminuye la cantidad de ataques de pánico y mejora la calidad de vida en pacientes con trastorno de pánico (Shah y Northcutt, 2018).

Benzodiacepinas: otrora primera línea de tratamiento para los trastornos de ansiedad, en la actualidad se consideran como fármacos de segunda línea debido al potencial riesgo de abuso y tolerancia, siendo desplazadas actualmente por los antidepresivos para el tratamiento inicial. El mecanismo de acción de estos fármacos es a través de su unión a los receptores GABA-A, lo que facilita una respuesta neuronal inhibitoria a expensas de la apertura de canales de cloro postsinápticos que hiperpolarizan a las neuronas. Son medicamentos potentes, que dan una respuesta rápida (minutos a horas), por lo que son utilizados como coadyuvantes cuando se inicia tratamiento con antidepresivos, o bien, en situaciones de urgencia o eventos aislados de ansiedad.

Otra ventaja de estos fármacos es su acción mio-relajante, perfil buscado en muchas ocasiones debido a la tensión muscular que puede ocasionar la ansiedad.

Actualmente no se recomienda el uso de benzodiacepinas en pacientes que se encuentran siendo tratados con psicoterapia de corte cognitivo conductual y de exposición, especialmente en caso de trastorno de estrés postraumático, esto debido a que estos fármacos nublan el componente de experiencia y aprendizaje, objetivo a alcanzar en estas psicoterapias (Imai, 2014). Dentro de los efectos secundarios de las benzodiacepinas, se debe

Cuadro 3-4. Único tricíclico autorizado en el tratamiento de los trastornos de ansiedad.

Fármaco	Dosis diaria	Vida media (horas)	Metabolismo
Clomipramina	150 a 300 mg	1 a 60	CYP 2D6, 1A2

mencionar la posibilidad de ansiedad de rebote en caso de supresión brusca de la ingesta, la aparición de un síndrome franco de abstinencia e incluso convulsiones.

Existe también riesgo de disfunción cognitiva posterior a uso prolongado de benzodiacepinas, que se manifiesta con fallas en la memoria y desorientación. Los pacientes con historial de uso de sustancias presentan un riesgo incrementado de abuso de benzodiacepinas, por lo que se debe valorar si en realidad el paciente es o no es candidato a la prescripción de estos medicamentos. (Farach y Pruitt, 2012; Simon et al., 2020).

Otros fármacos utilizados para el tratamiento de los trastornos de ansiedad

Buspirona: este medicamento únicamente ha sido autorizado por la FDA para el tratamiento de la ansiedad generalizada. Su farmacodinámica consiste en ser un agonista completo de los receptores 5HT1A presinápticos en el rafe e hipocampo. Fue uno de los primeros fármacos autorizados para un trastorno específico de ansiedad. Suele ser un fármaco bien tolerado, sin efectos secundarios molestos como otros medicamentos. La dosis terapéutica es de 15 a 60 mg/día. No se encuentra disponible en México (Farach y Pruitt, 2012; Imai, 2014).

Antipsicóticos: existe evidencia del uso de antipsicóticos en el tratamiento de los trastornos de ansiedad. La FDA ha aprobado el uso de trifluoperazina en dosis bajas (1 a 6 mg/día) para el tratamiento de la ansiedad generalizada, con la sugerencia que sea por un tiempo no mayor a 12 semanas (debido a riesgo de discinesia tardía). La evidencia actual apoya el uso de algunos antipsicóticos de segunda generación para el tratamiento

de los trastornos de ansiedad. Se cree que sus efectos ansiolíticos son debido a la acción que ejercen como agonistas de los receptores 5HT1A y antagonismo hacia los receptores 5HT2, D2 de dopamina e histamina. La quetiapina es un fármaco que ha mostrado superioridad al placebo para el control de los síntomas ansiosos, sin una ventaja evidente sobre los antidepresivos. Los estudios con risperidona y olanzapina no han mostrado beneficio con el uso de estos fármacos. (Simon et al., 2020; Murrrough y Yaqubi 2015).

Se ha postulado que el brexpiprazol posee una acción facilitadora sobre la neurotransmisión glutamatergica y debido a su mecanismo de acción sobre los receptores D1 en corteza prefrontal medial, puede ser un fármaco útil en el tratamiento de algunos trastornos de ansiedad, especialmente trastorno de estrés postraumático (Bjorkholm y Marcus, 2017; Sartori y Singewald, 2019).

Antiepilépticos: los antiepilépticos con acción en los receptores de calcio tipo alfa-delta (pregabalina y gabapentina) reducen la excitabilidad neuronal y al igual que las benzodiacepinas, brindan una respuesta rápida en el control de los síntomas ansiosos. Su mecanismo de acción general es la reducción de la entrada de calcio a las neuronas, que a su vez disminuye la liberación de glutamato y norepinefrina en la sinapsis. La pregabalina tiene la autorización por la Agencia Europea de Medicamentos para ser utilizada en el trastorno de ansiedad generalizada. No cuenta con un metabolismo hepático ni afecta enzimas del citocromo P450. La gabapentina es un fármaco que ha mostrado evidencia en el tratamiento de síntomas ansiosos, así como en la reducción de abstinencia a alcohol y en alteraciones del sueño. Los estudios han arrojado resultados positivos como posible fármaco para el tratamiento de la ansiedad generalizada, ansiedad social y como potenciador del

Cuadro 3-5. Principales benzodiacepinas en el tratamiento de los trastornos de ansiedad.

Fármaco	Dosis diaria	Vida media (horas)	Metabolismo
Alprazolam	0.25 a 4 mg	6.5 a 27	CYP3A4
Clonazepam	0.25 a 4 mg	24 a 56	CYP3A4
Diazepam	2 a 40 mg	26 a 50	CYP3A4, 2C19
Lorazepam	1 a 10 mg	10 a 20	Glucuronidación
Midazolam	0.05 a 0.2 mg	1 a 3	CYP3A4

efecto de la fluoxetina en el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo. Debe ser utilizada con precaución en pacientes con falla renal. Suele ser bien tolerada, con algunos efectos secundarios ocasionales, que puede ser somnolencia, mareo y edema periférico (Simon et al., 2020; Farach y Pruitt, 2012).

Betabloqueadores: se han utilizado desde hace más de tres décadas para el tratamiento de ansiedad de desempeño (por ejemplo, ansiedad ante multitudes), debido a que disminuyen los síntomas periféricos físicos secundarios a ansiedad; una limitación de estos medicamentos es que no mejoran los síntomas cognitivos que suelen venir a la par. Los fármacos más utilizados han sido el pindolol y el propranolol (Farach y Pruitt, 2012; James y Burgoyne, 1983).

Antihistamínicos: aunque la hidroxizina no ha tenido aprobación por las agencias reguladoras, es frecuente que se llegue a utilizar este fármaco a manera de abortivo de crisis de ansiedad, especialmente episodios de pánico. El último estudio del que tenemos conocimiento que ha evaluado la eficacia de la hidroxizina en el manejo de la ansiedad generalizada, data del año 2002, en el cual este fármaco mostró superioridad comparado con el placebo. No existen dosis estandarizadas, sin embargo, se sugiere no usar más de 100 mg/día debido a riesgo de arritmias ventriculares (Simon et al., 2020).

Ansiedad resistente al tratamiento: un porcentaje importante de pacientes con trastornos de ansiedad no responde a tratamientos iniciales, llevando al médico a la necesidad de realizar cambios farmacológicos en caso de que los síntomas no mejoren en por lo menos 25% en las seis primeras semanas de tratamiento, y agregar un fármaco distinto al esquema ya establecido en caso de que no remitan los síntomas en las primeras doce semanas. La estrategia de potenciación se implementa cuando se agrega un agente farmacológico que no necesariamente es efectivo por sí solo, pero que incrementa la respuesta a otro fármaco. Dentro de las estrategias de potenciación, el uso de risperidona y quetiapina ha mostrado efectividad, especialmente en caso de trastorno obsesivo compulsivo (Farach y Pruitt, 2012; Komossa y Depping, 2010).

Conclusiones

En resumen, los trastornos de ansiedad son un grupo de padecimientos altamente discapacitantes y tendientes a la cronicidad, que son vistos frecuentemente en la práctica clínica tanto especializada como en otras áreas de la medicina diferentes a la psiquiatría. Existen múltiples tratamientos farmacológicos que han mostrado eficacia en el control de los síntomas, sin embargo, son los antidepresivos del grupo de inhibidores de la recaptura de serotonina los más utilizados, ya que son efectivos y suelen ser bien tolerados. En caso de pobre respuesta a éstos, existen otros fármacos para uso tanto en combinación con ISRS o en monoterapia, entre los que figuran los antipsicóticos de segunda generación, benzodiacepinas, betabloqueadores, antihistaminérgicos y antiepilépticos reguladores de los canales de calcio. Buscado un apego adecuado, el clínico deberá apostar por tratamientos “nobles” que sean tolerados, apostando siempre y mientras sea posible, a la monoterapia.

Puntos clave

1. Los trastornos de ansiedad son un grupo de padecimientos frecuentes y altamente discapacitantes, cuyo tratamiento debe incluir manejo multimodal, que involucra componente psicoterapéutico y psicofarmacológico.
2. Los fármacos antidepresivos de la familia de los inhibidores de la recaptura de serotonina son la primera línea de tratamiento debido a su alta efectividad, buena tolerabilidad y bajo riesgo de abuso.
3. El uso de benzodiacepinas es posible y recomendable cuando existen síntomas que deben ser tratados de manera inmediata, ya que el tratamiento en monoterapia con ISRS puede tardar varias semanas en lograr mejoría clínica.
4. En caso de tratamiento con benzodiacepinas, se sugiere administración por breves periodos,

con reducción gradual con la finalidad de evitar síntomas ansiosos de rebote o síndrome de abstinencia.

5. Fármacos como antipsicóticos de segunda generación, antihistamínicos, betabloqueadores y an-

tiépilépticos bloqueadores de canales de calcio, han mostrado evidencia que hace posible su uso en caso de pacientes que no responde a antidepresivos en monoterapia.

Referencias bibliográficas

6. Parsafar, P., Davis, E. L. (2018). Fear and anxiety. The function of emotions: When and why emotions help us. *Springer International Publishing*.
7. APA. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. *American Psychiatric Association*.
8. Batelaan, N., Rhebergen, D. (2016). Two years course trajectories of anxiety disorders: do DSM classifications matter? *J Clin Psychiatry* 75, 985-993.
9. Simon, N., Hollander, E., Rothbaum, B., Stein, D. (2020). Anxiety, Trauma, and OCD-related Disorders. 3th ed. *The American Psychiatry Association Publishing*.
10. LeDoux, J. E., Pine, D. S. (2016). Using neuroscience to help understand fear and anxiety: a Two-system framework. *Am. J. Psychiatry* 173, 1083-1093.
11. Beesdo, K., Pine, D. S. (2010). Incidence and risk patterns of anxiety and depressive disorders and categorization of generalized anxiety disorder. *Arch. Gen Psychiatry* 67, 47-57
12. Beesdo-Baum, K., Knappe, S. (2012). Developmental epidemiology of anxiety disorders. *Child Adolesc. Psychiatr Clin N Am* 21, 457-478.
13. Craske, M., Stein, M. (2017). Anxiety disorders Primer. *Nature Reviews Disease Primers* 3, 1-19.
14. Wick, J. (2013). The history of benzodiazepines. *The Consultant Pharmacist* 28, 538-548.
15. Bandelow, B., Michaelis, S. (2017). Treatment of anxiety disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 19, 93-107.
16. Slee, A., Nazareth, I. (2019). Pharmacological treatment for generalized anxiety disorder: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 393(10173). 768-777.
17. Babaev, O., Piletti Chatain, C. (2018). Inhibition in the amygdala anxiety circuitry. *Experimental and Molecular Medicine* 50,18.
18. Farach, F., Pruitt, L. (2012). Pharmacological treatment of anxiety disorders: current treatment and future directions. *J Anxiety Disorders* 26, 833-843.
19. Imai, H. (2014). Azapirones versus placebo for panic disorder in adults. *Cochrane Database Syst. Rev* 9 CD010828.
20. Murrough, J., Yaqubi, S. (2015). Emerging drugs for the treatment of anxiety. *Expert Opin. Emerging Drugs* 20(3), 1-14.
21. Bjorkholm, C., Marcus, M. (2017). The novel antipsychotic drug brexpiprazol, alone and in combination with escitalopram facilitates prefrontal glutamatergic transmission via a dopamine D1 receptor-dependent mechanism. *European Neuropsychopharmacology* 27, 411-417.
22. Sartori, S., Singewald, N. (2019). Novel pharmacological targets in Drug's development for the treatment of anxiety and anxiety-related disorders. *Pharmacology and Therapeutics* 1-33.
23. James I, Burgoyne W. (1983). Effect of pindolol on stress-related disturbances of musical performance: preliminary communication. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 76, 194-196.

24. Komossa, K., Depping, A. (2010). Second-generation antipsychotics for obsessive compulsive disorders. The Cochrane Collaboration and Komassa, *Cochrane database of systematic reviews*.
25. Yee, A., Ng, C. (2018). Vortioxetine treatment for anxiety disorder: A meta-analysis study. *Current Drug Targets* 19, 1412-1423.
26. Shah, A., Northcutt, J. (2018). An open-label, flexible dose adaptative study evaluating the efficacy of vortioxetine on subjects with panic disorder. *Annals of General Psychiatry* 17, 19.

Farmacogenómica: herramienta clave en la psiquiatría contemporánea

Alejandra Contreras del Valle

Generalidades

La farmacogenómica es el estudio de las variantes de ADN que influyen en la forma en que los individuos responden a los medicamentos. Así, la genética constituye un factor esencial en el metabolismo de los fármacos y la respuesta a los mismos. El material genético codifica las distintas proteínas involucradas en farmacocinética y farmacodinámica, por lo que la respuesta a medicamentos varía de un individuo a otro. Ciertas variantes genéticas pueden reducir, aumentar o detener la actividad de una enzima metabolizadora o receptor para un fármaco, lo cual se traduce clínicamente en diferentes respuestas ante la exposición a dicho tratamiento. A los genes que participan en este proceso se les conoce como farmacogenes, algunos de los cuales cuentan con el nivel más alto de evidencia de acuerdo con las autoridades en farmacogenómica a nivel global, mismos que se incluyen en las distintas pruebas y paneles de análisis. Este abordaje de medicina de precisión permite que los pacientes reciban el tratamiento farmacológico más adecuado de acuerdo con su perfil genético particular (medicina personalizada).

En este sentido es importante considerar que existen factores intrínsecos y extrínsecos particulares para cada individuo en específico, que pueden determinar si es candidato a las pruebas farmacogenéticas. Dichos factores varían de paciente a paciente, por lo que un mismo medicamento puede presentar respuestas distintas, lo

cual explica y justifica por completo el estudio de esta rama de la farmacología y la genética.

De todas las especialidades médicas, en la actualidad, se cuenta con más información de evidencia en este rubro para oncología (31.9%) y psiquiatría (20.8%).

Las autoridades encargadas del estudio, procesamiento, almacenamiento y publicación de esta información cuentan con guías clínicas que idealmente deben ser consultadas por el especialista antes de prescribir un medicamento dado. La información que tiene mayor nivel de evidencia (1A/B, 2A/B) es aquella que se incluye en las plataformas actuales para el análisis de los farmacogenes y representan asociaciones consistentes en más de una cohorte con valores p significativos. Debido a esta innovación estamos sujetos a constante necesidad de actualización, por lo que la práctica de la psiquiatría diaria debe incluir revisar estos conceptos y manejar de manera eficiente las herramientas disponibles (cuadro 4-1).

Introducción

En el abordaje tradicional que conocemos en la medicina nos basamos en el modelo clásico de “ensayo-error”. Esto significa que podemos indicar ciertos fármacos a un paciente dado y esperamos un tiempo de respuesta definido para cada uno, vigilando estrechamente la aparición de reacciones adversas, interacciones y efec-

Cuadro 4-1. Conceptos esenciales de la farmacogenómica.

Farmacogenómica y farmacogenética	Estudios de las variantes de ADN que hacen que existan diferentes respuestas a fármacos en cada paciente en particular
Farmacogenes asociados a la farmacocinética	Involucrados en la codificación de proteínas, enzimas o moléculas cuya tarea se enfoca en procesos de absorción, distribución, metabolismo (citocromos hepáticos) y eliminación de los fármacos (por ejemplo: CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, etc.)
Farmacogenes asociados a la farmacodinamia	Involucrados en la codificación de proteínas, enzimas o moléculas que funcionan como receptores, o que estén relacionados con el mecanismo de acción de los fármacos o riesgo de efectos adversos en particular (por ejemplo, reacciones de hipersensibilidad cutánea con alelos de riesgo de HLA.A o HLA-B)
Farmacogenes de mayor nivel de evidencia (1 y 2) de acuerdo con autoridades de farmacogenómica a nivel mundial (ISP, Guías CPIC)	HLA-A, HLA-B OTC, CYP2D6 De acuerdo a la evidencia actual, se recomienda realizar un test antes de iniciar fármacos que involucren estos farmacogenes
Pacientes candidatos a pruebas de farmacogenómica	Pacientes que cursan con comorbilidades, polifarmacia, historia de falta de respuesta, efectos secundarios o toxicidad con distintos fármacos, historia de resistencia o refractariedad

to clínico, o falta de eficacia. Sabemos que hay una respuesta en general con base en las principales guías clínicas, que toman en cuenta los niveles de evidencia más altos; sin embargo, existe un alto grado de variabilidad interindividual al respecto, razón por la cual no todos los individuos responden de igual manera a un mismo fármaco y a una misma dosis. Ejemplo: tres pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor de mismo tiempo de evolución reciben tratamiento con el profármaco fluoxetina; uno de ellos responde a las cuatro semanas sin datos de toxicidad o efectos adversos, el segundo presenta únicamente efectos secundarios o colaterales (náusea, cefalea, ansiedad leve) y el tercero de ellos no presenta respuesta clínica alguna. En este caso puede plantearse la diferencia en dichas respuestas explicada en mayor parte por la variabilidad genética interindividual (orientándonos a pensar que probablemente estos individuos tengan diferencias genéticas en CYP2D6, para uno de ellos se encontrará normal, para el segundo un metabolismo rápido o ultrarrápido y para el tercero un metabolismo pobre). Otros factores que influyen en las distintas respuestas a los fármacos y que hay que tomar en cuenta son: edad, sexo, grupo étnico, comorbilidades médicas (especialmente función intestinal, hepática y renal), tipo de alimentación, cambios fisiológicos (embarazo, aumento o disminución

ponderal), cambios hormonales, ciclos circadianos, consumo de alcohol, tabaco y otras sustancias, y por supuesto tratamientos médicos concomitantes.

Es por esta razón que la medicina farmacogenómica ofrece una solución, al analizar el perfil genético de cada paciente en cuanto a su respuesta a fármacos. Hoy en día es posible tomar una muestra de ADN y obtener un panel general de los genes que participan en el metabolismo de numerosos medicamentos de uso actual, con lo cual podemos elegir el tratamiento mejor orientado para un paciente en particular. Cada vez es mayor el número de centros médicos que emplean las pruebas farmacogenómicas como estudio estándar de laboratorio, así como de pruebas comerciales en todo el mundo (Brown et al., 2019).

Breve historia

Los primeros antecedentes que se toman en cuenta son los ocurridos aproximadamente en el año 510 a.C., cuando Pitágoras identificó que algunos individuos que consumían habas presentaban datos clínicos compatibles con lo que hoy conocemos como anemia hemolítica (deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa). Esta observación lo llevó a concluir el posible papel de las diferencias

biológicas entre estos individuos y aquellos que no experimentaban estos síntomas después del consumo de habas. Posteriormente, en 1866, Mendel establece las leyes de la genética clásica. Para principios de siglo XX Garrod realiza la primera publicación referente a diferencias químicas entre individuos que condicionan a enfermedades y a distintas respuestas a fármacos.

En 1931 se realizó el primer estudio poblacional (de manera no intencional) de farmacogenómica por Snyder y Fox, cuya hipótesis se basó en el hecho de que el sabor de vegetales como el brócoli y coles de Bruselas era experimentado de manera diferente en ciertos individuos (la feniltiocarbamida es la sustancia que da la cualidad al sabor), por lo que estudiaron poblaciones en dos continentes distintos con la finalidad de analizar el componente genético que influía en esta característica. Durante la década de los 1950 se dio un importante impulso al estudio de la genética en general, cuando Watson y Crick descubrieron la estructura del ADN. En 1957 Motulsky determina que las diferencias genéticas en proteínas involucradas en metabolismo de fármacos darán como resultado distintos efectos en los individuos (especialmente estudió reacciones adversas).

El término de farmacogenética fue utilizado por primera vez en 1959 por Friedrich Vogel quien describió este concepto. Durante la década de 1960 se continuó el avance en este ramo con la publicación del libro “*Pharmacogenetics-heredity and the response to drugs*” de Kalow. A partir de los años 1970 se inició el estudio de distintos polimorfismos y caracterización de enzimas, moléculas y proteínas involucradas en el metabolismo de fármacos. Uno de los acontecimientos más importantes del siglo pasado lo constituyó el proyecto de secuenciación del genoma humano, que concluyó el mapa genético en 2003 (Pirmohamed, 2001).

Conceptos esenciales de la farmacogenómica

Es conveniente recordar todos aquellos conceptos involucrados en este campo para un mejor dominio del tema, por lo que definiremos los más importantes (cuadro 4-1).

1. Farmacogenética y farmacogenómica: la farmacogenética es el estudio de la variabilidad

interindividual en la respuesta farmacológica debida a la herencia. El término se usa de forma indistinta hoy en día con el de “farmacogenómica”, sin embargo, éste último hace referencia al estudio del genoma completo y por tanto de múltiples variantes que influyen en eficiencia, seguridad y reacciones adversas de un medicamento dado (poligénico), cuando el término farmacogenética se usa estrictamente para hacer referencia al estudio de uno o pocos genes y una o pocas variantes que influyen en estas variables (monogénico).

Los farmacogenes son todos aquellos genes que codifican proteínas o enzimas involucradas en el metabolismo de los fármacos, ya sea para farmacocinética (por ejemplo, citocromos hepáticos) o para farmacodinámica (por ejemplo, receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos, noradrenérgicos).

2. Farmacocinética: este concepto abarca todos aquellos procesos del organismo en el fármaco (qué le hace nuestro cuerpo al fármaco). En los farmacogenes relacionados a farmacocinética encontramos todos aquellos que codifican para proteínas, enzimas o moléculas involucradas en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de un fármaco. Recordemos brevemente los pasos más importantes en la farmacocinética de un medicamento que se administra vía oral:

- a) Absorción del fármaco en sistema vascular entérico (paso a circulación portal).
- b) Llegada al hígado, en donde se realizan las reacciones de metabolismo de primer paso o fase I. Dichas reacciones tienen el objetivo de volver a las moléculas formas más hidrosolubles para que puedan ser eliminadas más tarde por el riñón. Las reacciones químicas que llevan a cabo serán de oxidación, reducción, hidrólisis, descarboxilación, entre otras. En este punto encontramos a los citocromos hepáticos.
- c) Paso del fármaco a venas hepáticas, a vena

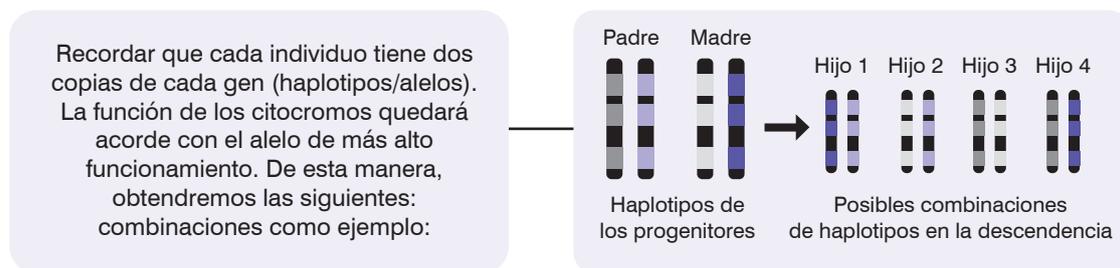
cava superior y llegada a corazón.

- d) Paso del fármaco a circulación arterial, donde llevará a cabo el mecanismo de acción el que se encuentre en fracción libre (pues la mayoría de los fármacos tiene un porcentaje de unión a proteínas plasmáticas).
- e) Paso a arterias hepáticas y segunda llegada al hígado, en donde tienen lugar reacciones de segundo paso o fase II (conjugación -glucurónica la más frecuente e importante-, metilación, acetilación, etilación), con el objetivo de seguir transformando a las moléculas en compuestos que puedan ser mejor eliminados.
- f) Posterior paso a riñón y eliminación correspondiente.

En términos clínicos es importante recordar siempre las implicaciones de la vía de administración y por tanto el tiempo y forma de acción del medicamento indicado en cada paciente en particular. En cuanto a farmacogenética, el punto central es considerar los participantes en la farmacocinética.

Los citocromos hepáticos son las moléculas más importantes y estudiadas en la farmacogenética. Participan en el metabolismo de alimentos, fármacos y hormonas esteroideas. Se conocen distintos tipos de citocromos, que se localizan en el límite citosólico del retículo endoplásmico. Se expresan en hepatocitos, enterocitos y otros sistemas, pero los de mayor importancia en la farmacogenómica son los hepáticos. Los citocromos son enzimas que necesitan un sustrato, en cada uno de ellos influyen variables como tipo de enlace químico (no covalente), hidrofobia, interacciones de van der Waals, entre otras, que contribuyen a la capacidad de unión con la enzima y la potencia que tendrán los inhibidores o inductores (Gutman et al., 2019).

Los genes que codifican para los citocromos llevan el nombre del mismo, por ejemplo, farmacogen CYP2D6 codifica para el citocromo CYP2D6. Todo individuo hereda dos copias alélicas en un gen (una de la madre y otra del padre), en los citocromos la expresión clínica se llevará a cabo por el citocromo de mayor nivel de funcionamiento (figura 4-1).



Alelo 1	Alelo 2	Resultado
Normal	Pobre	Normal
Ultrarrápido	Normal	Ultrarrápido
Intermedio	Pobre	Intermedio
Ultrarrápido	Intermedio	Ultrarrápido
Ultrarrápido	Pobre	Ultrarrápido
Intermedio	Normal	Normal

Figura 4-1. Función de los citocromos de acuerdo con el alelo de más alto funcionamiento.

Así, cada alelo puede tener distintas variantes (por cambios de aminoácidos que responden a su vez a la modificación en los codones). Hoy en día es posible identificar las variantes alélicas que posee un individuo en particular y por tanto qué tipo de metabolismo lleva a cabo en ese citocromo, lo cual definirá si es metabolizador pobre, intermedio, normal, rápido o ultrarrápido para ciertos fármacos.

Recordar que para un fármaco activo:

- a. Metabolizadores pobres: acumularán mayor cantidad de un fármaco dado en plasma, ya que dicha sustancia no será hidrolizada con facilidad. Esto predispone a efectos secundarios o toxicidad.
- b. Metabolizadores intermedios: se encuentran entre los pobres y normales.
- c. Metabolizadores normales: la tasa de metabolismo será de velocidad normal.
- d. Metabolizadores rápidos y ultrarrápidos: el fármaco sufrirá las reacciones correspondientes a una tasa de velocidad mayor, lo cual conlleva a que su fracción libre en plasma sea menor, exponiendo al paciente a pérdida de la eficacia.

Debemos tomar en cuenta que un solo fármaco puede ser metabolizado por dos o más citocromos y que un citocromo puede metabolizar más de un fármaco (Bousman, 2019). Es de vital importancia recordar que un profármaco funciona de manera contraria al fármaco activo (por ejemplo, clopidogrel), ya que éste necesita necesariamente el metabolismo hepático para ejercer su mecanismo de acción. Así, en el caso de un metabolizador pobre para CYP2C19 (citocromo que metaboliza el clopidogrel), el fármaco perderá la eficacia por su pobre conversión a metabolito activo.

3. **Farmacodinamia:** este concepto se refiere a los mecanismos de acción y todos aquellos efectos que tiene el fármaco en el organismo vivo (qué le hace el fármaco al cuerpo). Los farmacogenes más importantes codificarán entonces para receptores, moléculas o proteínas involucradas en dichos mecanismos de acción. Así como los demás genes, éstos también poseen variantes

alélicas que condicionan su funcionamiento; por ejemplo, una persona con una variante para el gen de receptor de dopamina (DRD2) rs1799978 tipo de tipo TT tiene mayor probabilidad de respuesta antipsicótica a risperidona que aquellos pacientes con variantes TC o CC (información de nivel de evidencia 3).⁵

Autoridades en farmacogenómica a nivel global

En la actualidad la mayor fuente de información se encuentra validada por la Sociedad Internacional de Genética Psiquiátrica (*ISPG* por sus siglas en inglés, *International Society of Psychiatric Genetics*). Este grupo realizó un consenso para definir los lineamientos a seguir con base en los niveles de evidencia más elevados a nivel mundial que justifican el uso de las pruebas farmacogenómicas (Bousman, 2021). Dicha sociedad toma en cuenta los ensayos clínicos de mayor peso e información de más evidencia proporcionados por las siguientes autoridades participantes: *CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium)*; *DPWG (Dutch Pharmacogenetics Working Group)*; *EMA (European Medicines Agency)*; *FDA (Food and Drug Administration)*; *HCSC (Health Canada -Santé Canada)*; *PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan)*.

La información actualizada respecto a cada fármaco, medicamentos relacionados y guías sugeridas basadas en evidencia puede consultarse en PharmGKB (www.pharmgkb.org), base en la que la información se encuentra actualizada al día. Toda la información se clasifica en distintos niveles de evidencia en esta base de datos, por lo que antes de consultar el farmacogeno o medicamento relacionado de interés, se recomienda cerciorarse de dicho nivel de evidencia. Aquí se mencionan las características más importantes de cada uno:

1. **Nivel 4:** información preliminar, basada en reporte de caso, un estudio significativo in vitro, molecular o solamente evidencia funcional.
2. **Nivel 3:** evidencia baja, en la cual se ha encontrado variante asociada a fármaco en un solo

estudio significativo (aún no replicado) o anotaciones en estudios múltiples pero que no cuentan con suficiente asociación.

3. **Nivel 2 (A y B):** evidencia moderada, en donde se ha identificado variante alélica con la etiqueta *VIP (Very Important Pharmacogene)*. En el nivel 2A se cuenta con mayor significancia, en el nivel 2B se especifica que la asociación encontrada puede ser replicada, pero se requieren aún más estudios, o bien el tamaño del efecto es pequeño.
4. **Nivel 1 (A y B):** evidencia alta, guía de implementación clínica conocida.

Farmacogenes principales en psiquiatría

De acuerdo con la evidencia publicada, guías de prescripción y productos etiquetados (lo anterior avalado por el ISPG) se sugiere indicar pruebas farmacogenómicas para evaluar/estudiar los siguientes farmacogenes (que son los que tienen mayor nivel de evidencia en cuanto a fármacos, metabolismo, reacciones adversas, etcétera): CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 (relacionados a farmacocinética), HLA-A y HLA-B (asociados a reacciones de hipersensibilidad cutánea, por ejemplo, síndrome de Stevens Johnson o necrólisis epidérmica tóxica con tratamientos como carbamazepina, oxcarbazepina y fenitoína), POLG, OTC, CSP1 (utilizados en pacientes bajo tratamiento con valproato o en aquellos con sospecha de enfermedad mitocondrial o del ciclo de la urea). Es decir, en pacientes que reciban medicamentos relacionados a cualquiera de estos farmacogenes (o estén por iniciar) se recomendará el test farmacogenómico para poder orientarnos respecto a las características individuales que posea el paciente de cada uno de estos genes en particular. A continuación, se mencionan los medicamentos que requerirán ajuste de acuerdo con las guías:

1. **Antidepresivos:** amitriptilina, amoxapina, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepina, duloxetina, escitalopram, fluvoxamina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, protriptilina, sertralina, trimipramina, venlafaxina, vortioxetina (CYP2C19, CYP2D6).

2. **Antipsicóticos:** aripiprazol, brexpiprazol, clozapina, haloperidol, iloperidona, perfenazina, pimocida, risperidona, tioridazina, zuclopentixol (CYP2D6).
3. **Anticonvulsivantes/estabilizadores del estado del ánimo:** carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, ácido valproico (CYP2C9, HLA-A, HLA-B, OTC, POLG, CPS1).
4. **Hipnóticos-sedantes/benzodiacepinas:** clobazam, diazepam (CYP2C19), lorazepam y oxazepam (UDP2B15).
5. **Fármacos para TDAH:** atomoxetina (CYP2D6).

Así, la prueba dará información respecto a las variantes alélicas que posee el paciente para estos farmacogenes y de acuerdo con dicha variante las guías sugerirán diferentes ajustes (por ejemplo, en aquellos que posean variantes que indiquen que el paciente es metabolizador pobre para CYP2D6, tendrá que disminuirse en cierto porcentaje la dosis dependiendo del fármaco). A pesar de que a la fecha estos son los de mayor evidencia, se sugiere siempre tomar en cuenta la constante actualización que realiza la CPIC respecto a esta información que se encuentra en constante cambio, pues cada vez hay más ensayos clínicos que suman evidencia a otros farmacogenes alrededor del mundo. En México una serie de farmacogenes pueden ser estudiados con distintas pruebas comerciales (cuadro 4-2).

Hay que recordar que existen muchos otros farmacogenes en estudio que aún no cuentan con nivel de evidencia suficiente para ser considerados en guías de implementación o en pruebas comerciales en México, tanto en psiquiatría como en otras especialidades médicas, como ejemplo podemos mencionar los siguientes:

1. **MC4R (Melanocortin 4 Receptor), rs11872992:** involucrado en aumento ponderal en pacientes bajo tratamiento antipsicótico. En este caso, los pacientes que posean variante AA tendrán menor riesgo de aumento ponderal comparados con los que presenten heterocigocidad AG y GG en el tratamiento con olanzapina y clozapina (nivel 4 de evidencia).

Cuadro 4- 2. Ejemplos de farmacogenes que pueden ser evaluados en pruebas comerciales en México en 2021.

Farmacogenes	Tipo	Variable clínica
CYPC219	PK	Metabolismo
CYP3A5	PK	Metabolismo
HLA-B	PD	Reacciones de hipersensibilidad cutánea
HLA-A	PD	Reacciones de hipersensibilidad cutánea
CYP2D6	PK	Metabolismo
CYP3A4	PK	Metabolismo
CYP1A2	PK	Metabolismo
CYP2C9	PK	Metabolismo
CYP2B6	PK	Metabolismo
SLC64A	PD	Transportador de serotonina
HTR2A	PD	Respuesta serotoninérgica
GRIK4	PD	Respuesta glutamatérgica
HTR2C	PD	Aumento de peso con clozapina y olanzapina
COMT	PD	Respuesta a derivados anfetamínicos
DRD2	PD	Respuesta a antipsicóticos
MTHFR	PD	Metilación de folatos

2. BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor), rs7124442: los pacientes con variante CC que cursen con diagnóstico de trastorno depresivo mayor tendrán mejor respuesta a citalopram comparados con aquellos que sean heterocigotos para CT y TT (nivel 3 de evidencia).

3. Farmacogenes de relacionados a respuesta a litio en pacientes con trastorno bipolar: NR1D1, THRA, GSK3B, CACNG2 (nivel 3 de evidencia).

De igual manera debe tomarse en cuenta, en el momento de consultar la información, a qué tipo de población se puede aplicar. En la población mexicana y latinoamericana existen importantes diferencias respecto a la caucásica, afroamericana o asiática, en este contexto, podemos orientarnos con los trabajos hechos en el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN); por ejemplo, el farmacogen COMT, polimorfismo Val108/158Met en población mexicana⁷ o los referentes a obesidad y trastorno bipolar en neurodesarrollo (*FTO, Fat Mass and Obesity Associated Genetic Variants*).⁸ De aquí viene la importancia de correlación entre los

datos generados por las autoridades en farmacogenómica mexicana con dichos estudios y la aplicación clínica que pueda traducirse. Para un amplio conocimiento en cuanto a esta rama en México recomendamos consultar los artículos correspondientes hechos por autoridades reconocidas en este campo y que cuentan con amplia experiencia en metodología de la investigación desde hace varios años (Nicolini, 2007).

Aplicación en psiquiatría diaria

Los candidatos ideales para estudio de farmacogenes en nuestra práctica son aquellos que cuentan con varios diagnósticos psiquiátricos, los que presentan resistencia a tratamiento farmacológico (criterios de refractariedad), que presenten otras comorbilidades, polifarmacia y abandono de tratamiento por efectos secundarios, toxicidad o falta de eficacia. Como ejemplo, podemos mencionar un paciente que cursa con síndrome metabólico, neuropatía diabética y trastorno bipolar. En este caso, debido a la necesidad de tomar múltiples fármacos es de vital importancia predecir metabolismo (rápido, pobre, intermedio o normal), acción de

los medicamentos (variantes alélicas de los receptores asociados a buena respuesta, mala o intermedia, por ejemplo, *DRD2*) e interacciones medicamentosas (por ejemplo, betabloqueadores u otros antihipertensivos, estabilizadores del ánimo o antipsicóticos, hipoglucemiantes, hipolipemiantes, inhibidores de xantina oxidasa o analgésicos para neuropatía). En dicho ejemplo vale la pena mencionar el riesgo de miopatía con estatinas (*SLCO1B1*), posibilidad de reacciones de hipersensibilidad cutánea con medicamentos como alopurinol o estabilizadores del ánimo como lamotrigina (*HLA-A*,

HLA-B), riesgo de aumento ponderal con antipsicóticos como olanzapina (*HTR2C*), suplementación con folatos metilados (deficiencia severa de la enzima *MTHFR*), etc. En cada uno de nuestros casos clínicos la valoración integral del paciente nos obliga cada vez más a conocer aspectos tan profundos como su farmacogenómica. Una práctica clínica completa tiene que buscar la calidad de vida del paciente en todos los ámbitos. La medicina personalizada brinda el beneficio de orientarnos para elegir el mejor tratamiento.

Puntos clave

- a) La farmacogenómica es el estudio de las variantes de ADN que influyen en la forma en que los individuos responden a los medicamentos.
- b) Hoy en día es posible identificar las variantes alélicas que posee un individuo en particular y por tanto qué tipo de metabolismo lleva a cabo en ese citocromo, lo cual definirá si es metabolizador pobre, intermedio, normal, rápido o ultrarrápido para ciertos fármacos.
- c) Los candidatos ideales para estudio de farmacogenes en nuestra práctica son aquellos que cuentan con varios diagnósticos psiquiátricos, los que presentan resistencia a tratamiento farmacológico (criterios de refractariedad), que presenten otras comorbilidades, polifarmacia y abandono de tratamiento por efectos secundarios, toxicidad o falta de eficacia.

Referencias bibliográficas

1. Bousman C (2021), et al. Review and Consensus on Pharmacogenomic Testing in Psychiatry. *Pharmacopsychiatry*; 54: 5-17.
2. Bousman, C (2019) et al. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*; 0:0.
3. Brown, L. et al (2019). Clinical Utilization of Pharmacogenetics in Psychiatry Perspectives of Pharmacists, Genetic Counselors, Implementation Science, Clinicians, and Industry. *Pharmacopsychiatry*.
4. González-Castro, T. et al (2013). *Gene*, 526; 454-458.
5. Guttman, Y. et al (2019). *Frontiers in Genetics*; 10 (224).
6. Nicolini, H (2007). *Salud Pública de México*, E155-E156.
7. Pirmohamed, M (2001). *J Clin Pharmacol*; 52, 345-347.
8. Saucedo-Urbe, E (2019). et al. *Brain and Behaviour*, e01249.
9. www.pharmgkb.org

Neuropsicología de los trastornos mentales

Eréndira Orozco Zagal

La neuropsicología se ocupa del estudio de los procesos mentales que posibilitan y dan paso a nuestra habilidad diaria para reconocer objetos, comunicarnos, planear, recordar y tomar decisiones (Eysenk, 1984; Smyth, Morris, Levy y Ellis, 1987).

Históricamente, los estudios de Franz Joseph Gall, así como los hallazgos de Broca y Wernicke, aportaron una amplia comprensión del funcionamiento del cerebro; sin embargo, se encontraban demasiado enfocados en el concepto de *localizacionismo*. Con la llegada de autores como Campbell, Vigotsky o Luria hubo una nueva comprensión del funcionamiento del sistema nervioso.

Los estudios de Luria son los más representativos y sobresalientes en el área de la neuropsicología, plasmando la idea de que una determinada área del cerebro puede estar implicada en el desarrollo de diferentes funciones (León-Carrión, 1995) (figura 5-1). Luria supera el localizacionismo y abre la posibilidad de comprender el funcionamiento cerebral como producto de la interacción de diversas unidades, que permiten al ser humano la actividad mental y comportamental.

La neuropsicología se ha desarrollado con el aporte de las neurociencias y de la psicología contemporánea, permitiendo identificar a través de diversas herramientas el nivel de funcionalidad del paciente, la presencia de alteraciones cognoscitivas y la creación de programas de rehabilitación neuropsicológica como recurso terapéutico. Los objetivos principales de la evaluación

neuropsicológica se resumen a continuación (Muñoz, Cespedes, Tirapu 2001).

Principales objetivos de la evaluación neuropsicológica

- a. Descripción detallada de las consecuencias de lesión o disfunción cerebral en términos de funcionamiento cognitivo.
- b. Definición de los perfiles clínicos que caracterizan a diferentes patologías que cursan con deterioro neuropsicológico.
- c. Contribuir al establecimiento de un diagnóstico más preciso en determinadas enfermedades neurológicas y psiquiátricas, particularmente en aquellos casos, en los que existen alteraciones funcionales, que se encuentran en las primeras etapas de procesos patológicos degenerativos.
- d. Establecimiento de un programa de rehabilitación individualizado a partir del conocimiento de las limitaciones y habilidades del funcionamiento del paciente.
- e. Identificación de los factores de pronóstico, tanto de la evolución por las alteraciones cognitivas, como del nivel de recuperación que se pueda alcanzar.
- f. Valoración médico-legal del nivel de deterioro cognitivo.

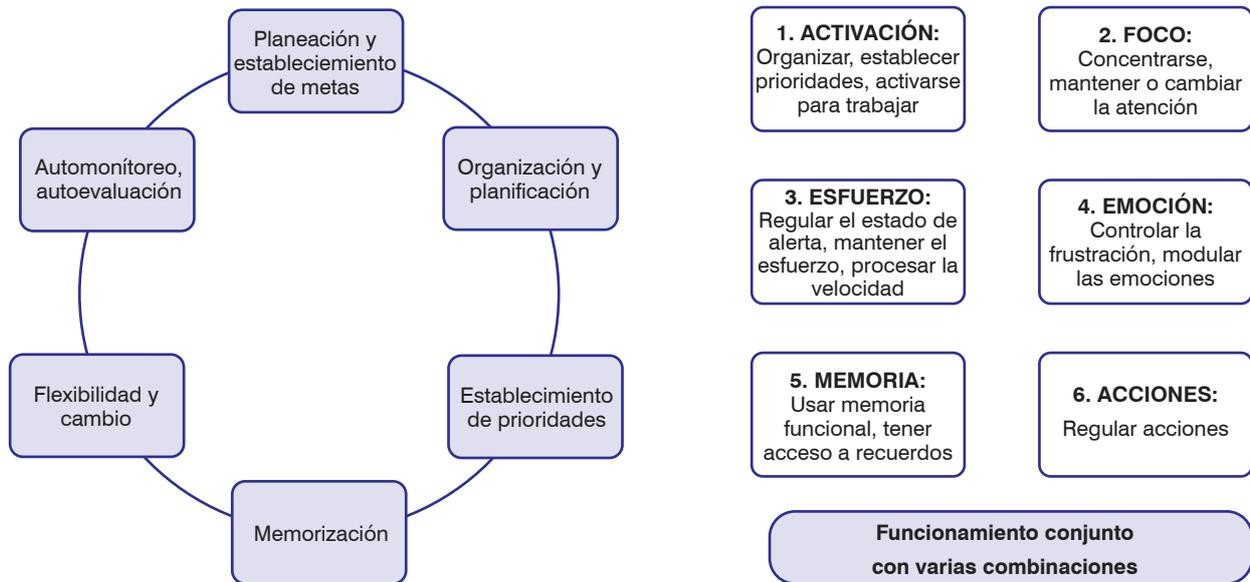


Figura 5-1. Diagrama de las funciones ejecutivas según Meltzer y Krishnan (2007) y Brown (2005).

La evaluación de las funciones cognitivas requiere de exploraciones neuropsicológicas con instrumentos estandarizados. Los resultados de la aplicación que estos instrumentos nos proporcionan es una descripción detallada de la capacidad cognitiva que el paciente posee en ese momento. La elección de los instrumentos siempre se realizará en función de las particularidades patológicas del paciente y el objetivo clínico del evaluador (cuadro 5-1). En psiquiatría uno de los recursos más valiosos es la clasificación taxonómica de los padecimientos mentales. De tal forma que las alteraciones cognitivas, conductuales y afectivas son representadas en un número finito de categorías diagnósticas y que, a su vez, se constituyen de criterios sintomáticos, temporales y de funcionalidad. La presente revisión ofrece un análisis descriptivo de los síntomas psíquicos y su relación con las alteraciones de las funciones mentales superiores de los principales trastornos mentales, es decir: trastornos del estado de ánimo, psicosis, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos del ciclo de sueño-vigilia, trastornos de la personalidad y otros.

Alteraciones neuropsicológicas en la psicosis del espectro esquizofrénico

En el espectro esquizofrénico, los déficits neurocognitivos son amplios y su heterogeneidad clínica imposibilita la construcción de un perfil neuropsicológico patognomónico. Empero, múltiples estudios neuropsicológicos señalan funciones críticas para este grupo de padecimientos, como lo son la atención (sostenida, selectiva y dividida), la memoria (verbal y visual), las funciones ejecutivas y la cognición social. Las afecciones cognitivas anteriormente señaladas podrían explicar la naturaleza sindromática de este trastorno y la limitación que el paciente habitualmente experimenta para adquirir, retener, aprender o reaprender todo tipo de información. El perfil neuropsicológico de este espectro patológico es un componente nuclear y pueden tener lugar aun en ausencia de síntomas positivos o negativos (síndrome relacionado con un mayor grado de deterioro cognitivo).

Atención

La atención es una actividad direccional que tiene como función facilitar el desarrollo de otros procesos mentales. Son varios los aspectos de la función atencional que son disfuncionales en la esquizofrenia: atención

Cuadro 5-1. Regiones corticales prefrontales: funciones y síndromes asociados (Alegría, 2005; Buriticá y Pimienta, 2007; Lopera, 2008; Slachevsky et al., 2005; Stuss y Levine, 2002).

Región cortical prefrontal	Funciones asociadas	Síndromes
Dorsolateral	Memoria de trabajo	
	Razonamiento/abstracción	
	Categorización	
	Flexibilidad cognitiva	Síndrome disejecutivo
	Comprensión de situaciones	
	Actualización	
Orbitofrontal/ ventromedial	Secuenciación	
	Conductas sociales	
	Procesos emotivos	
	Selección de objetivos	
	Toma de decisiones	Desinhibición comportamental
	Aspectos de la personalidad	
Superomedial/ ventromedial/ cingular	Control de impulsos	
	Teoría de la mente	
	Control atencional	
	Planificación	Síndrome apático
	Motivación	

sostenida, que está relacionada a la vigilancia; atención dividida, hace referencia a la dificultad para prestar atención a más de un estímulo al mismo tiempo; y la atención selectiva que implica concentrarse en un estímulo desechando otros presentados simultáneamente. Sumado a lo anterior, los pacientes con esquizofrenia presentan dificultad para distinguir entre información fundamental e información accesorio o irrelevante. Las alteraciones o déficit atencionales tienen un impacto en la memoria, puesto que la información quedaría mal registrada y codificada y, por lo tanto, presentaría fallas en la evocación.

Memoria

Diversos estudios han evidenciado que los pacientes con esquizofrenia presentan déficit en la memoria verbal, particularmente en la memoria declarativa y episódica, así como en la memoria auditiva. Los trastornos de la memoria no se deben a olvidos rápidos, sino a trastornos en la codificación y la generación de estrategias para la recuperación de recuerdos, deviene así un registro

inadecuado de información, siendo evocada con dificultad y traducéndose en déficit en el aprendizaje (Green, 1996; Green, Kern, Braff y Mintz, 2000).

Funciones ejecutivas

Las funciones ejecutivas regulan la actividad mental de alto nivel, permitiendo dirigir el comportamiento hacia el logro de objetivos y resolución de problemas. Para esto es fundamental emplear diversas estrategias y/o habilidades como: la organización, planeación, anticipación, monitoreo, inhibición, flexibilidad mental, memoria de trabajo y verificación de la conducta. La dificultad en la resolución de problemas, la escasa habilidad para planificar, los trastornos en la voluntad, la tendencia a perseverar en las respuestas, el pobre juicio social y la falta de flexibilidad cognitiva responden a estas alteraciones cognitivas.

Dentro de las funciones ejecutivas, la memoria de trabajo constituye una interfaz entre la atención, la memoria y las funciones ejecutivas. Brinda continuidad temporo-espacial, permitiendo mantener en línea

una representación de los estímulos aun cuando ya no están en el campo perceptivo. Las fallas en esta función dan paso a que las tareas se fragmenten temporal y lógicamente, perdiendo equilibrio y predominando la estimulación inmediata.

Cognición social

Se considera como un dominio mediador entre la neurocognición y el comportamiento social. Se encarga del procesamiento emocional, que permite representar en la mente las intenciones y disposiciones de otros, para explicar y predecir sus conductas en los diferentes contextos sociales, involucra un conjunto de reglas sociales que las personas deben manejar en diferentes contextos, como la interpretación de actos no verbales o el sentido de algunos verbos con el objetivo de realizar inferencias acerca de situaciones sociales ambiguas o complejas. En el paciente esquizofrénico hay un déficit en la capacidad para crear una metarrepresentación (atribuir emociones e intenciones a otros) lo cual dificulta su funcionamiento social. El compromiso social generalmente empeora con el curso de la esquizofrenia, elemento psicopatológico resistente al tratamiento antipsicótico.

Alteraciones neuropsicológicas en el trastorno obsesivo compulsivo

En el trastorno obsesivo compulsivo se ha encontrado hiperactividad en la corteza prefrontal de circuitos frontoestriales y sus conexiones tanto en el núcleo caudado, núcleo *accumbens*, como en la corteza paralímbica (Rasmussen y Eisen, 2001; Rauch et al., 2001; Savage, 2001).

Desde el punto de vista cognitivo hay presencia de déficit en la memoria no verbal y en las funciones ejecutivas. Las alteraciones en la memoria no verbal pueden presentarse tanto en la codificación como en la recuperación de la información. Particularmente las dificultades para codificar información se encuentran asociadas al mal uso de estrategias al momento de organizar el material para su recuperación. El cambio del set atencional, inhibición y resolución de problemas, son

parte de las funciones ejecutivas con más alteraciones en el paciente con TOC (Chamberlain, et al., 2005).

La corteza prefrontal dorsolateral se encarga de regular acciones complejas, funciones ejecutivas, control inhibitorio y elaboración de estrategias para la resolución de problemas. Su mal funcionamiento da paso a la incapacidad para cambiar de un patrón a otro cuando se requiere y brindar así una respuesta alternativa. Las dificultades para detener conductas compulsivas no le permiten al individuo elaborar alternativas de acción y solución de problemas, resultando en la reverberación de la conducta compulsiva (Kuelz, et al., 2004).

La toma de decisiones está asociada a la corteza orbitofrontal (zona ventromedial) y sus conexiones con la amígdala, el hipotálamo, la corteza cingulada, la parte basal del cuerpo estriado y la corteza paralímbica. A partir de este circuito podemos explicar a nivel cognitivo la incapacidad para seleccionar la información relevante del entorno (Durán, et al., 2007).

Alteraciones neuropsicológicas en los trastornos de la personalidad

El estudio de los trastornos de la personalidad se ha centrado en los síntomas afectivos y comportamentales de las personas que los padecen, sin hacer hincapié en los rasgos neurocognitivos o la presencia de uso y abuso de sustancias. Desde una perspectiva categorial, los estudios neuropsicológicos evidencian marcadas alteraciones en los pacientes con trastorno límite de la personalidad (TLP) y trastorno antisocial (TPA).

En el TLP las evidencias señalan mayor afección en las áreas prefrontales, que participan en la toma de decisiones, flexibilidad cognitiva, planeación, control inhibitorio y regulación emocional, áreas con mayores niveles de disfunción en este trastorno (figura 5-2). El modelo biopsicosocial del TLP de Jackson sostiene que muchas características sintomáticas de este trastorno incluyendo la falta de regulación emocional, de identidad, somatización y disociación, son causadas por conexiones interrumpidas entre la corteza prefrontal y otras regiones del cerebro que conectan las funciones cognitivas superiores, prediciendo un deterioro neu-

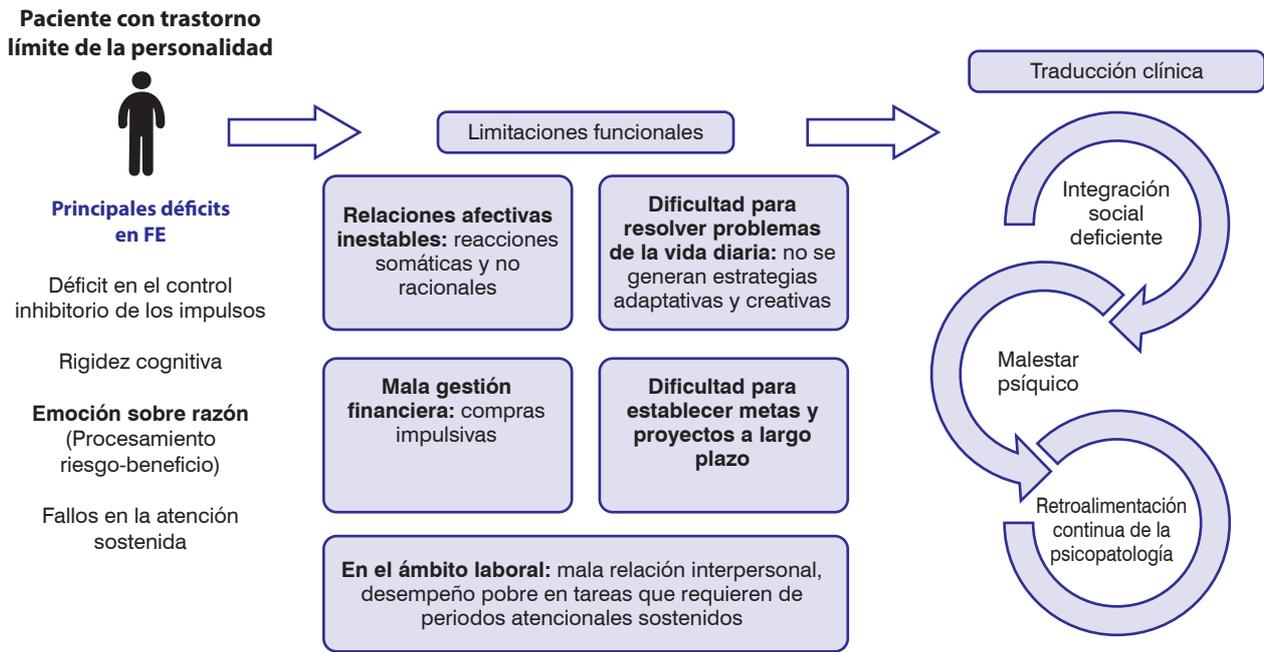


Figura 5-2. Correlato de la neuropsicología y sintomatología del trastorno límite de la personalidad.

rocognitivo global en lugar de un déficit localizado (Meares et al., 1999).

Hay una correlación entre el TPA y el TLP (Chabrol y Leichsenring, 2006). Se identifica que el funcionamiento ejecutivo en sujetos que cumplen criterios para el diagnóstico del TPA presenta alteraciones particularmente en dominios como flexibilidad cognitiva e impulsividad con respecto a la búsqueda del placer inmediato (Tirapu, Pérez, Calvos y Mata 2005). Se ha señalado que áreas de la corteza prefrontal se encuentran alteradas. En el TPA destacan los déficits en las áreas ventromedial, relacionadas con el procesamiento de señales emocionales que guían la toma de decisiones hacia objetivos basados en juicios éticos y sociales (Medina, Botero y Molina, 2013). La planeación del tratamiento e intervención de pacientes con estos padecimientos debe tener presente no sólo los conflictos inconscientes y mecanismos de defensa psicológicos, sino también los déficits cognitivos subyacentes.

Alteraciones neuropsicológicas en los trastornos del estado de ánimo y trastornos de ansiedad

Los pacientes que sufren estos trastornos, además de los síntomas centrales del estado de ánimo, presentan alteraciones de las funciones cognitivas, las cuales se han asociado a factores como la edad de inicio, el consumo de sustancias, severidad de la depresión, número y duración de los episodios depresivos, así como la presencia o ausencia de cuadros psicóticos (Bechara y Martin 2004).

La presencia de déficit cognitivo en el trastorno depresivo mayor (TDM), especialmente en ancianos, puede aparecer clínicamente como una demencia melancólica, término ampliamente utilizado en la literatura clásica psiquiátrica. El nombre que hoy recibe este deterioro cognitivo asociado a la agudeza del cuadro depresivo es el de pseudodemencia depresiva (McClintock, Husain, Greer, Cullum, 2010). Las funciones cognitivas más alteradas en pacientes con TDM son la atención sostenida, la velocidad de procesamiento, el funcionamiento motor y la memoria de trabajo (Fossati, Amar, Raoux, Ergis y Allilaire, 1999; Nebes et al., 2000). En los cuadros depresivos, la presencia de psicosis puede

tener un impacto negativo en dominios como la memoria verbal, memoria visual y psicomotricidad (Snyder, 2013).

La ansiedad y la depresión han sido relacionadas, ya que ambas comparten componentes cognitivos y comportamentales, cuyas bases neurobiológicas involucran redes funcionales y estructuras corticales y subcorticales; sin embargo, los síntomas cognitivos en la ansiedad están menos definidos. En el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) los síntomas definidos como nucleares (estado de anticipación aprensiva y dificultad para controlar la preocupación) parecen interferir en el desempeño de diversas tareas cognitivas. Los resultados de diversos estudios revisados sugieren déficit en la atención selectiva, memoria de trabajo, inhibición cognitiva, toma de decisiones y cognición social, esta última función presenta alteraciones debido a la tendencia de los pacientes a realizar sesgos y atribuciones de forma consistente (Langarita-Llorente y Gracia-García, 2019).

Alteraciones neuropsicológicas en los trastornos del sueño

Todo en la naturaleza responde a un ritmo. La vigilia y el sueño se rigen por un ritmo circadiano (que se repite cada 24 horas). Los humanos cambiamos rítmicamente nuestro metabolismo, la producción de hormonas y la producción de neurotransmisores cerebrales, de esta manera nos adaptamos al entorno. Poseemos un reloj localizado en los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo que depende de la respuesta homeostática hacia el hipotálamo y la respuesta neuroendocrina hacia la glándula pineal; la melatonina juega un rol fundamental en esta respuesta neuroendocrina. Los humanos somos seres esencialmente diurnos, vivimos fases de reposo y actividad. Nuestro tiempo está dominado por la tecnología, junto con la ciencia, obtenemos una vida diferente, pero pagamos un precio: la tecnología trastoca la sincronización que debe caracterizar la relación del ritmo del sueño con muchos otros ritmos del organismo, por ejemplo, la contaminación lumínica.

Los sueños se relacionan con el papel de la acetilcolina y neuropsicológicamente con la activación de regiones límbicas y paralímbicas, la activación de los ganglios basales, la activación de áreas corticales (áreas 19, 22 y 37 de Brodmann) y la desactivación de la corteza parietal cingulada posterior, de la corteza prefrontal dorsolateral y de la prefrontal ventromedial.

Tres son los componentes del proceso de adquisición de conocimiento: codificación de la información, consolidación de la información y recuperación de recuerdos. Durante la vigilia tienen lugar la codificación y la recuperación; una de las funciones del sueño NMOR de ondas lentas, es su participación en la consolidación de la memoria, memoria declarativa; el proceso de consolidación transforma nuevos e inicialmente inestables recuerdos, codificados durante la vigilia, a representaciones más estables, que se integran a la red de recuerdos preexistentes a largo plazo. Importa aclarar que la estabilización de la memoria ocurre durante la vigilia y que la fase de mejoría ocurre durante el sueño mediante la restauración de los recuerdos previamente perdidos o mediante la producción de aprendizaje adicional. En personas sanas los períodos de sueño después del aprendizaje mejoran la memoria no declarativa y los recuerdos declarativos dependientes del hipocampo.

Son situaciones individuales y ambientales diferentes las que actúan como factores precipitantes para el posterior desarrollo de alteraciones del sueño, mismas que se engloban bajo el nombre de insomnio y traducen un deterioro en la producción de melatonina que entre otras acciones se encuentra la regulación de la producción de neurotransmisores y del cortisol. Anatómicamente, las alteraciones en el sueño afectan el lóbulo frontal, regiones específicas orbitofrontal y ventromedial; cuando se integra un síndrome frontal, se le reconoce por déficit atencionales y déficit en las funciones ejecutivas; éstas se asocian a deficiencias en procesos estratégicos de organización, recuperación, monitorización y verificación de recuerdos almacenados (Stuss y Anderson, 2004). Por otra parte, dentro de las funciones ejecutivas afectadas se incluyen dominios basados en el afecto, el control emocional, la conducta moral, el procesamiento de información social y los sín-

Cuadro. 5-2. Principales alteraciones neuropsicológicas de los trastornos mentales.

Psicosis del espectro esquizofrénico
Atención (sostenida, selectiva y dividida), memoria (verbal y visual), funciones ejecutivas y cognición social
Trastorno obsesivo compulsivo
Cambio del set atencional, inhibición, resolución de problemas y memoria no verbal (codificación y recuperación)
Trastornos de la personalidad (límite y antisocial)
Déficit en el control inhibitorio de los impulsos, rigidez cognitiva, emoción sobre cognición (fallo en la evaluación riesgo-beneficio) y atención sostenida
Trastornos del estado de ánimo y trastornos de ansiedad
<i>Trastorno depresivo mayor</i>
Atención sostenida, velocidad de procesamiento, funcionamiento motor y memoria de trabajo
<i>Trastorno de ansiedad generalizada</i>
Atención selectiva, memoria de trabajo, inhibición cognitiva, toma de decisiones y cognición social
Trastornos del sueño
Consolidación de la memoria

tomas dependientes: apatía, falta de iniciativa, agresión y conductas socialmente inapropiadas (Ilioudi, 2013).

Una vez que ocurre una disfunción ejecutiva, no se observa pérdida generalizada de la memoria o afectación de su contenido, pero sí se observa déficit en su funcionamiento y estrategias aplicadas, particularmente se presentan dificultades cuando se ponen en juego habilidades involucradas en la búsqueda y selección de información (Tirapu-Ustarroz y Muñoz-Cespedes, 2005).

Rehabilitación neuropsicológica en psiquiatría

La comprensión del funcionamiento cognitivo y la naturaleza de los déficits, ha permitido la creación de programas de rehabilitación neuropsicológica. Se han tratado de establecer programas de rehabilitación que consideren de forma integral los problemas cognitivos (atención, memoria, lenguaje, habilidades visoespaciales, gnosias, praxias y funciones ejecutivas) y comportamentales; éste último rubro implica reentrenar al paciente a las normas de comportamiento social (Ardila y Rosselli, 2007).

La rehabilitación cognitiva intenta mejorar o compensar los déficits con el objetivo de reducir las limitaciones funcionales e incrementar y normalizar la participación cotidiana del individuo. Los pacientes muestran perfiles que comprenden diversas áreas, por este motivo el término rehabilitación neuropsicológica no ha de limitarse a la rehabilitación cognitiva, ya que implica una rehabilitación integral (Lubrini, Periañez, y Ríos-Lago, 2009).

Antes de plantear un programa de intervención es importante establecer un perfil en el paciente con los siguientes elementos:

- a. Edad.
- b. Estado cognitivo general.
- c. Respuesta a intervenciones neurocognitivas previas.
- d. Recursos cognitivos (inteligencia cristalizada y fluida).

El programa de rehabilitación debe ser individualizado y debe centrarse en alcanzar metas relevantes de acuerdo a las capacidades funcionales de los pacientes, por lo que se sugiere que todo plan terapéutico responda a las siguientes preguntas:

¿Cuáles son los déficit cognitivos?	Realizar una evaluación completa de las funciones cognitivas preservadas y alteradas
¿De qué manera causan problemas en el paciente?	Evaluar las demandas y los apoyos disponibles en el ambiente actual y futuro
¿Qué factores influyen en dichos problemas?	Evaluar la capacidad de aprendizaje y aprovechar las formas del individuo para aprender más fácilmente
¿Qué se puede hacer para mejorar el problema?	Evaluar el grado de comprensión que tiene la familia acerca de las dificultades cognitivas y conductuales, así como las expectativas hacia la intervención

Otros aspectos capitales en los programas terapéuticos son los afectivos, por lo que debe incluirse el aprendizaje y mejoramiento de habilidades de gestión emocional, tanto para el paciente, la familia y los cuidadores. Es importante hacer un seguimiento durante la intervención con el fin de observar los progresos del paciente y así determinar la eficacia de la intervención con base en los objetivos planteados.

Enfoques de la rehabilitación

Restauración (reentrenamiento o estimulación de la función)

El fundamento teórico reside en estimular los distintos componentes de los procesos cognitivos, lo cual dará paso a un mejor procesamiento, una automatización de los mismos y un rendimiento óptimo. La restauración tiene dos objetivos:

- Recuperación de los procesos cognitivos de alto nivel (funciones ejecutivas).
- Fortalecer los procesos básicos.

Compensación

Facilitar la rehabilitación de actividades funcionales, a través de estrategias, alternativas y ayudas externas:

- Entrenamiento con ayudas externas para compensar los déficit.

- Modificación del entorno y acomodación o ajuste de tareas.

Sustitución de funciones

Este enfoque busca mejorar el rendimiento de la función alterada a través de la utilización y optimización de los sistemas cognitivos conservados. Existen dos tipos:

- Sustitución intrasistémica: entrena al paciente para realizar tareas, utilizando niveles básicos o elevados dentro del sistema funcional.
- Sustitución intersistémica: adiestra al paciente para emplear otros sistemas funcionales diferentes al dañado.

Instrumentos de evaluación

La administración razonada de instrumentos de evaluación (conocer cuáles son los procesos cognitivos o estados afectivo-conductuales que evalúa) y el trabajo multidisciplinario incrementan la posibilidad de identificar e implementar programas de rehabilitación efectivos.

Brief assessment of cognition in schizophrenia (Bacs, Keefe et al., 2004)

Fue desarrollado específicamente para evaluar la cognición en el paciente con esquizofrenia a través de diversos test de memoria de trabajo y tareas ejecutivas. A su vez presenta formas alternativas para realizar medidas repetidas.

Matrices Consensus Cognitive Battery (MCCB) (Keefe et al., 2011 y Rodríguez Jiménez et al., 2012)

Esta batería está conformada por 10 instrumentos agrupados en siete dominios: velocidad de procesamiento, atención y vigilancia, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria verbal, aprendizaje y memoria visual, razonamiento, resolución de problemas y cognición social.

Prueba de selección de tarjetas de Wisconsin (WSCT) (*Wisconsin Card Sorting Test*)

Esta prueba permite evaluar la habilidad para la formación de conceptos abstractos y su mantenimiento secuencial. Proporciona medidas objetivas acerca del origen y de la dificultad para concluir unas tareas a través de las diversas etapas de su ejecución. Por ejemplo: conceptualización deficiente, errores perseverativos y fallas para sostener la atención.

Prueba de rastreo (*trail making test*)

Esta prueba está incluida en dos de las baterías antes mencionadas; sin embargo, por sí sola valora velocidad en el rastreo visual, atención, flexibilidad mental, memoria de trabajo y función motora.

Prueba de atención de Stroop (*Stroop test*)

Esta prueba mide la fiabilidad con la que un paciente modifica su esquema perceptual para adaptarse a demandas cambiantes.

Prueba de la figura compleja de Rey-Osterrieth

Permite evaluar organización perceptual, memoria visual, planeación, estrategias para solucionar problemas.

Escala de memoria de Wechsler

Es un instrumento diseñado para evaluar aspectos principales del funcionamiento de la memoria.

Prueba de aprendizaje verbal-auditivo de Rey

Permite evaluar memoria inmediata, curva de aprendizaje, estrategias de aprendizaje y tendencia a la confusión o confabulación en taras de memoria.

Tareas *go-no go*

Permite evaluar atención sostenida, control inhibitorio y flexibilidad mental.

Batería neuropsicológica de funciones ejecutivas y lóbulos frontales (BANFE-2)

Permite obtener un índice del funcionamiento de las tres áreas prefrontales evaluadas: corteza orbitomedial, dorsolateral y prefrontal anterior. Cuenta con las siguientes tareas:

- a. *Stroop* (control inhibitorio).
- b. Prueba de cartas “Iowa” (procesamiento riesgo-beneficio).
- c. Laberintos (seguimiento de reglas).
- d. Señalamiento autodirigido (memoria de trabajo visoespacial autodirigida).
- e. Memoria de trabajo visoespacial secuencial.
- f. Memoria de trabajo verbal, ordenamiento.
- g. Prueba de clasificación de cartas (flexibilidad mental).
- h. Laberintos (planeación visoespacial).
- i. Torre de Hanoi (planeación secuencial).
- j. Resta consecutiva (secuenciación inversa).
- k. Generación de verbos (fluidez verbal).
- l. Generación de clasificaciones semánticas (productividad).
- m. Comprensión y selección de refranes (comprensión del sentido figurado).
- n. Curva de memoria (control, juicio y monitoreo metacognitivo).

Puntos clave

1. La evaluación de las funciones cognitivas requiere de exploraciones neuropsicológicas con instrumentos estandarizados.
2. Los resultados de la aplicación que estos instrumentos nos proporcionan una descripción detallada de la capacidad cognitiva que el paciente posee en ese momento.
3. La elección de los instrumentos siempre se realizará en función de las particularidades patológicas del paciente y el objetivo clínico del evaluador.

Referencias bibliográficas

1. Arango LJ, (2006) Rehabilitación Neuropsicológica, Ciudad de México: Manual Moderno.
2. Ardila A, Rosselli M. (2007). Neuropsicología clínica. Mexico: Manual Moderno
3. Arza, R, Díaz M M, López M C, Fernandez P N, López I, et al (2009). Neuropsychological Dysfunctions in Personality Borderline Disorder: Detection Strategies. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 37(4), 185–190.
4. Ashwin C, Holas P, Broadhurst S, Kokoszka A, Georgiou GA, Fox E. (2012) Enhanced anger superiority effect in generalized anxiety disorder and panic disorder. *J Anxiety Disorders*. 26, 329-36.
5. Balbi, Paula, Roussos, Andres (2012) Investigación Neuropsicológica en el trastornos de ansiedad generalizada. En IV Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología XIX. Jornadas de Investigación VIII. Encuentro de Investigadores en Psicología del MERCOSUR. Llevado a cabo en la Facultad de Psicología Universidad de Buenos Aires, Argentina.
6. Bechara A, Martin EM. (2004). Impaired decision making related to working memory deficits in individuals with substance addictions. *Neuropsychology* 18(1), 152-62
7. Berrío García, N. y Luciano Restrepo, D. (2017). Instrumentos de evaluación del trastorno obsesivo compulsivo: revisión. *Revista Poiésis* (32), 101-115.
8. Berrios GE. (1985) ‘Depressive pseudodementia’ or ‘melancholic dementia’. *Journal Neurol Neurosurg Psychiatry* 48 (5), 393-400.
9. Cardenas SA, Kassel L, Brotman MA, Leibenluft E, McMahon FJ. (2016) Neurocognitive functioning in euthymic patients with bipolar disorder and unaffected relatives: a review of the literature. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 69, 193-215.
10. Chamberlain, S. R., Blackwell, A. D., Fineberg, N. A., Robbins, T. W., Sahakian, B. J. (2005). The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neuroscience & Biobehavioral Review* 29(3), 399-419.
11. Chabrol, H., & Leichsenring, F. (2006). Borderline personality organization and psychopathic traits in nonclinical adolescents: Relationships of identity diffusion, primitive defense mechanisms and reality testing with callousness and impulsivity traits. *Bulletin of the Menninger Clinic* 70(2), 160-170.
12. Dinn W M, Harris C L, Aycicegi A, Greene P B, Kirkley S M, Reilly, C. (2004). Neurocognitive functions in borderline personality disorder. *Progress in Neuro psychopharmacology and Biological Psychiatry* 28, 329-341.
13. Duran FL, Hoexter MQ, Valente AA Jr, Miguel EC, Busatto GF (2009). Association between symptom severity and internal capsule volume in obsessive-compulsive disorder. *Neurosci. Lett*; 452: 68-71
14. Ellis AW, Young AW (2014) Neuropsicología cognitiva humana. España: Masson.

15. Eysenck H. (1970). *The structure of human Personality*. Estados Unidos, New York: Methuen.
16. Fossati, P., Amar, G., Raoux, N., Ergis, A. M., & Allilaire, J. F. (1999). Executive functioning and verbal memory in young patients with unipolar depression and schizophrenia. *Psychiatry Research* 89(3), 171-187.
17. Galindo PG, Sánchez de Carmona F, Wolff M, Tirado M, San Esteban E, Nicolini H, et al. (2013). Neuropsychological evaluation of patients with obsessive-compulsive dysfunction. Evidence of alterations in the central nervous system. *Salud Mental* 16(4), 8-13.
18. Garcia R., Aliste F., Soto G. (2018) Cognición social en esquizofrenia: aspectos cognitivos y neurobiológicos. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. 47 (3), 170-176
19. Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: Are we measuring the "right stuff"? *Schizophrenia Bulletin*, 26(1), 119-136.
20. Guayol FE, Guárdia OJ, Herrera GI, Però CM, Herrera AJ, Herrera GD, et al. (2010). Estimación de la prevalencia puntual de alteraciones neuropsicológicas asociadas al trastorno depresivo mayor. *Escritos de Psicología*. 3 (4), 21-32.
21. Ilioudi, C. (2013). Insomnio crónico y funciones ejecutivas: un estudio neuropsicológico. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Madrid.
22. Kuelz, A. K., Hohagen, F., y Voderholzer, U. (2004). Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: a critical review. *Biol. Psychology*. 65(3), 185-236.
23. Langarita-Llorente, R., & Gracia-García, P. (2019). Neuropsicología del trastorno de ansiedad generalizada: revisión sistemática. *Rev Neurol*. (Ed. imp.), 59-67.
24. León CJ, (1995) *Manual de Neuropsicología Humana*. España: Manuales Siglo XXI España Editores.
25. Lubrini, G., Periañez, J. A. & Ríos-Lago, M. (2009). Introducción a la estimulación cognitiva y la rehabilitación neuropsicológica. En E. Muñoz Marrón, *Estimulación cognitiva y rehabilitación neuropsicológica*. Barcelona, España: UOC
26. Llorente LR, Garcia GP (2019) Neuropsicología del trastorno de ansiedad generalizada: revisión sistemática. *Revista de Neurología*, 69 (2), 59-67.
27. McClintock SM, Husain MM, Greer LT, Cullum MC. (2010). Association Between Depression Severity and Neurocognitive Function in Major Depressive Disorder: A Review and Synthesis. *American Psychological Association*. 24(1), 9-34
28. Meares, R., Stevenson, J., & Comerford, A. (1999). Psychotherapy with borderline patients: I. A comparison between treated and untreated cohorts. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 33(4), 467-472.
29. Medina, C. M. A., Botero, M. G., & Molina, D. (2013). Alteración de las funciones ejecutivas en personas vinculadas al conflicto armado colombiano. *Katharsis: Revista de Ciencias Sociales* (15), 133-152.
30. Muñoz-Céspedes, J. M., & Tirapu-Ustárrroz, J. (2004). Rehabilitación de las funciones ejecutivas. *Revista de neurología*, 38(7), 656-663.
31. Paelecke HY, Pohl J, Leopold B, (2005). Attention and executive functions in remitted major depression patients. *Journal of Affective Disorders* 89(13), 125-135.
32. Pardo V. (2005) Trastornos cognitivos en la Esquizofrenia I: Estudios Cognitivos en pacientes Esquizofrenics: Puesta al Día. *Revista de Psiquiatría Uruguay* 69 (1), 71-83
33. Pino O., Guilera G., Gómez-Benito J., Najas-García A., Rufián S., Rojo E. (2014) Neurodesarrollo o neurodegeneración: Revisión Sobre las teorías de la Esquizofrenia, *Actas Españolas de Psiquiatría*. 42 (4), 1985-95
34. Portellano JA (2005) Introducción a la neuropsicología, Madrid, España: McGraw Hill Education.
35. Portellano JA. (2005) *Introducción a la Neuropsicología*. España: Mac Graw Hill.
36. Rasmussen, S., y Eisen, J. (2001). Epidemiología y rasgos clínicos del trastorno obsesivo-compulsivo. En M. Jenike, L. Baer y W. Minichiello (Eds.). *Trastornos obsesivo-compulsivos. Manejo práctico* (3ra ed., pp. 12-43). Madrid: Harcourt.
37. Rauch, S., Whalen, P., Doogherty, D., y Jenike,

- M. (2001). Modelos neurobiológicos del trastorno obsesivo-compulsivo. En M. Jenike, L. Baer y W. Minichiello (Eds.), *Trastornos obsesivo-compulsivos. Manejo práctico* (3.ª ed., pp. 222-253). Madrid, España: Harcourt.
38. Ruocco A C, Laporte L, Russell J, Guttman H, Paris J. (2012). Response inhibition deficits in unaffected first-degree relatives of patients with borderline personality disorder. *Neuropsychology* 26(4), 473-482.
39. Savage, C. (2001). Neuropsicología del trastorno obsesivo-compulsivo: hallazgos científicos e implicaciones terapéuticas. En M. Jenike, L. Baer y W. Minichiello (Eds.), *Trastornos obsesivo-compulsivos. Manejo práctico* (3.ª ed., pp. 254-275). Madrid, España: Harcourt.
40. Schmidtke, K., Schorb, A., Winkelmann, G., y Hohagen, F. (1998). Cognitive frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*. 43(9), 666-673.
41. Scoville WG (1954). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurosurgery*, 11, 64-83
42. Smyth, M. M., Morris, P. E., Levy, P., & Ellis, A. W. (1987). *Cognition in action*. Lawrence Erlbaum Associates, Inc.
43. Snyder, H. R. (2013). Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. *Psychological bulletin* 139(1), 81.
44. Stahl SM. (2008). *Stahl's Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Cambridge: Cambridge University Press.
45. Stuss, D. T., & Anderson, V. (2004). The frontal lobes and theory of mind: Developmental concepts from adult focal lesion research. *Brain and cognition* 55(1), 69-83.
46. Tempesta D, Mazza M, Serroni N, Moschetta FS, Di Giannantonio M, Ferrara M, et al. Neuropsychological functioning in young subjects with generalized anxiety disorder with and without pharmacotherapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013; 45: 236-4.
47. Tirado D E, Ricardo Garcell E, Reyes ZE, Lóyzaga M. (2007) Neuropsychological characterization in clinical subtypes of an Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) Sample of patients. *Salud Mental* 30 (1), 1-8.
48. Tirapu, J., Perez, A., Calvo, R. & Mata, I. (2005). Propuesta de un modelo dimensional para los trastornos de personalidad. *Actas Españolas de Psiquiatría* 33(4), 254-262.
49. Tirapu-Ustarroz, J., Muñoz-Céspedes, J. M., y Pelegrín-Valero, C. (2005). Memoria y funciones ejecutivas. *Revista de neurología* 41(8), 475-484.

Bases neurobiológicas para el desarrollo de tratamientos farmacológicos en la conducta violenta

Alejandro Molina López, Diana Patricia Guízar Sánchez, Elba Campos Lira

Introducción

La agresión y la violencia no son conceptos equivalentes. La agresión se ha definido como un comportamiento de conducción (positivo o negativo) preferido para obtener y mantener el acceso a los recursos deseados (comida, territorio, parejas de apareamiento), defenderse a sí mismos y a su progenie de los rivales y depredadores, establecer y asegurar un estatus social o relaciones jerárquicas. Desde un punto de vista biológico, se considera una forma altamente funcional de comunicación social que conduce al control activo de los recursos y el entorno social, por lo tanto, es esencial para la supervivencia individual, poblacional y la conservación evolutiva. Por el contrario, la violencia puede surgir de una agresión que es desadaptativa e involucra a una persona que intencionalmente causa daño a otra persona. En algunos casos, la violencia es una forma extrema de agresión. En los seres humanos la conducta violenta es una fuente importante de muerte, lesiones, estrés social y discapacidad, lo que constituye una carga importante para la salud pública en todo el mundo. Si bien tiene múltiples determinantes, incluidos factores culturales, sociales y psicológicos, la caracterización de los factores neurobiológicos (estructurales y funcionales) y genéticos pueden conducir en última instancia al desarrollo de biomarcadores y al diseño racional de estrategias de tratamiento.

Subtipos de agresión

Los Institutos Nacionales de Salud Mental desarrollaron los criterios de dominio de investigación (RDoC) para guiar a los investigadores en el estudio de los problemas subyacentes en la psicopatología. En los RDoC, la agresión se ha dividido en tres tipos:

1. **No recompensa (frustrante):** asociada con no obtener una recompensa después de hacer un esfuerzo.
2. **Defensiva:** en respuesta a una amenaza.
3. **Ofensiva:** para lograr un objetivo. Se trata de comportamientos con diferentes etiologías, manifestaciones psicológicas, fisiológicas y biológicas.

Los dos primeros ocurren típicamente en el contexto de altos niveles de excitación emocional, son abiertos, abruptos, exaltados, afectivos, hostiles y asociados con la ira y la rabia. Constituyen una respuesta explosiva, defensiva y descontrolada a la frustración o la percepción de una amenaza; se han vinculado con historia de abuso, impulsividad, emociones negativas (como ira y frustración), problemas de atención, ansiedad y problemas en las relaciones con los compañeros. En contraste, la proactiva u ofensiva se describe como encubierta, premeditada, depredadora y orientada a objetivos. Se realiza con el objetivo planificado de ob-

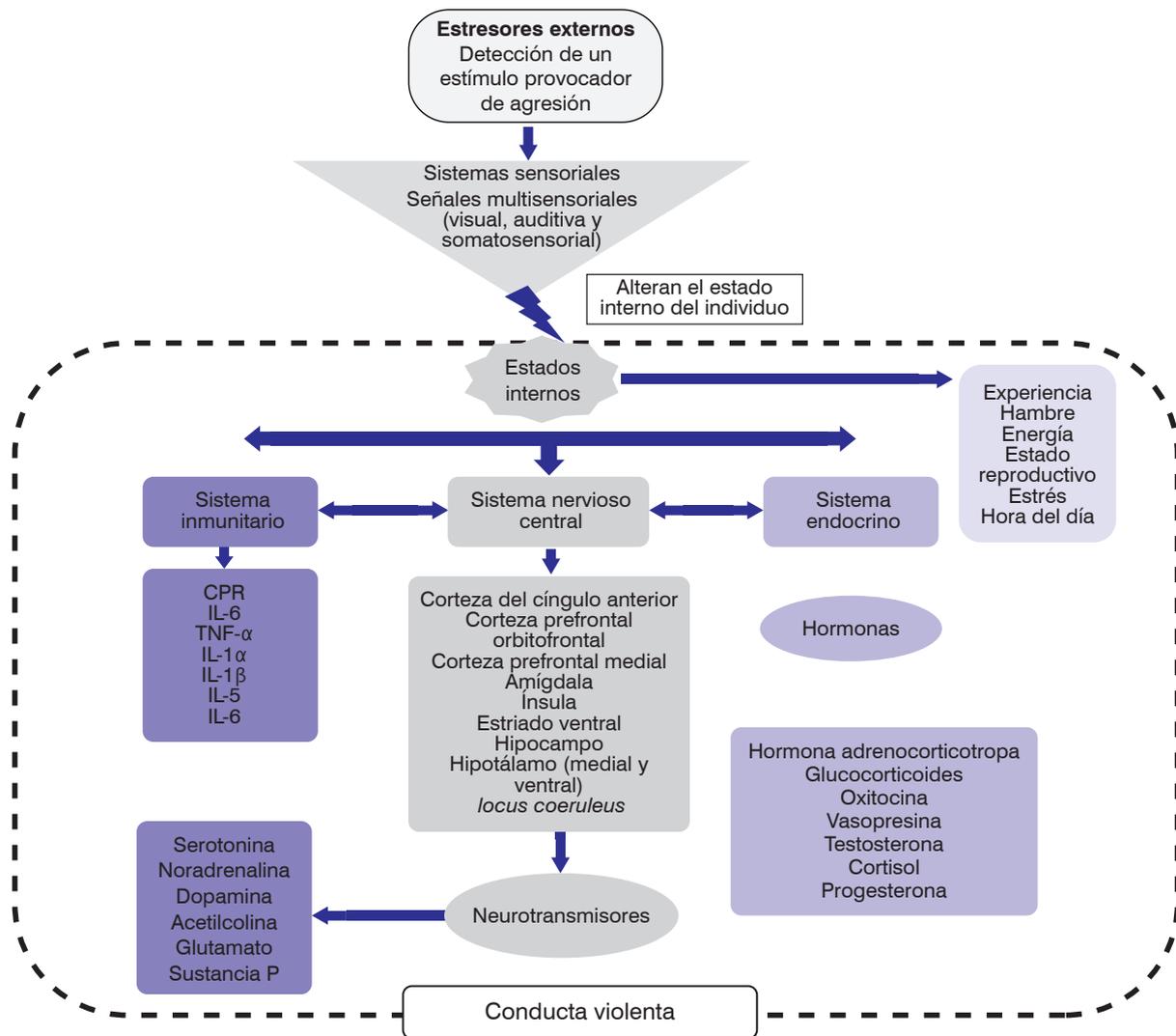


Figura 6-1. En los seres humanos, un banco popular para comprender la agresión se denomina modelo de agresión general. En este modelo, una situación que provoca una conducta violenta (*input*) altera el estado interno del individuo, lo que a su vez afecta los procesos de valoración y decisión que conducen a resultados violentos. Se presentan a continuación los sistemas neurológicos (estructuras cerebrales y neurotransmisores), endocrinológicos e inmunitarios involucrados.

tener un determinado resultado favorable, como poder personal o económico. Existe una excitación fisiológica mínima asociada; se ha relacionado positivamente con la psicopatía, agresión física y delitos violentos.

Modelos animales de la conducta violenta

A lo largo de la historia en el estudio de todo aquello que interfiere con el funcionamiento normal y patológico del ser humano, el uso de modelos animales es algo recurrente. Y el funcionamiento del sistema nervioso y su relación con los diversos comportamientos no es la excepción.

Inicialmente, nuestra curiosidad innata nos llevó a la exploración del comportamiento agresivo desde un punto de vista evolutivo, debido a que es una estrategia altamente conservada en el reino animal, incluido el ser humano, que implica sobrevivencia. Se puede decir que la agresión o la conducta violenta es un fenómeno normal y necesario del comportamiento social, ya que asegura la protección de recursos valiosos como son el territorio, la comida y pareja, así como el control de la jerarquía social.

No obstante, en el ser humano los comportamientos agresivos y conductas violentas excesivas son consi-

derados patológicos y son síntomas que se distribuyen en diversos desórdenes psiquiátricos que representan un problema de salud a nivel global. Aunado a esto, el escalamiento en la incidencia de estas conductas en las últimas décadas en la población en general ha renovado el interés de proponer modelos animales novedosos, implementando nuevas tecnologías del mapeo, así como la manipulación de la estimulación neuronal de las vías específicas involucradas en el comportamiento agresivo exacerbado y los factores ambientales de que los desatan.

Históricamente, el estudio de del comportamiento agresivo en modelos animales se ha dividido en dos grupos: aquellos que analizan el comportamiento agresivo impulsivo u ofensivo y defensivo y modelos de comportamiento agresivo predatorio.

Modelos de comportamiento agresivo ofensivo y defensivo: polimorfismo genético asociado al comportamiento agresivo

Algunos de los modelos para el estudio de la agresión ofensiva se han llevado a cabo desde la década de los 1960, como el modelo de agresión inducida por aislamiento. Este modelo es uno de los más usados en la farmacología de la agresión. Se lleva a cabo mediante el aislamiento de animales machos (comúnmente especies murinas) durante varias semanas, cuando éstos son expuestos a la interacción con otro animal del mismo sexo, la gran mayoría desplegará un comportamiento de ataque, principalmente si la exposición se realiza en el hábitat domestico del individuo aislado. Cuando las pruebas se realizan en un ambiente neutro, estos resultados difieren y se presenta una mezcla de comportamientos ofensivo-defensivos y de fuga. Esta última variante ha sido ampliamente utilizada en la prueba de fármacos como las benzodiazepinas y agonistas de receptores de serotonina, sin embargo, con este modelo se presentan varios efectos secundarios.

Paradigma residente-intruso

En este modelo el macho es colocado en un ambiente conjunto con una hembra, el cual propicia la defen-

sa del territorio. Al ingresar otro macho intruso, el comportamiento agresivo desplegado por el macho residente será para establecer el dominio del territorio y la defensa de la hembra en cuestión. Este modelo se realiza generalmente con ratas, aunque ha sido observado incluso en humanos. Gracias a este modelo experimental en hámsters, fue descrita la vía vasopresinérgica que actúa en el área preóptica y del hipotálamo anterior que estimula el despliegue de un comportamiento de dominancia y agresión. Este modelo también se utiliza para observar la conducta de agresión defensiva de las hembras cuando se encuentran en estado de lactancia.

Agresión inducida por miedo o dolor

Este modelo de la conducta agresiva es clasificado como defensivo, se presenta tanto en machos como en hembras y es comúnmente desarrollado con un par de individuos a los que se les provoca dolor mediante descargas eléctricas. En este tipo de experimento ambos animales tienden a atacar ante cualquier estímulo posterior a la inducción de dolor, adoptando posturas defensivas y emitiendo chillidos, que son considerados comportamientos reactivos. Este modelo se utilizaba comúnmente para la prueba de fármacos anti agresividad, no obstante, la limitante de este modelo para estos casos es la dificultad para distinguir el efecto en la agresividad de simplemente un efecto analgésico.

Los modelos animales anteriormente mencionados son algunos ejemplos que fueron muy utilizados durante las décadas de los 1980 y 1990 para la prueba de fármacos en búsqueda de tratamientos efectivos en desordenes psiquiátricos que involucran conductas agresivas.

Sin embargo, la mayoría de estos modelos analizaban mecanismos relacionados con conductas de comportamiento agresivo normal adaptativo, cuando el interés principal en el campo clínico es dilucidar los mecanismos involucrados en el comportamiento agresivo excesivo en seres humanos, particularmente de aquellos individuos extremadamente violentos. La necesidad de desarrollar modelos animales provocando comportamientos agresivos y de violencia más afines a los del ser humano, válidos, con relevancia neurobiológica con base en los mecanismos moleculares y genéticos, era imperante.

Sietse de Boer (de Boer, 2018) establece que estos modelos de agresividad excesiva, que carecen de toda naturaleza de comportamiento natural de sobrevivencia, para ser válidos y operacionales, deben cumplir con los siguientes cinco factores: (1) un umbral de provocación bajo y una latencia corta para iniciar el ataque; (2) alta frecuencia e intensidad, causando un daño significativo; (3) desprecio de las señales de apaciguamiento; (4) falta de estructura de comportamiento normativos de la especie, los ataques son deficientes para transmitir la intención y apuntan a partes vulnerables del cuerpo del oponente; y (5) falta de contexto o mal juicio de las características críticas del oponente, como la edad y el sexo.

En estos casos, se incluye el uso de individuos salvajes, que en comparación con los animales de laboratorio, muestran niveles mucho más altos y rangos más amplios de agresión ofensiva adaptativa innata y normal. Además, son capaces de desarrollar un efecto conocido como de “luchador entrenado”, en donde se desarrollan conductas violentas escaladas y mejoramiento de la agresión ofensiva después de victorias anteriores, que se ha observado en diversas especies animales. Este modelo animal ha permitido comparar las diferencias de la activación neuronal entre organismos normales o no violentos y aquellos que lo son en exceso, observando cambios en la inervación y regulación de la red neural involucrada en este comportamiento.

Los modelos que involucran agresión intensificada por alcohol no son del todo nuevos y se sabe que la exposición aguda a dosis bajas y la abstinencia por tiempos prolongados de esta sustancia incrementan el comportamiento agresivo. Nuevos datos a partir de este modelo proponen que las redes neurales que propician la conducta violenta y las vías que regulan la euforia por ingesta de alcohol interactúan de manera estrecha. Por ello, factores epigenéticos involucrados en el sistema de recompensa favorecen la incidencia de las conductas violentas.

Uno de los modelos más interesantes, que se desarrolló a partir de un descubrimiento clínico, es el de agresión anormal similar a un depredador en ratas con baja producción de glucocorticoides. Esta baja producción de glucocorticoides es una característica que comparten

pacientes con desorden de personalidad antisocial. La agresividad anormal de estas ratas está relacionada con la activación de estructuras cerebrales involucradas en la vía de la regulación de la agresión predatoria. Lo que lo hace un modelo ideal para continuar con el estudio de estos desordenes de personalidad que parecen carecer de conexión con las emociones que desatan la conducta agresiva (de Boer, 2018).

El modelo de los ataques evocados por estimulación hipotalámica, que se utilizaba para inducir conductas violentas en animales como ratas, gatos y monos, sin importar el sexo del individuo en cuestión ni la naturaleza de la víctima, tenía la desventaja de ser poco específico, ya que los electrodos utilizados para la estimulación eléctrica interferían e incluso dañaban las estructuras circundantes al área de estimulación. Este problema se ha resuelto gracias a los avances en técnicas como la optogenética y la farmacogenética, que permiten localizar, medir y manipular la actividad de subtipos de neuronas, permitiendo así aislar los circuitos neurales específicos involucrados en las conductas agresivas exacerbadas.

En el caso del modelo de incremento de agresividad por aislamiento en etapas tempranas también ha mostrado ser un modelo efectivo para emular comportamientos violentos en humanos. El estrés en animales jóvenes, incrementa la incidencia de comportamientos relacionados con ansiedad y agresividad en la etapa adulta. Hay una extraordinaria similitud en datos estructurales y funcionales de la corteza prefrontal de humanos y animales que han sido expuestos a estas condiciones en etapas tempranas de la vida.

Los modelos anteriormente mencionados y algunos otros se resumen en el cuadro 6-1, en donde se puede observar la relación de los modelos animales, las características de ataque anormal y la característica etiológica correspondiente en humanos, así como los desórdenes psiquiátricos relevantes en el humano.

Estos avances en el conocimiento de los procesos fisiológicos y ambientales que influyen en el desarrollo de las conductas agresivas patológicas o violencia exacerbada representan un gran paso para el desarrollo de mejores tratamientos y estrategias preventivas para disminuir la incidencia de estas conductas que ponen en riesgo no solo la salud y la vida de las víctimas, también del agresor.

Cuadro 6-1. Modelos animales de agresión anormal. Traducción y modificación de Flanigan y Russo, 2019.

Modelo animal	Características del ataque anormal	Característica etiológica humana correspondiente	Desórdenes psiquiátricos de relevancia en humanos
Deficiencia de glucocorticoides	Mayor ataque de partes vulnerables del cuerpo, disminución del estado de alerta y señalización social de agresión	Agresión antisocial asociada al bajo estado de excitación	Desórdenes de personalidad
Exposición aguda a alcohol	Mayor duración del ataque	Agresión inducida por alcohol	Abuso o adicción a sustancias
Exposición aguda a sustancias psicoestimulantes	Mayor duración del ataque, ataques dirigidos a mujeres	Agresión inducida por psicoestimulantes	Abuso o adicción a sustancias
Aislamiento social posterior al destete	Mayor duración del ataque, ataque de partes vulnerables del cuerpo, ataque dirigido a oponentes sumisos, disminución de la señalización social de agresión	Agresión inducida por negligencia y maltrato infantil	Desórdenes de ansiedad y del estado de ánimo
Exposición a esteroides anabólicos	Mayor duración del ataque	Irritabilidad y agresión inducida por el uso de esteroides anabólicos	Abuso de sustancias
Frustración/instigación	Mayor duración del ataque y del estado de excitación	Estado de hiperexcitabilidad asociada a agresión	Trastorno de estrés postraumático, trastorno explosivo intermitente
Autolesión	Mayor motivación para el ataque de intrusos sumisos	Agresión instrumental para conseguir una meta	Desórdenes de personalidad, abuso o adicción a sustancias
Condicionamiento de preferencia de lugar	Mayor preferencia por contextos asociados con intrusos sumisos	Mayor búsqueda de agresión	Desórdenes de personalidad, abuso o adicción de sustancias

Neuroanatomía, neuroimagen y conectividad funcional

Dada la extrema complejidad y multifuncionalidad de los sistemas neuronales, constituye un desafío la comprensión de las estructuras cerebrales, circuitos neuronales y procesos funcionales implicados en comportamientos complejos como la conducta violenta. Además, los circuitos neuronales que parecen controlar la conducta violenta no están especializados solo para este propósito, sino que apoyan un funcionamiento más generalizado, como la reactividad emocional, la regulación emocional y el control cognitivo.

Se ha documentado en la conducta violenta: un volumen reducido, hiperrespuesta e hiporrespuesta a las amenazas en la amígdala, agrandamiento del cuerpo estriado (núcleos caudados, putamen y núcleo accumbens), menor volumen de la corteza frontal medial y una

corteza orbitofrontal más grande, cambios en el grosor de la corteza frontal media, la corteza frontal superior, la corteza cingulada anterior y las regiones temporales. Lo que sugiere que el circuito fronto-límbico-estriado está involucrado en este tipo de conductas (figura 6-1).

Corteza prefrontal

Desde una perspectiva neurobiológica, se incluyen las acciones de la corteza prefrontal (CPF) y sus conexiones recíprocas con las estructuras del cerebro medio involucradas en el sistema de respuesta a amenazas agudas, incluida la amígdala, la sustancia gris periacueductal (SGPA) y el hipotálamo. A su vez, estos regulan el sistema de respuesta al estrés hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA). La interacción entre la CPF y las estructuras cerebrales involucradas en la red de comportamiento social (núcleo hipotalámico anterior, el hipotálamo

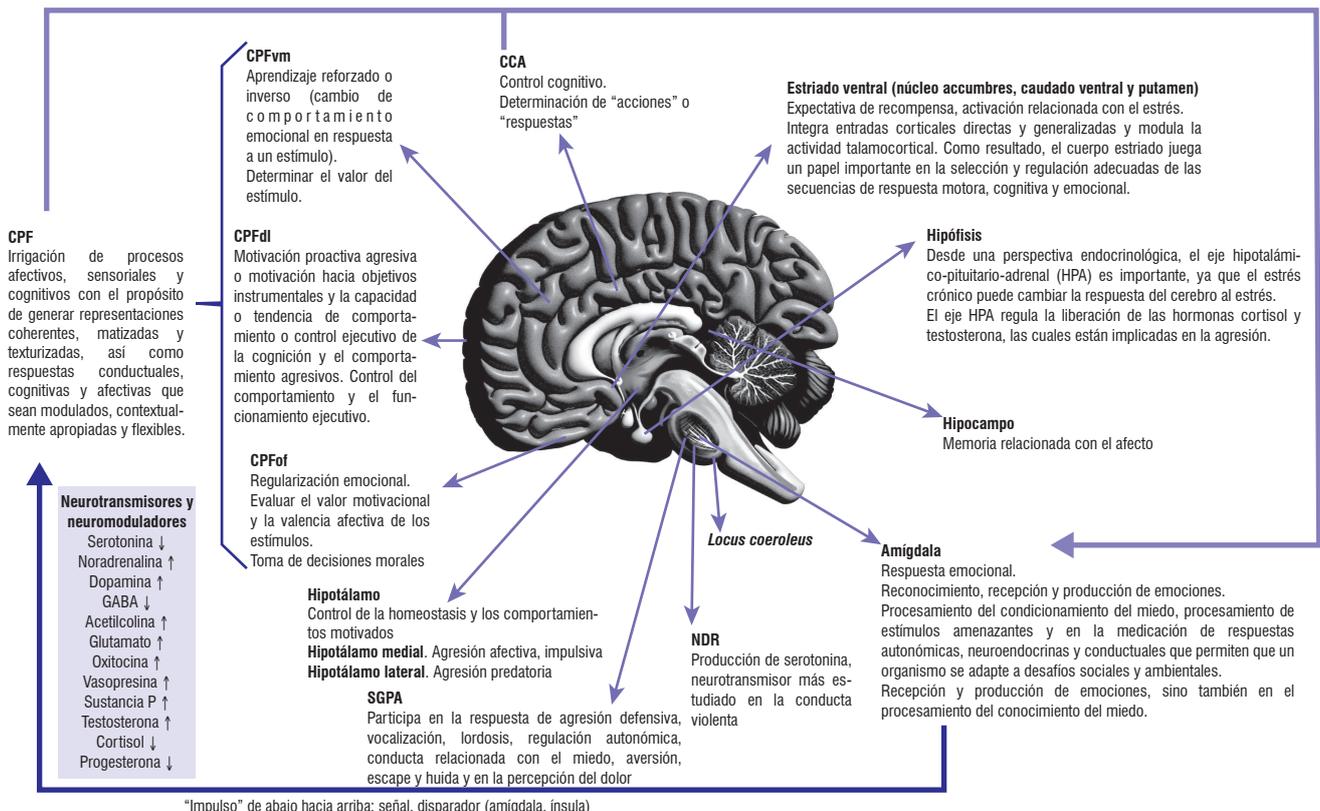
ventromedial, la amígdala medial, el septum bilateral, el SGPA y el núcleo del techo de la estría terminal) permite un control “de arriba hacia abajo” sobre la conducta violenta, las cuales son matizadas por la CPF ventromedial (CPFvm), al proporcionar información sobre las recompensas potenciales y los costos de la acción futura, incluida la respuesta violenta.

La CPF orbitofrontal (CPFof), CPFvm y la corteza del cíngulo anterior (CCA) son particularmente relevantes por su extensa conectividad estructural con la amígdala. La reducción de materia gris y volumen en el CCA junto con la reducción de la activación funcional de la CPFof/CPFvm, en conjunto con una mayor actividad de la amígdala se han asociado con conductas violentas.

La conducta violenta puede surgir con base en el reclutamiento del sistema de respuesta de amenaza aguda, con hipofuncionalidad concurrente de la CPF (control deficiente de arriba hacia abajo) y una mayor expectativa cognitiva de recompensa con una disminución de las expectativas de consecuencia para los comportamientos agresivos.

Amígdala

Es una estructura del lóbulo temporal medial que juega un papel fundamental en la integración de estímulos con relevancia sensorial, emocional y motivacional. Múltiples conexiones neuronales entre la amígdala y otras regiones del sistema nervioso central (SNC) dan forma a las respuestas cognitivas, afectivas, motoras y del sistema nervioso simpático a estímulos ambientales afectiva y motivacionalmente sobresalientes. Los estudios de imágenes estructurales apoyan el volumen reducido de la amígdala, mientras que los estudios de expresión facial indican una mayor capacidad de respuesta de la amígdala en individuos con rasgos violentos. Los estudios de imágenes han sido más consistentes, con una amígdala hiporreactiva y una actividad cortical orbitofrontal alterada observada en psicópatas que están en riesgo de comportamientos instrumentales, proactivos y agresivos. Estos hallazgos sugieren que la sobreactivación de la amígdala y una mayor sensibilidad a las amenazas de la amígdala (miedo) pueden estar



CPF= Corteza prefrontal, CPFvm= Corteza prefrontal ventromedial, CPFdl= Corteza prefrontal dorsolateral, CCA= Corteza del cíngulo anterior, SGPA= Sustancia Gris Periacueductal, NDR= Núcleo Dorsal del Rafe.

Figura 6-2. “Freno” de arriba hacia abajo: supresión/regulación (corteza frontal orbital, circunvolución del cíngulo anterior).

asociadas con la vulnerabilidad a la conducta violenta en un modelo “de abajo hacia arriba”.

Neuroanatómicamente, la amígdala se divide a menudo en regiones basolateral, central y cortical. De relevancia para la violencia y la agresión, la amígdala basolateral recibe principalmente información sensorial de la corteza y el tálamo, mientras que la amígdala central es la región principal de salida, que se proyecta al tronco cerebral y las regiones subcorticales, y está controlada por neuronas principalmente GABAérgicas entre estas regiones.

Personas con lesión en la amígdala muestran dificultades en reconocer las señales faciales de malestar y tienen dificultades para generar respuestas de miedo condicionadas. Esto es parecido a lo que ocurre en individuos con alta tendencia a la violencia (adolescentes con callo emocional y psicópatas adultos).

Cuerpo estriado

Está compuesto por el núcleo caudado, el putamen y el globo pálido. Integra entradas corticales directas y generalizadas modulando la actividad talamocortical. Como resultado, juega un papel importante en la selección y regulación adecuadas de las secuencias de respuesta motora, cognitiva y emocional o en otras palabras del procesamiento de información dirigido a objetivos, motivacional y de riesgo-recompensa. Estas actividades están moduladas por los sistemas de dopamina y serotonina, que juntos codifican el valor esperado y el riesgo-recompensa de las acciones en respuesta a señales ambientales.

Estudios de neuroimagen

Estudios de neuroimagen estructural: se han encontrado disminuciones del volumen de sustancia gris en la CPFof en sujetos adultos de una muestra criminal que mostraba psicopatía, en adolescentes varones encarcelados con caracteres psicopáticos, en delincuentes violentos y en psicópatas que no han podido evitar condenas criminales. La corteza prefrontal, sin embargo, no es la única estructura que está vinculada a un comportamiento violento y agresivo, se han documentado volúmenes reducidos de materia gris en los lóbulos temporales medial y lateral.

Dentro de la región temporal, los déficits en el complejo amígdala-hipocampo, que se encuentra dentro de la corteza temporal medial, están particularmente asociados con el comportamiento violento y agresivo; con reducciones significativas de volumen y deformaciones de forma en la amígdala bilateral en psicópatas, particularmente en los subnúcleos basolateral y central.

Se ha encontrado una reducción de la materia gris regional en las circunvoluciones parahipocampales bilaterales, la amígdala, el hipocampo y la CPFof.

Estudios de neuroimagen funcional: los estudios llevados a cabo en sujetos violentos y antisociales muestran una actividad funcional atípica en la CPFof, la CPFvm y la CCA a menudo manifestada como una hipofuncionalidad. Estudios revelan una activación pronunciada de la amígdala cuando los sujetos muestran expresiones faciales enojadas o temerosas, comportamiento violento y trastorno explosivo intermitente.

Las experiencias subjetivas pueden influir en el volumen y la conectividad de la amígdala. Los veteranos con trastornos de conducta agresiva tienen una respuesta cerebral más intensa a los estímulos externos, incluida la amígdala y tienen una menor conectividad entre la amígdala y la corteza prefrontal. De manera similar, los adolescentes expuestos a la agresión familiar muestran un mayor volumen de la amígdala y patrones alterados de conexiones con regiones corticales.

Los estudios recientes más extensos de neuroimagen funcional se han realizado generalmente en poblaciones de psicópatas. Éstos han demostrado niveles más bajos de actividad en la amígdala cuando ven imágenes que muestran violaciones morales e imágenes con caras de miedo, también durante el condicionamiento aversivo y mientras ven imágenes de estímulos aversivos así como en una tarea de recuerdo de palabras con contenido emocional frente a otras neutras.

Los estudios con resonancia magnética funcional (RMf) han demostrado que la capacidad de respuesta de la amígdala parece aumentar en individuos agresivos; se ha observado un aumento de la actividad de la amígdala izquierda en pacientes varones con personalidad límite durante las fases de inducción de la ira y agresión.

Agresión ofensiva, proactiva o depredadora

Desde la morfología, la agresión proactiva tiene una correlación: 1) positiva con la densidad de materia gris (DMG) en la corteza prefrontal dorsolateral (CPFdl) bilateral, la CPFdl puede desempeñar un papel importante en la motivación proactiva agresiva o motivación hacia objetivos instrumentales y la capacidad o tendencia de comportamiento o control ejecutivo de la cognición y el comportamiento agresivos; y 2) negativa con la corteza del cíngulo posterior (CCP), estructura probablemente relacionada con la cognición moral y la emoción proactiva relacionada con la agresión, por ejemplo, baja empatía.

Desde el punto de vista funcional, la agresión proactiva presenta una correlación negativa entre la CPFdl izquierda y los lóbulos parietales inferiores (LPI) bilaterales. Además de una fuerza más débil de conectividad funcional entre CCP y otras áreas cerebrales [CPFdl bilateral, LPI bilateral, corteza cingular anterior

(CCA), corteza prefrontal medial (CPFm) y precúneo]. Las intenciones o comportamientos relacionados con la agresión proactiva serían inhibidos por los sistemas morales, por tanto, la capacidad o tendencia de la desinhibición moral (por ejemplo, ignorar los resultados morales negativos, el dolor o pérdida de las víctimas y la desvinculación moral) pueden facilitar la agresión proactiva, ya que la CPFdl juega un papel crítico en la capacidad o tendencia de monitoreo del comportamiento, los LPI juegan un papel crítico en el cálculo del costo social de dañar a otros; estos junto con la CCP están involucradas en la emoción moral (por ejemplo, la culpa y la empatía del dolor).

La menor conectividad funcional entre CCP, LPI bilaterales, CPFm, CCA, precúneo y la red neural por defecto (RND) pueden estar relacionada con el rasgo de agresión proactiva, debido a que ésta última juega un papel importante en la moral psicológica (culpa), la identidad moral, la teoría de la mente y la empatía (figura 6-3a).

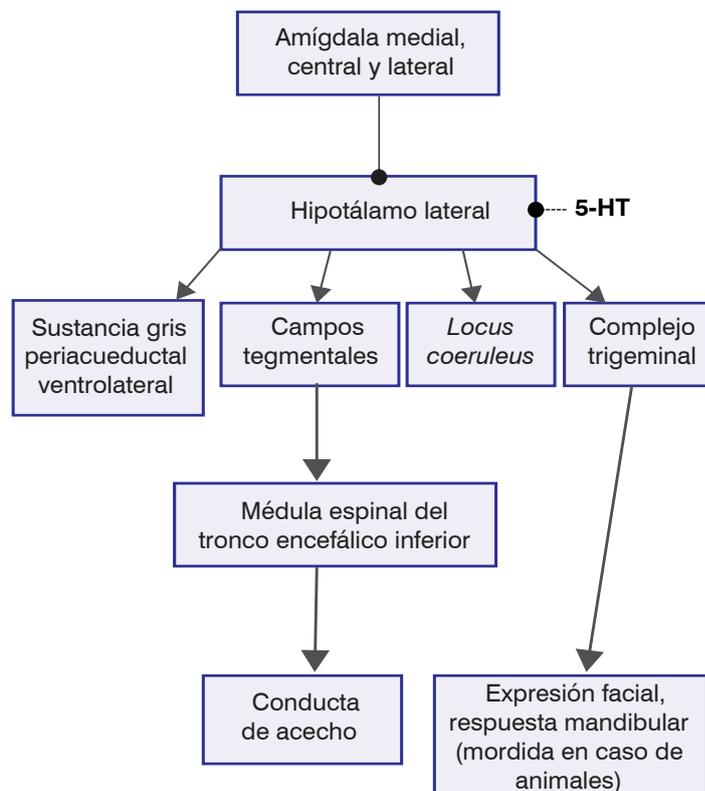


Figura 6-3a. Circuito de la agresión predatoria.

HT serotonina; D dopamina; GABA ácido gamma aminobutírico; GLUT glutamato; ENK encefalina; NE norepinefrina; SP sustancia P.

Agresión impulsiva (centros y circuitos)

La agresión impulsiva es generalmente una respuesta inmediata a un estímulo del medio ambiente. Refleja una percepción exagerada de las amenazas, lo que puede ir ligado a un desequilibrio entre los controles inhibidores corticales de arriba-abajo (disfunción cortical prefrontal que resulta en una regulación o control inadecuado una respuesta violenta) y los impulsos límbicos de abajo-arriba (disfunción límbica que impulsa una respuesta violenta). El “ataque afectivo” puede ser

controlado desde una gran extensión del hipotálamo medial, la amígdala medial (de la que recibe información excitadora) y la SGPA dorsal del tronco del encéfalo (a la que envía información excitadora). Desde esta última hay conexiones excitadoras con el *locus coeruleus* y el núcleo solitario que median las respuestas autónomas durante el ataque afectivo; también hay conexiones excitadoras con los centros de los nervios trigémino y facial para el control de la apertura de la boca y las vocalizaciones (figura 6-3b).

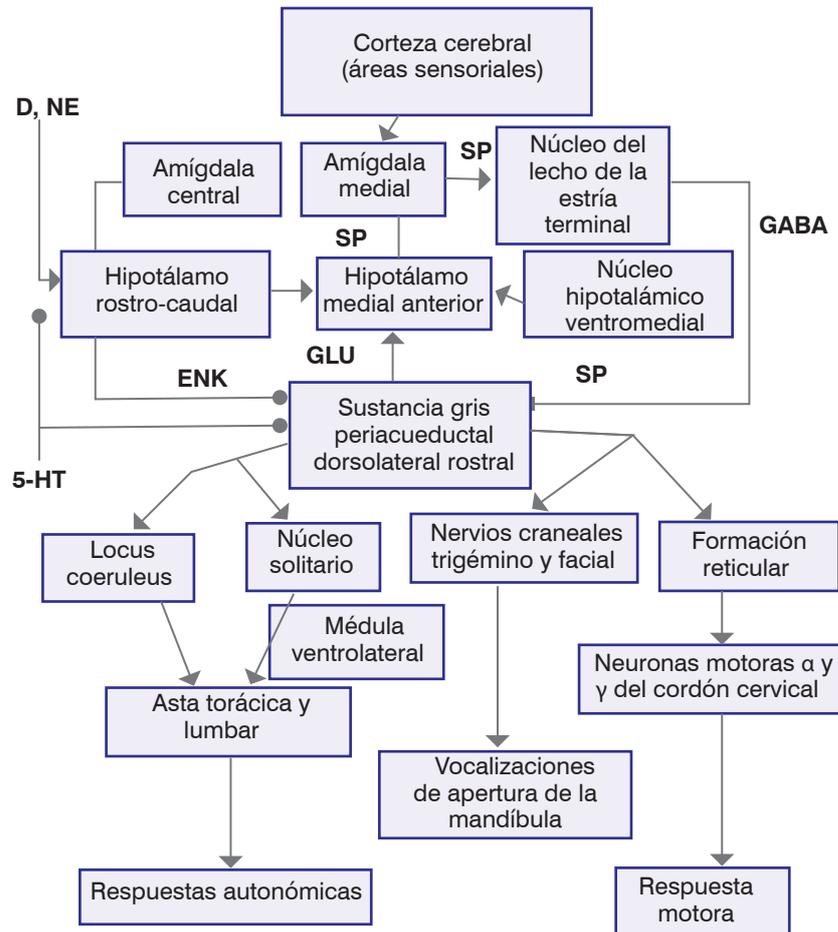


Figura 6-3b. Circuito de la agresión impulsiva.

HT serotonina; D dopamina; GABA ácido gamma aminobutírico; GLU glutamato; ENK encefalina; NE norepinefrina; SP sustancia P.

Alteraciones neuroquímicas (neurotransmisores, neuromoduladores y hormonales)

Neurotransmisores

La investigación preclínica y clínica han demostrado un papel central para diferentes neurotransmisores y neuromoduladores en la neurobiología de la violencia. Las aminas biogénicas que incluyen serotonina (5-HT), norepinefrina (NE), dopamina (DA), glutamato y GABA, así como neuropéptidos como la sustancia P, vasopresina y oxitocina, parecen desempeñar una función moduladora clave en el comportamiento violento (cuadro 6-2).

Serotonina

La investigación apunta constantemente a una reducción general de la actividad del sistema serotoninérgico en el cerebro de los individuos violentos. Sin embargo, la relación entre 5-HT y la violencia debe verse en el contexto no solo de los niveles de 5-HT, sino más en general de los cambios que ocurren en los distintos elementos que constituyen el sistema serotoninérgico, incluida la expresión de los diferentes subtipos de receptores de 5-HT a niveles presinápticos y postsinápticos y en diferentes regiones del cerebro implicadas en el control de las emociones y la conducta. El sistema de la serotonina también tiene efectos descendentes con el sistema catecolinérgico, el sistema noradrenérgico,

Cuadro 6-2. Receptores y neurotransmisores que modulan la conducta violenta.

Neurotransmisor	Receptor	Tipo de agresión		Efecto
		Defensiva	Predatoria	
Acetilcolina	Muscarínico	X		↑
Dopamina	D2	X	X	↑
Serotonina	5-HT1A	X		↓
	5-HT2	X		↑
Norepinefrina	α2	X		↑
Sustancia P	NK1	X	X	↑ ↓
Colecistoquinina	CCKB	X		↑
Glutamato	NMDA	X		↑
GABA	GABAA	X	X	↓
Péptidos opioides	μ	X		↓
Vasopresina	V1A	Agresión en roedores		↑
Otros compuestos: citocinas				
Interleucina-1 (IL-1)	IL-1 R	X		↑
Interleucina-2 (IL-2)	IL-2R	X		↓
Interleucina-6 (IL-6)	IL-6R	X		↑
Factor de necrosis tumoral-α (TNF-α)		X	X	↑
Proteína C reactiva (PCR)		X	X	↑
Interferón alfa (IFN-α)		X		↑

el sistema oxitocinérgico, el sistema glutaminérgico excitador y el sistema inhibitorio GABAérgico. Por lo tanto, la serotonina alta como la baja y varios subtipos de receptores de serotonina, se han relacionado con la agresión. Medidas indirectas de la actividad cerebral de 5-HT, como los niveles en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de su metabolito ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) o los niveles plasmáticos de su precursor triptofano (Trp) se han medido en individuos violentos.

Noradrenalina

La activación del sistema NA, tanto a nivel central como periférico, está ligada a la llamada respuesta de huida o lucha. En el cerebro, el sistema NA está fuertemente involucrado en el control de la excitación conductual y se ha observado una hiperactividad de este sistema en la ansiedad, irritabilidad e inestabilidad emocional pero también en actividades altamente excitantes, incluida la conducta violenta. Los niveles en LCR de 3-metoxi-5-hidroxifenilglicol (MHPG), el principal metabolito de la NE en el cerebro, se han correlacionado positivamente con el comportamiento violento. Variantes de las enzimas que descomponen las catecolaminas se han implicado en la agresión, a saber, monoamino oxidasa A (MAO-A) y catecol-O-metiltransferasa (COMT).

Dopamina

El vínculo entre la violencia y la DA aún no se ha aclarado, aunque para algunos autores la DA es necesaria para los aspectos motivacionales de la conducta violenta, dado el papel modulador de ésta en el sistema mesocorticolímbico, el funcionamiento ejecutivo, la cognición y los procesos de recompensa.

GABA

Se sabe que el sistema GABAérgico es el principal agente inhibidor del SNC. Sin embargo, su relación con la conducta violenta muestra patrones opuestos, ya que las benzodiazepinas (moduladores positivos del receptor GABA-A), pueden aumentar o reducir conductas violentas.

Glutamato

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador en el SNC. Es históricamente el menos estudiado y la evidencia deriva principalmente de estudios preclínicos que manipulan los niveles de glutamato o los receptores NMDA en individuos violentos, en general, tienden a corroborar una relación positiva entre los niveles de actividad del glutamato y la violencia.

Variantes de las enzimas que descomponen las catecolaminas se han implicado en la agresión, tal como la monoamino oxidasa A (MAO-A) y la catecol-O-metiltransferasa (COMT).

Sustancia P

Es un neurotransmisor y neuromodulador excitador que actúa activando los receptores NK1. Está presente tanto en el sistema nervioso central como en el periférico y ha estado involucrado en la inducción de la rabia animal y el comportamiento agresivo. Los receptores de la sustancia P y NK1 están altamente expresados en las regiones del cerebro implicadas en la regulación de las emociones, entre las que se encuentran el área de ataque hipotalámico y el área periacueductal.

Factores hormonales

Se ha documentado que el sistema hipotalámico-pituitario-suprarrenal y el sistema hipotalámico-pituitario-gonadal tienen un papel en la conducta violenta, incluidos los efectos del cortisol y la testosterona. Tanto la vasopresina alta como la oxitocina baja se han asociado con la conducta violenta, debido al papel de la primera en el comportamiento y de la segunda en las interacciones sociales (apego y la empatía).

Testosterona

Se ha demostrado que la administración de testosterona aumenta el comportamiento violento tanto en animales como en humanos. En particular, parece que la testosterona afecta los circuitos neuronales implicados en la agresión social, incluida la amígdala, el hipotálamo y la corteza orbitofrontal, mejorando su capacidad de respuesta tras la exposición a desafíos sociales.

Oxitocina

Influye en la afectividad, la respuesta al estrés y el comportamiento prosocial. Se ha estudiado, por lo tanto, la administración de oxitocina para promover el comportamiento prosocial en individuos que muestran comportamientos violentos, aún sin resultados concluyentes. El aumento de los niveles de oxitocina endógena en orina se asoció con una disminución de las respuestas agresivas.

Vasopresina

Los estudios preclínicos y clínicos han destacado el papel del sistema arginina vasopresina en la neurobiología de la violencia. En el paradigma de agresión materna y la exposición a un encuentro violento se ha informado de un aumento de la liberación de vasopresina en la amígdala y en la división medial del núcleo supraóptico. Se han documentado niveles de arginina vasopresina en el LCR lumbar de individuos con un trastorno de la personalidad con historial de comportamiento violento.

Estudios de genes y citocinas

Las clasificaciones del comportamiento agresivo son muchas y muy variadas. Sin embargo, para el caso de los estudios genéticos, esta clasificación debe basarse principalmente en las características altamente heredables. Por ello dos tipos de comportamiento agresivo son los más importantes: la agresión reactiva o impulsiva y la agresión proactiva o intencional, ambos con un porcentaje de heredabilidad de entre 20 y 50%.

Todo el mundo ha sido en algún momento víctima o victimario de estos tipos de comportamiento agresivo, ya sea del tipo físico, reaccionando alguna amenaza o provocación o bien del tipo social, en el que nos hemos visto envueltos en chismes o falsas acusaciones. No obstante, dentro de esta gama de comportamientos agresivos, hay variables que incrementan el riesgo de caer en violencia agravada, que pueden terminar en problemas con el sistema de justicia. Estas variables pueden ser ambientales y sociales. Pero las que son de particular interés para los estudios genéticos son

aquellas relacionadas con patologías fisiológicas que ha sido relacionadas con la violencia.

Los estudios más comunes que se realizan para la detección de componentes genéticos en el comportamiento agresivo se llevan a cabo en gemelos. El estudio de gemelos monocigóticos que comparten 100% de similitud en su ADN, implica una ventaja en comparación con los gemelos dicigóticos que sólo comparten 50% de similitud en su ADN. En el caso de los primeros hay una mayor probabilidad de desarrollar un rasgo causado por la influencia génica y la estimación en la heredabilidad por ende es más alta. Es más sencillo llevar a cabo el análisis de los factores ambientales compartidos, por ejemplo, el estilo de crianza y el estatus socioeconómico. Asimismo, el estudio de la influencia que tienen los factores ambientales no compartidos, como diferentes amigos, ambientes escolares y experiencias de vida. Un ejemplo de esto fue un estudio en donde se comparó gemelos monocigóticos y dicigóticos con comportamiento agresivo criminal, el cual permitió esclarecer que el desarrollo de las conductas agresivas se debe principalmente a los ambientes compartidos.

Con base en el conocimiento de las redes neurales que están involucradas en la propensión a desarrollar conductas de agresión, en las últimas tres décadas se han explorado las vías serotoninérgicas y dopaminérgicas en búsqueda de variabilidad en la expresión génica de los diversos participantes de estas vías. En el caso del gen SLC6A4, que codifica para la expresión del transportador de serotonina 5-HTT y consta de 14 exones, la inserción o delección de un polimorfismo en la región del promotor, determina la existencia de dos alelos de diferente longitud. La presencia del alelo corto (alelo S) se traduce en una disminución en los niveles de expresión del transportador de serotonina y por ende una menor recaptura de este neurotransmisor. Un metaanálisis de 18 estudios, correlacionó la presencia de este alelo S con una incidencia incrementada de agresión reactiva y comportamiento antisocial.

Otro ejemplo de las vías serotoninérgicas, son dos polimorfismos asociados a conducta agresiva que se presentan en el gen HTR2A que codifica para el receptor de serotonina tipo 2. El primero (rs6311C>T) se localiza en el promotor funcional para el gen y se

le ha relacionado con incremento en la impulsividad y comportamiento agresivo. El segundo en la región de un intrón (rs7322347A>T) del gen HTR2A ha demostrado una relación significativa del alelo T con la hostilidad, la ira y la agresión física.

Hablando de la vía dopaminérgica, uno de los estudios recientes más interesantes es el relacionado con el transportador de dopamina DAT1. El gen que codifica para esta proteína (SLC6A3) consiste de 15 exones y su región no traducida 3' o 3' UTR se caracteriza por una repetición en tándem de 40 pares de bases de longitud y esta repetición se puede observar de 3 a 11 veces. Individuos portadores del genotipo 9r/9r se ha demostrado que presentan un incremento en la irritabilidad y agresión directa en comparación con aquellos que portan el genotipo 9r/10r en muestras comparativas de individuo adictos a opioides y sanos, que indica que esta propensión a la conducta agresiva está más relacionada con el genotipo 9r/9r que con la adicción *per se*.

Uno de los casos más conocidos fue un estudio del gen MAOA que codifica para la enzima mitocondrial monoamino oxidasa. Este gen que ha sido relacionado con un amplio espectro de conducta antisocial, fue analizado en una familia holandesa que presentaba una incidencia particular de diferentes tipos de abuso y comportamiento criminal. Los hombres de la familia presentaban este comportamiento agresivo, mientras las mujeres carecían del mismo. El análisis genético de los hombres que presentaron este comportamiento agresivo demostró que el cromosoma X que portaban contenía un gen MAOA mutante que implicaba una transferencia de señal de la vía serotoninérgica ineficiente. Sin embargo, esta mutación presente en esta familia resultó ser extremadamente rara y la búsqueda del gen codificante para el comportamiento criminal se detuvo.

Estudios genómicos

Con los estudios genéticos antes mencionados, es claro que no podemos relacionar la expresión de un gen o mutante del mismo al despliegue del comportamiento agresivo o el desarrollo de conductas violentas agravadas. Por ello es importante el desarrollo de estudio a

nivel genómico. Dentro de los trabajos más recientes destacan dos:

El primero realizado por el consorcio *Early Genetics and Lifecourse Epidemiology (EAGLE)* en el que, bajo sus criterios de evaluación, el nivel de significancia de la correlación entre los genes analizados y la conducta agresiva debía ser menor a un valor de $p = 5.3 \times 10^{-8}$. De este estudio sólo pudieron identificar al gen AVPR1A que codifica par el receptor de arginina vasopresina 1a, mostrando una correlación directa con la conducta de agresión.

Zhang-James y colaboradores en 2019 realizaron un trabajo que integra un estudio cruzado de todos los modelos de roedores con los modelos humanos del comportamiento agresivo y las conductas violentas existentes hasta 2016. Actualizando y utilizando la información de la *Human Genome-Wide Association Studies (GWAS)* y el transcriptoma de los modelos animales correspondientes.

Mediante el uso de diagramas de Venn se identifica la superposición de genes y el enriquecimiento compartido de las vías canónicas de la agresión, así como el desarrollo y análisis de redes de 40 genes mejor clasificados en estos procesos, correspondientes al comportamiento, desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso y la señalización célula a célula. Asimismo, enfermedades neurológicas involucradas, desordenes psicológicos, mantenimiento y función celular y la bioquímica de las moléculas participantes son parte de la red.

Este tipo de estudios nos permite tener un conocimiento más integrado de los procesos involucrados en la regulación del comportamiento agresivo. A su vez, nos recuerda que debemos desarrollar más trabajos basados en los estudios de sistemas complejos, ya que todos los mecanismos que regulan el comportamiento pertenecen a este tipo de sistema.

Categorías diagnósticas

Las condiciones humanas en las que el comportamiento agresivo es problemático (violento) incluyen el trastorno de personalidad antisocial, el trastorno límite de la personalidad, el trastorno explosivo intermitente, el trastorno de estrés postraumático, la agresión irritable

y relacionada con la depresión, la esquizofrenia, el trastorno bipolar, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, la demencia y enfermedades asociadas, y la agresión relacionada con el alcohol (ver cuadro 6-3).

Cuadro 6-3. Agresividad como elemento transdiagnóstico.

	Inhibición frontal	Irritabilidad límbica	Hiperactividad estriatal
Trastorno por déficit de atención con hipertactividad	↓		
Trastorno límite de la personalidad / TEPT / abuso de sustancias	↓	↑	
Trastorno de personalidad antisocial	↓	↓ ↑	
Psicosis	↓		↑
Trastorno bipolar	↓	↑	↑
Trastorno explosivo intermitente	↓	↑	
Trastornos de conducta	↓	↑	
Trastorno negativo desafiante	↓	↑	

Tratamiento

El presente apartado no tiene la intención de evaluar la evidencia clínica a favor o en contra de intervenciones específicas, sino que describe los mecanismos neurobiológicos que podrían considerarse en las estrategias de tratamiento, tanto con los fármacos existentes como en los que aún no se están desarrollando, incluidos antagonistas de 5-HT_{2A}, los agonistas de 5-HT_{2C}, los agonistas y antagonistas de opiáceos mezclados y la oxitocina, los cuales deben evaluarse clínicamente a futuro (cuadro 6-4).

Puntos clave

1. La agresión y la violencia no son conceptos equivalentes. La conducta violenta puede surgir de una agresión que es desadaptativa e involucra intencionalidad.
2. Los efectos ambientales como el estrés en la vida temprana o los factores de riesgo psicosociales crónicos (por ejemplo, maltrato) y la variación en los genes relacionados con los sistemas neuroendocrino, dopaminérgico y serotoninérgico aumentan el riesgo de desarrollar conducta violenta.
3. Un circuito que incluye varias regiones de la corteza prefrontal (CPF), la amígdala, el hipocampo, el hipotálamo, la corteza cingulada anterior (CCA), la corteza insular, el estriado ventral, la sustancia gris periacueductal y otras estructuras interconectadas ha sido implicado en la conducta violenta.
4. La desregulación de los sistemas de serotonina (5-HT), dopamina (DA) y noradrenalina. Así como el deterioro de las subunidades del receptor y otros elementos neuronales, incluido el transportador de serotonina (transportador 5-HT), el receptor 5-HT_{1B}, los receptores del ácido gamma-aminobutírico A y B (GABA-A y GABA-B), los receptores de glutamato (N-metil D -aspartato), monoamino oxidasa A, óxido nítrico sintasa y esteroides neuroactivos, se ha informado en sujetos con conducta violenta.
5. La relación testosterona-cortisol puede aumentar la reacción ascendente (activación de la amígdala) y alterar el control descendente (reducir la acción inhibitoria de la CPF y la CCA) de la agresión impulsiva.

Cuadro 6-4. Tratamiento farmacológico de la conducta violenta.

Fármaco	Neurotransmisores implicados	Objetivo		Tratamiento
		Impulso	Freno	
Anticonvulsivantes	Aumenta la concentración de GABA y/o la inhibición de los canales de sodio sensibles a voltaje	Disminuye la irritabilidad límbica		Trastorno por déficit de atención e hiperactividad, comportamiento perturbador/disruptivo, trastorno negativista desafiante, esquizofrenia
Antidepresivos	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina		Aumenta la inhibición frontal	Trastorno del espectro autista, discapacidad intelectual, trastorno por estrés postraumático, depresión unipolar, enfermedad de Alzheimer, psicosis
Antipsicóticos típicos	Antagonistas dopaminérgicos (principalmente D2)			Discapacidad intelectual, comportamiento perturbador/disruptivo, psicópata, esquizofrenia, trastornos bipolares
Antipsicóticos atípicos	Múltiples: antagonistas dopaminérgicos y serotoninérgicos	Disminuyen la estimulación dopaminérgica subcortical	Aumenta la inhibición frontal	Discapacidad intelectual, comportamiento perturbador/disruptivo, TEA (risperidona y aripiprazol), demencia, psicopatía
Agonistas alfa 2	Agonistas del receptor adrenérgico alfa-2			Trastorno del espectro autista, comportamiento perturbador/disruptivo
Estabilizadores del estado de ánimo (litio)	Desconocido. Posiblemente por interacción con receptores de glutamato y/o con canales de potasio, sodio, calcio			Discapacidad intelectual, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastorno bipolar
Psicoestimulantes (metilfenidato)	Agonistas de dopamina y norepinefrina		Aumenta la inhibición frontal	Comportamiento perturbador/disruptivo, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastorno negativista desafiante

Referencias bibliográficas

1. Bartholow B. D. (2018). The aggressive brain: insights from neuroscience. *Current opinion in psychology*, 19, 60–64. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2017.04.002>
2. Biro, L., Toth, M., Sipos, E., Bruzsik, B., Tulogdi, A., Bendahan, S., . . . Haller, J. (2017). Structural and functional alterations in the prefrontal cortex after post-weaning social isolation: relationship with species-typical and deviant aggression. *Brain structure and function*, 222(4), 1861-1875.
3. Boutwell, B. B., & Connolly, E. J. (2017). On the heritability of criminal justice processing. *Sage open*, 7(3), 2158244017723408.
4. Carpiniello, B., Vita, A., Mencacci, C. (2020). *Violence and Mental Disorders*. Springer. Cham, Switzerland ISBN 978-3-030-33188-7. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-33188-7>. Cham, Switzerland
5. de Boer, S. F. (2018). Animal models of excessive

- aggression: implications for human aggression and violence. *Current opinion in psychology*, 19, 81-87.
6. de Boer, S. F., & Koolhaas, J. M. (2017). Animal models of aggression and violence. *The Wiley Handbook of Violence and Aggression*, 1-15.
 7. Dragovich, A. Y., & Borinskaya, S. (2019). Genetic and Genomic Basis of Aggressive Behavior. *Russian Journal of Genetics*, 55(12), 1445-1459.
 8. Enticott, P.G., Curtis, A. and Ogloff, J.R.P. (2020). Neurobiology of Aggression and Violence. In *The Encyclopedia of Child and Adolescent Development* (eds S. Hupp and J. Jewell). doi:10.1002/9781119171492.wecad362
 9. Ferris, C. F., Melloni Jr, R. H., Koppel, G., Perry, K. W., Fuller, R. W., & Delville, Y. (1997). Vasopressin/serotonin interactions in the anterior hypothalamus control aggressive behavior in golden hamsters. *Journal of Neuroscience*, 17(11), 4331-4340.
 10. Flanigan, M. E., & Russo, S. J. (2019). Recent advances in the study of aggression. *Neuropsychopharmacology*, 44(2), 241-244.
 11. Hao Wang (2020). Neural Circuits of Innate Behaviors. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Volume 1284. Springer. Cham, Switzerland. ISBN 978-981-15-7086-5 <https://doi.org/10.1007/978-981-15-7086-5>
 12. Lischinsky, J. E., & Lin, D. (2020). Neural mechanisms of aggression across species. *Nature neuroscience*, 10.1038/s41593-020-00715-2. Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00715-2>
 13. Magalotti, S. R., Neudecker, M., Zaraa, S. G., & McVoy, M. K. (2019). Understanding Chronic Aggression and Its Treatment in Children and Adolescents. *Current psychiatry reports*, 21(12), 123. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1105-1>
 14. Olivier, B., & Young, L. J. (2002). Animal models of aggression. *Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress*, 118, 1699-1708.
 15. Takahashi A, Flanigan ME, McEwen BS and Russo SJ (2018) Aggression, Social Stress, and the Immune System in Humans and Animal Models. *Front. Behav. Neurosci.* 12:56. doi: 10.3389/fnbeh.2018.00056
 16. Thornton, L. C., Frick, P. J., Crapanzano, A. M., & Terranova, A. M. (2013). The incremental utility of callous-unemotional traits and conduct problems in predicting aggression and bullying in a community sample of boys and girls. *Psychological assessment*, 25(2), 366.
 17. Vaeroy, H., Schneider, F., & Fetissov, S. O. (2019). Neurobiology of Aggressive Behavior-Role of Autoantibodies Reactive With Stress-Related Peptide Hormones. *Frontiers in psychiatry*, 10, 872. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00872>.
 18. Venetucci Gouveia, F., PhD, Hamani, C., Talamoni Fonoff, E., Helena Brentani, E., Joaquim Lopes Alho, E., Campêlo Borba de Moraes, RM., Luz de Souza, A., Rigonatti, SP., C R Martinez, R (2019). Amygdala and Hypothalamus: Historical Overview With Focus on Aggression, *Neurosurgery*, 85, (1) 11–30, <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy635>
 19. Zhang-James, Y., Fernández-Castillo, N., Hess, J. L., Malki, K., Glatt, S. J., Cormand, B., & Faraone, S. V. (2019). An integrated analysis of genes and functional pathways for aggression in human and rodent models. *Molecular psychiatry*, 24(11), 1655-1667.
 20. Zhu, W., Zhou, X., & Xia, L. X. (2019). Brain structures and functional connectivity associated with individual differences in trait proactive aggression. *Scientific reports*, 9(1), 7731. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44115-4>

Actualidades en neurobiología de los procesos adictivos

Xóchitl Martínez Bustamante

“No hay nada en mi intelecto que no haya pasado por mis sentidos”.

Aristóteles

Introducción

La interacción sensorial del hombre con el mundo es la condición principal para el desarrollo psíquico de la persona. La información sensorial es esencial para el desarrollo de las funciones mentales porque la actividad cerebral depende esencialmente de estímulos sensoriales a lo largo de toda la vida. No es posible mantener funciones mentales normales si falta información continua del mundo exterior. Todo el cuerpo tiene un papel importante en cada proceso intelectual a lo largo de su desarrollo. Cada movimiento desde la infancia es decisivo en la generación de redes neurales que, de hecho, desarrollarán la esencia del aprendizaje y la inteligencia. A través de nuestros sentidos recibimos las sensaciones que, ulteriormente, se convertirán en el fundamento del conocimiento.

Durante gran parte del siglo pasado, los científicos dedicados al estudio de las sustancias psicoactivas (popularmente conocidas como *drogas*) y el consumo de las mismas trabajaban muy a la sombra de los mitos y concepciones erróneas sobre la naturaleza de la adicción. Al iniciarse los estudios del comportamiento en el proceso adictivo en la década de los 1930, se pensaba que el principal fundamento del consumo

era “falla moral” y “falta en la fuerza de voluntad”, lo que culminó en el severo castigo social, en oposición a variados esfuerzos para desarrollar mecanismos de prevención y tratamiento.

Afortunadamente, gracias al trabajo de la ciencia, los descubrimientos sobre el cerebro es que los puntos de vista en este tema han cambiado drásticamente, permitiéndonos incluso poder responder de manera eficaz al problema.

La neurociencia es una disciplina que organiza en tres áreas intelectuales el avance del conocimiento del cerebro: a nivel molecular, en las intrincadas redes neuronales y en lo relativo al comportamiento. Pueden converger muchas disciplinas en las neurociencias, todas dedicadas al estudio del cerebro. Aparece en 1962, cuando se crea el *Neuroscience Research Program* en el MIT, siendo necesario contar con especialistas procedentes del mayor número de campos posibles relacionados con esa temática. El MIT en los años 1960 tuvo un papel protagonista en el surgimiento de las ciencias cognitivas.

Como resultado de la investigación científica, sabemos que la dependencia a las drogas es un trastorno médico, específicamente una enfermedad cerebral, que interactúa de manera compleja con variables genéticas, psicológicas, familiares y socio-ambientales. Es una

enfermedad multicausal, crónica, de recaídas, la cual tiene sus propias particularidades biopsicosociales.

Cerebro y proceso adictivo

El cerebro está organizado en regiones con funciones específicas. El mesencéfalo tiene varias zonas involucradas en el desarrollo de la dependencia a sustancias. Son áreas que están implicadas en la motivación y el aprendizaje de importantes estímulos ambientales, así como comportamientos reforzadores que tienen consecuencias placenteras y de mantenimiento de la vida como el comer, el beber y la sexualidad. El prosencéfalo es más complejo, es el área más desarrollada en el ser humano para facilitar el pensamiento abstracto, la planificación y la memoria. Algunas áreas son activadas por estímulos que inducen el deseo de consumir drogas y otras son afectadas anormalmente por el efecto de las mismas.

Las actividades básicas de la vida, por ejemplo, el comer o beber, activa vías cerebrales específicas que refuerzan el comportamiento que conlleva a la realización de estos objetivos. Las sustancias psicoactivas activan artificialmente estas mismas vías, de forma muy intensa y producen motivación para continuar con este comportamiento. La dependencia a drogas es el resultado de una compleja interacción de efectos fisiológicos de las sustancias en zonas del cerebro asociadas con la motivación y las emociones, combinado con el aprendizaje sobre la relación entre la sustancia y señales asociadas.

La **vía dopaminérgica mesolímbica**, situada en el mesencéfalo, es la vía del placer y del refuerzo positivo. Es el sistema involucrado en la capacidad de las sustancias para producir dependencia. Dos áreas muy importantes de esta vía son el área tegmental ventral y el núcleo accumbens, ambas muy ricas en neuronas dopaminérgicas. La vía dopaminérgica mesolímbica está implicada en los procesos motivacionales, significa que el cerebro les da mayor importancia a los estímulos reconocidos como esenciales para la sobrevivencia.

La motivación consiste en la asignación de recursos atencionales y conductuales a ciertos estímulos en función de sus consecuencias previstas. Los incentivos son estímulos que provocan una respuesta en función de las consecuencias previstas (recompensa), por ejemplo,

los estímulos olfatorios y visuales de la comida pueden constituir un fuerte incentivo que conduce a la conducta de comer. El alimento es un estímulo que induce una conducta para obtener una recompensa. La recompensa es la meta. Los incentivos promueven conductas de búsqueda, acercamiento o contacto para lograr recompensas biológica y psicológicamente relevantes (refuerzo positivo), en el caso del alimento es saciar el apetito o disfrutar la comida.

El refuerzo es producto de una respuesta, la cual al ser positiva o placentera, aumenta la probabilidad de que se desee repetir. El consumo de drogas psicoactivas está relacionado, fundamentalmente, con *las propiedades de refuerzo positivo de las drogas*. Una droga es una sustancia que tiene la capacidad de actuar como refuerzo positivo, es decir, su actividad es suficientemente gratificante para propiciar su autoadministración. Esto funciona dentro de los procesos de memoria y aprendizaje. Los aspectos reforzantes de las drogas tienen que ver con reacciones neuroquímicas que producen sensaciones de euforia, placer o alivio.

El cerebro es engañado, responde como si la sustancia y los estímulos asociados fueran biológicamente necesarios. A medida que aumenta la exposición, la asociación es cada vez más fuerte produciéndose una respuesta neuroquímica y conductual cada vez mayor. Esto se conoce como *sensibilización incentiva*, la sustancia psicoactiva y los estímulos asociados adquieren cada vez mayor importancia motivacional y conductual.

En el consumo crónico de drogas, el proceso de sensibilización llega a ser tan intenso, que los mecanismos de refuerzo iniciales pierden fuerza, para dar lugar a una activación persistente que conlleva a la necesidad imperiosa de consumir. En una fase avanzada se consume “porque se tiene que consumir” y no porque “se quiera consumir”.

Con el tiempo se desarrolla una necesidad instintiva de consumir: “o consumo o me muero”, “necesito tanto consumir como respirar”. La intensidad de este proceso es capaz de anular todas las demás placeras o motivaciones habituales en el sujeto (*toxicidad motivacional o desregulación hedónica*). Las vías del placer y del control de la saciedad, que están en el hipotálamo, se alteran por las drogas, hasta lograr una pérdida del control.

Procesos biológicos básicos y sistemas motivacionales similares subyacen en la dependencia a drogas y en el refuerzo del apetito. Hay evidencia de bases biológicas para el efecto de ciertos alimentos en el ánimo. Así mismo, los mecanismos del estrés, mediados por glucocorticoides, principalmente el cortisol, se desencadenan en las mismas áreas donde actúan las drogas, de ahí la estrecha relación entre consumo de drogas, problemas del apetito, estrés, depresión y sexualidad. Los mecanismos conductuales de motivación y refuerzo están mediados por los neurotransmisores.

Adicción

La adicción se define como un trastorno crónico y recurrente caracterizado por la búsqueda y el uso compulsivo de drogas a pesar de las consecuencias adversas. Se considera un trastorno cerebral porque implica cambios funcionales en los circuitos cerebrales involucrados en la recompensa, el estrés y el autocontrol. Esos cambios pueden durar mucho tiempo después de que una persona haya dejado el consumo. La adicción se parece mucho a otras enfermedades, como las cardiopatías. Ambos interrumpen el funcionamiento normal y saludable de un órgano del cuerpo, ambos tienen efectos dañinos graves y en muchos casos, ambos son prevenibles y tratables. Si no se tratan, pueden durar toda la vida y provocar la muerte.

En general, las personas consumen drogas por varias razones:

- a. **Sentirse bien:** las drogas pueden producir intensos sentimientos de placer. A esta euforia inicial le siguen otros efectos, que difieren según el tipo utilizado. Por ejemplo, con estimulantes como la cocaína, el *subidón* es seguido por sentimientos de poder, confianza en uno mismo y aumento de energía. Por el contrario, la euforia que provocan los opioides como la heroína va seguida de sensaciones de relajación y satisfacción.
- b. **Sentirse mejor:** algunas personas que sufren de ansiedad social, estrés y depresión comienzan a consumir drogas para tratar de sentirse menos ansiosas. El estrés puede desempeñar un papel

importante en el inicio y la continuación del consumo de drogas, así como en la recaída (regreso al consumo de drogas) en pacientes que se recuperan de la adicción.

- c. **Para hacerlo mejor:** otros sienten la presión de mejorar su enfoque en la escuela o en el trabajo o sus habilidades en los deportes. Esto puede jugar un papel al intentar o continuar usando drogas, como estimulantes recetados o cocaína.
- d. **Curiosidad y presión social:** en este sentido, los adolescentes corren un riesgo especial porque la presión de grupo puede ser muy fuerte. La adolescencia es un período de desarrollo durante el cual la presencia de factores de riesgo, como compañeros que consumen drogas, puede conducir al consumo de sustancias por un mecanismo de aprendizaje socio-conductual.

Epigenética y adicciones

La exposición a las drogas o al estrés puede alterar la expresión y la función de los genes, incluso durante toda la vida. Las investigaciones sugieren que los genes pueden influir en la forma en que una persona responde a su entorno, lo que se traduce en un mayor riesgo de padecer la enfermedad. La epigenética es el estudio de cambios funcionales, y en ocasiones heredados, en la regulación de la actividad y expresión génica que no dependen de la secuencia genética. Las exposiciones ambientales o las decisiones que toman las personas pueden realmente “marcar” o remodelar la estructura del ADN a nivel celular o incluso a nivel de todo el organismo. Entonces, aunque cada tipo de célula contiene la misma información genética, los sistemas reguladores epigenéticos permiten el desarrollo de diferentes tipos de células (p. ej., células de piel, hígado o nerviosas) en respuesta al medio ambiente. Estas marcas epigenéticas pueden afectar la salud e incluso la expresión de los rasgos transmitidos a los niños. Verbigracia, cuando una persona consume cocaína, puede marcar el ADN, aumentando la producción de proteínas comunes en la adicción.

DFosB es uno de los genes de transcripción precoz que se activa a partir de la unión de dopamina con el receptor D1, es biológicamente estable y permanece activado por varios días luego del cese de consumo. DFosB tiene un efecto crucial en el incremento de la sensibilidad del circuito de recompensa, que sería uno de los mecanismos asociados al *craving hedónico* y a los sentimientos de euforia durante el consumo activo. A su vez su activación repetida puede producir cambios en núcleo acumbens (hiperactivación) que se asociaría a la recaída. La mayor expresión génica DFosB de algunos pacientes podría explicar porque vuelven rápidamente a un consumo activo y/o a dosis altas luego de haber permanecido abstinentes mucho tiempo.

Las histonas, otro ejemplo, son como bobinas de proteínas que proporcionan una estructura de organización para los genes. Los genes se enrollan alrededor de las histonas, tensándose o aflojando para controlar la expresión génica. La exposición a drogas puede afectar a histonas específicas, modificando la expresión génica en regiones cerebrales localizadas. La ciencia ha demostrado que la manipulación de enzimas modificadoras de histonas y proteínas de unión puede ser prometedora en el tratamiento de trastornos por uso de sustancias.

El desarrollo de conjuntos de datos multidimensionales que incluyen e integran información genética y epigenética proporciona conocimientos únicos sobre los procesos genéticos moleculares subyacentes a las causas y consecuencias de la adicción a las drogas. Estudiar y usar estos datos para identificar los factores biológicos involucrados en el uso indebido de sustancias es cada vez más importante porque los avances tecnológicos han mejorado la capacidad de los investigadores para identificar genes individuales o procesos cerebrales que pueden informar nuevas intervenciones de prevención y tratamiento.

Genética y medicina

Los médicos a menudo encuentran una variabilidad sustancial en cómo los pacientes individuales responden al tratamiento. Parte de esa variabilidad se debe a la

genética. Los genes influyen en la cantidad y los tipos de receptores en el cerebro de las personas, la rapidez con que sus cuerpos metabolizan las drogas y la respuesta a diferentes medicamentos. Aprender más sobre las bases genéticas, epigenéticas y neurobiológicas de la adicción eventualmente hará avanzar la ciencia de la adicción.

Avance de la investigación: genes involucrados en la adicción

Un grupo internacional de más de 100 científicos utilizó una base de datos completa para recopilar información sobre los comportamientos relacionados con el tabaquismo y el consumo de alcohol. Midieron comportamientos como la edad en que se inició el tabaquismo, la edad en que se dejó de fumar, la cantidad de cigarrillos por día y las bebidas por semana. Luego, los científicos cotejaron esos hallazgos con eventos de la vida (como años de educación); características físicas (como frecuencia cardíaca o nivel de colesterol); y enfermedades sufridas (como enfermedades mentales o diabetes tipo 2). Los investigadores correlacionaron esos resultados con genes específicos sospechosos en varios tipos de uso de sustancias. Se encontraron que había más de 400 ubicaciones en el genoma y al menos 566 variantes dentro de estas ubicaciones que influyen en el tabaquismo o el consumo de alcohol, lo que acerca la ciencia a la identificación de grupos de genes que podrían desempeñar un papel en la adicción. El estudio incluso identificó nuevos genes y funciones que no se espera sean importantes en la adicción. Tres de las ubicaciones genéticas (identificadas como **CUL3**, **PDE4B**, **PTGER3**) se asignaron a todos los fenotipos de tabaquismo y alcohol medidos.

Avance de la investigación: un gen vinculado al trastorno por consumo de cannabis

Se estima que 30% de los consumidores de marihuana tienen un trastorno por consumo de cannabis, lo que

representa un uso problemático y en algunos casos, adicción. El riesgo de trastorno por consumo de cannabis tiene un fuerte componente genético, pero la arquitectura genética no ha sido clara. Los científicos realizaron recientemente un estudio de asociación de todo el genoma para tratar de identificar genes que podrían poner a las personas en riesgo de consumir cannabis problemático. Estudiaron 2,387 casos y 48,985 controles y replicaron sus hallazgos en otro grupo grande. Identificaron un locus genético en el cromosoma 8 que controla los niveles del gen **CHRNA2** expresado en el cerebro. Se ha encontrado que los niveles bajos de expresión del gen **CHRNA2** en el cerebelo están asociados con el trastorno por consumo de cannabis, incluido el diagnóstico a una edad más temprana. Además, se descubrió que los factores genéticos asociados con el nivel educativo protegen contra el trastorno. Los hallazgos sugieren que la subexpresión de **CHRNA2** en el cerebelo (y probablemente en otras regiones del cerebro) está involucrada en los trastornos por consumo de cannabis y proporciona un objetivo potencial para futuras estrategias de prevención, terapias y medicamentos.

Neurotransmisión

Para comprender cómo se adquiere una dependencia a drogas, es necesario entender cómo funcionan los neurotransmisores en el cerebro y cómo son afectados por las drogas hasta desarrollar una compulsión incontrolable al consumo. Los sistemas neurobioquímicos relacionados con el consumo de drogas son diferentes en cada individuo. De acuerdo a la dotación genética, la estructura biológica y los antecedentes psicológicos de cada sujeto, habrá personas más sensibles que otras al efecto de las drogas y a la posibilidad de desarrollar dependencia. Cuando una persona consume drogas, estas interactúan de manera particular con un sinnúmero de variables, para determinar una específica preferencia y manifestación.

Por ejemplo, la *teoría de deficiencia endógena* supone que hay sujetos con una deficiencia primaria de algunos neurotransmisores, que buscan ciertos tipos de drogas para compensar las deficiencias. En algunas

personas con dependencia a alcohol se ha encontrado deficiencias importantes de dopamina, endorfinas y ácido gama-amino-butírico (GABA), por lo que utilizan el alcohol para llenar estas necesidades. Es probable que en su potente capacidad ansiolítica y sedativa esté su mayor efecto reforzante.

El adecuado funcionamiento cerebral depende de que la producción, almacenamiento, liberación, transporte, interacción, recaptación y eliminación de neurotransmisores ocurra apropiadamente. Todas las funciones cerebrales están determinadas químicamente por los neurotransmisores. Cada pensamiento, acción, emoción, memoria o proceso de aprendizaje está mediado por la acción de los neurotransmisores. En la base biológica de muchas enfermedades mentales subyace un desequilibrio de estas sustancias. Cualquier actividad placentera, como un beso, un abrazo, el juego o sustancias psicoactivas, causan un aumento en la liberación de dopamina.

La dopamina no sólo se relaciona con el placer, sino que también está involucrada con el control de los movimientos voluntarios, las emociones, el estado de alerta, la motivación, el aprendizaje y la memoria. La corteza prefrontal, rica en neuronas dopaminérgicas, controla las conductas impulsivas, así como la urgencia para iniciar y repetir una conducta, mecanismos que son necesarios para la sobrevivencia. El placer es un refuerzo motivacional que aumenta la posibilidad que una persona se enganche en una conducta y la repita. Los científicos creen que este sistema despertó muy temprano en la evolución del hombre por su importancia en los mecanismos de sobrevivencia. La satisfacción conlleva a la saciedad, sin embargo, este mecanismo se altera con la excesiva repetición, provocando desesperadamente la repetición de la conducta, la incapacidad de saciarse y la anulación de otras motivaciones.

La dopamina, por su potente efecto en los mecanismos de motivación, es la molécula madre de la dependencia. Aunque muchos otros sustratos neuronales están involucrados, el punto de partida es la dopamina. Alguna vez se pensó que los aumentos repentinos de dopamina producidos por las drogas causaban directamente la euforia, pero los científicos ahora piensan que la dopamina tiene más que ver con hacernos repetir

actividades placenteras (refuerzo) que con producir placer directamente.

Las actividades simples de la vida cotidiana pueden producir pequeñas ráfagas de neurotransmisores en el cerebro que traen sensaciones placenteras. Las drogas pueden secuestrar ese proceso. El adecuado funcionamiento cerebral está determinado por un buen equilibrio en todos los sistemas cerebrales que regulan los neurotransmisores, desde su producción hasta su acoplamiento con los receptores y recaptación. Los efectos de las drogas psicoactivas están mediados principalmente por sus efectos en los neurotransmisores. Desde los efectos agudos hasta la dependencia están mediados por una profunda alteración neurobioquímica en los sistemas de transmisión neuronal.

Craving

El *craving* es un *deseo irresistible para consumir*. Es un aspecto central de la dependencia y uno de los mayores obstáculos para el éxito al tratamiento. El craving por el consumo es consecuencia de los condicionamientos aplicados a la neuroadaptación. Cuando se consume regularmente una droga, ocurre un apareamiento entre el efecto de la droga y los múltiples estímulos, internos y externos, asociados a ese momento. Los estímulos neutrales, que están presentes cuando actúa un reforzador en el sustrato neuronal para inducir un estado interno, son percibidos como recompensa.

Con estudios de neuroimagen se ha encontrado que, los estímulos asociados a la droga aumentan el metabolismo de la glucosa en ciertas áreas cerebrales, evidenciando un aumento de la actividad neuronal; a mayor *craving*, mayor actividad metabólica, principalmente en áreas relacionadas con la memoria y el aprendizaje: corteza dorsolateral, amígdala e hipocampo. La red neuronal involucrada en estas regiones integra aspectos emocionales, químicos y cognitivos de memoria, reacción a estímulos ambientales y experiencias previas.

El sistema límbico está involucrado en los efectos de recompensa y es muy importante en el aprendizaje para conectar la experiencia de recompensa con ciertas señales de estímulos. Las señales que encienden el

craving están ligadas a estructuras relacionadas con la memoria. En este aspecto, la memoria juega un papel fundamental en cuanto a los refuerzos.

Estos estímulos neutrales, adquieren la habilidad de inducir la misma respuesta en ausencia del reforzador, se vuelven aprendizajes asociativos o estímulos condicionados. Las asociaciones aprendidas son capaces de encender todos los circuitos neuroquímicos, que regularmente son encendidos por la droga, y desencadenar una reacción de desesperación por el consumo. Una vez que el condicionamiento se ha establecido, la exposición al estímulo neutral, en ausencia de la droga, es capaz de desencadenar síntomas supresivos físicos, que despiertan una intensa e incontrolable necesidad de consumo (*craving*). Aún después de varios meses de abstinencia y estando el sujeto plenamente convencido de que no va a consumir, estos mecanismos pueden activarse súbitamente y desencadenar una necesidad incontrolable de consumir.

Hasta hoy, el método más efectivo de tratamiento para el *craving*, es la terapia cognitivo conductual y la desensibilización a los estímulos a través de la exposición.

Ésta es una de las razones de la importancia del seguimiento a largo plazo. La atención a los trastornos de ansiedad y depresión, derivados de cualquier cuadro de supresión, es fundamental para desactivar los mecanismos de activación del *craving*, por la estrecha relación de los mecanismos adictivos con los otros procesos endocrinos y emocionales orquestados por el sistema límbico.

Predisposición al consumo

A pesar de estos avances, todavía no comprendemos completamente porqué algunas personas desarrollan una adicción a las drogas o cómo las drogas cambian el cerebro para fomentar el consumo compulsivo de drogas. La evidencia sustenta que existen factores biológicos aumentan el riesgo de adicción.

Los factores biológicos que pueden afectar el riesgo de adicción incluyen sus genes, su etapa de desarrollo e incluso su género o etnia. Los científicos estiman que los genes, incluidos los efectos que los factores ambientales

tienen en la expresión genética de una persona, llamados epigenética, representan entre 40 y 60% del riesgo de adicción de una persona. Además, los adolescentes y las personas con trastornos mentales tienen un mayor riesgo de consumo de drogas y adicción que otros. Las primeras interacciones de los niños dentro de la familia son cruciales para su desarrollo saludable y el riesgo de consumo de drogas.

Los adolescentes que consumen drogas pueden cursar con alteraciones conductuales y tener un mal desempeño en la escuela o abandonar la escuela. El uso de drogas cuando el cerebro aún se está desarrollando puede causar cambios cerebrales duraderos y aumentar el riesgo de dependencia.

Los adultos que consumen drogas pueden tener problemas para pensar con claridad, recordar y prestar atención. Pueden desarrollar comportamientos sociales deficientes como resultado de su consumo de drogas y su desempeño laboral y sus relaciones personales se ven afectadas.

El uso de drogas por parte de los padres puede significar hogares caóticos y llenos de estrés, así como abuso y negligencia infantil. Estas condiciones perjudican el bienestar y el desarrollo de los niños en el hogar y pueden sentar las bases para el consumo de drogas en la próxima generación.

Los bebés expuestos a drogas en el útero pueden nacer prematuros y con bajo peso. Esta exposición puede ralentizar la capacidad del niño para aprender y afectar el comportamiento más adelante en la vida. También pueden volverse dependientes a las drogas que usa la madre durante el embarazo, una condición llamada *síndrome de abstinencia neonatal*.

COVID: posibles implicaciones en las personas con trastornos por uso de sustancias

Debido a que daña los pulmones, el coronavirus que causa la COVID-19 podría ser una amenaza especialmente grave para quienes fuman tabaco o marihuana o para quienes *vapean*. Las personas con trastorno por consumo

de opioides y trastorno por consumo de metanfetamina también pueden ser vulnerables debido a los efectos de esos medicamentos en la salud respiratoria y pulmonar. Además, las personas con un trastorno por uso de sustancias tienen más probabilidades de experimentar la falta de vivienda o el encarcelamiento que las personas de la población en general y estas circunstancias plantean desafíos únicos con respecto a la transmisión del virus que causa COVID-19.

El acceso limitado a la atención médica coloca a las personas con adicción en mayor riesgo de contraer muchas enfermedades, pero si los hospitales y las clínicas son rebasados en su capacidad, podría ser que las personas con adicción, que ya de por sí están estigmatizadas y desatendidas por el sistema de atención médica, tendrían más dificultad de acceso al tratamiento de COVID-19.

La perspectiva de la *autocuarentena* y otras medidas de salud pública también puede interrumpir el acceso a los servicios de jeringas, medicamentos y otros apoyos.

Otras complicaciones en adicciones por la pandemia

Durante el confinamiento debido a la pandemia del nuevo coronavirus, es probable que muchos adolescentes pasen más horas de lo habitual jugando con las consolas y videojuegos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) incluye en su última revisión de la *Clasificación Internacional de Enfermedades* CIE 11 (que entrará en vigor el 1 de enero de 2022) la adicción a los videojuegos como una enfermedad con entidad propia. De acuerdo a investigaciones es muy probable que estos adolescentes muestren signos de depresión, agresividad, ansiedad y que estén muchas horas conectados a su teléfono inteligente. En general, los jóvenes con un comportamiento prosocial (cooperativo y altruista) reducido presentaban un mayor riesgo de desarrollar una conducta de juego problemática.

El cerebro en el ayuno social

El Departamento de Neurociencia y Ciencias Cognitivas del Instituto de Tecnología de Massachusetts

(MIT), realizó un estudio que pareciera premonitorio: los resultados se obtuvieron antes de que se produjera el brote del nuevo coronavirus y de que se tomaran las medidas de confinamiento. Los investigadores centraron su trabajo en el aislamiento social. Pidieron a un grupo de voluntarios que pasaran un día en una habitación sin ver a nadie y sin salir. Un día, solo un día corto, pues eran 10 horas. Aun así, ese tiempo de aislamiento fue suficiente para alterar el funcionamiento de sus respectivos cerebros. Partieron de la hipótesis de que las situaciones de aislamiento forzoso representan el equivalente al ayuno social, como una privación de alimentos, pero trasladada a las relaciones humanas. Con el fin de comprobarlo, analizaron con resonancia magnética funcional la actividad cerebral de los participantes aislados y la compararon con la de personas que habían guardado ayuno durante todo el día.

El hallazgo más sorprendente del estudio fue que en las personas confinadas, la visión de los grupos sociales producía exactamente la misma activación cerebral que en las que habían guardado ayuno y observado imágenes de comida: una intensa actividad del área tegmental ventral y de la sustancia negra. Ello apunta a que la motivación para estar en contacto con un grupo de personas es idéntica a la motivación para comer.

Los sistemas de motivación ligados a las neuronas del área tegmental ventral y la sustancia negra son vitales. Si ayunamos demasiado tiempo, moriremos. Si permanecemos aislados demasiado tiempo, moriremos socialmente. Estudios anteriores con animales han demostrado que tienden a activar estos circuitos de motivación ingiriendo más comida o incluso tomando drogas, si el dispositivo experimental lo permite. Por tanto, el confinamiento pondrá a las personas en riesgo de adicción.

Ello se ha comprobado, al menos, en animales durante las primeras fases del aislamiento social. Cuando la situación se prolonga, el sistema acostumbra a debilitarse. La motivación generalmente disminuye, lo cual es característico de la depresión o de lo que se denomina *indefensión aprendida*: cuando durante un tiempo prolongado no se consigue lo que se necesita para la vida, se termina por abandonar.

Obesidad y adicción

El consumo de azúcar induce cambios en el cerebro, similares a los observados habitualmente en casos de adicción. Así concluye un estudio, realizado en cerdos pequeños de Gotinga, publicado reciente por la revista *Scientific Reports*. La obesidad constituye un grave problema de salud pública que afecta a millones de personas en todo el mundo. Por ello, resulta esencial dilucidar porqué el deseo de ingerir alimentos sabrosos y altos en calorías no desaparece, aun cuando el organismo ya no necesita más nutrientes. En el cerebro, el hambre desencadena la acción del neurotransmisor dopamina, mientras que el deseo por la comida apetitosa activa el sistema opioide endógeno. Ambos participan en la generación del placer. Por consiguiente, Anne M. Landau y su equipo, de la Universidad de Aarhus en Dinamarca, junto con investigadores de la Universidad de Copenhague, el Hospital Universitario de Odense y la Universidad McGill de Montreal, postularon que la sacarosa o azúcar de mesa, modificaría dicho circuito de recompensa.

A fin de corroborar su hipótesis, los investigadores facilitaron dos litros de agua azucarada diarios a los cerditos, a lo largo de 12 días. Al término del experimento, las imágenes cerebrales, obtenidas mediante tomografía por emisión de positrones, mostraron un marcado declive de los receptores dopaminérgicos y opioides. De forma interesante, dichos cambios empezaron tan solo 24 horas después de la primera exposición al azúcar.

La reducción de los receptores dopaminérgicos y opioides implica que el sujeto deberá ingerir mayor cantidad de la sustancia que desencadena la respuesta de placer para poder alcanzar el mismo nivel de satisfacción experimentado tras la primera toma. Para los autores, los resultados del estudio sugieren que la sacarosa actúa como una suerte de droga de abuso, pues afecta a los mecanismos de recompensa cerebral de modo parecido.

Así pues, Landau y sus colaboradores concluyen que la ingesta compulsiva de sabrosos alimentos ricos en azúcares puede generar una adicción que favorecería el desarrollo de problemas de salud, como la obesidad. Comprender esta dependencia permitirá el desarrollo de estrategias para combatir la epidemia del siglo XXI.

Antecedentes familiares de obesidad y riesgo de adicción

Según un trabajo reciente, publicado por la revista *Translational Psychiatry*, una dieta rica en grasas induciría conductas de adicción y obesogénicas a lo largo de tres generaciones. Es decir, la alimentación de la madre, no solo repercutiría en sus hijos, sino también en sus nietos y bisnietos. En su investigación, Daria Peleg-Raibstein y su equipo, de la Escuela Politécnica Federal de Zúrich, proporcionaron alimentos altos en lípidos a ratones hembra durante nueve semanas, desde el apareamiento hasta el destete de las crías. En cambio, su progenie únicamente recibió comida normal y equilibrada.

Aunque las ratonas originales no desarrollaron obesidad, sus nietos mostraron una marcada tendencia hacia el consumo de drogas como el alcohol, la cocaína o las anfetaminas. Además, presentaron características asociadas al sobrepeso: incremento del peso corporal, aumento del tejido adiposo, mayor resistencia a la insulina y alteración de los niveles de colesterol en sangre.

La tercera generación, los bisnietos, también resultaron afectados. Sin embargo, las consecuencias fueron distintas para cada sexo. Así, mientras que ellas buscaron la recompensa asociada a las sustancias adictivas, ellos desarrollaron los síntomas metabólicos relacionados con la obesidad. Es decir, solo las hembras manifestaron conductas adictivas y solo los machos mostraron características propias del exceso de peso.

Alteraciones en el circuito cerebral de recompensa podrían originar la marcada conducta compulsiva de los descendientes. En estos animales, el neurotransmisor dopamina, implicado en el proceso de obtención de placer, se halla inhibido. Ello impulsaría a los ratones hacia el consumo de drogas o comida, a fin de compensar este déficit.

Peleg-Raibstein y sus colaboradores destacan que aplicar estas conclusiones en humanos podría resultar precipitado. Aun así, el modelo resulta de utilidad para dilucidar el modo en que el régimen de los progenitores afecta a sus descendientes, pues en personas existen múltiples variables que dificultan la interpretación de los datos. Futuros experimentos intentarán esclarecer el

mecanismo molecular responsable de la transmisión de las consecuencias de una dieta rica en grasas.

Cerebelo y plasticidad neuronal

Hasta ahora se sabía que la adicción implica alteraciones en múltiples regiones del cerebro relacionadas con funciones como la memoria, la motivación y el control ejecutivo. Un reciente estudio, en el que han colaborado científicos de universidades europeas, mexicanas y estadounidenses, revela que, además de la corteza prefrontal, la amígdala, del hipocampo y de los ganglios basales, existen otras áreas del encéfalo relevantes en la drogadicción: en concreto, el cerebelo. El trabajo también destaca que los cambios en dicha región solo ocurren en los sujetos que parecen ser especialmente vulnerables al efecto de la cocaína.

Anorexia y sistema de recompensa

Las personas que han padecido anorexia nerviosa presentan una repuesta cerebral diferente a las señales de hambre. Cuando la mayoría de personas tienen hambre, se ven motivadas a comer; en cambio, los individuos con anorexia pueden tener apetito y restringir su ingesta alimentaria. Para el estudio, los investigadores analizaron la función cerebral de 23 mujeres que habían superado su problema de anorexia y otras 17 que nunca habían sufrido un trastorno de conducta alimentaria. Eligieron mujeres que ya se habían rehabilitado de su anorexia nerviosa y se encontraban en su peso normal, en lugar de personas que todavía padecían la enfermedad, con el fin de evitar una posible confusión en los resultados del estudio a causa de un estado de malnutrición. Los científicos examinaron los circuitos cerebrales de las participantes en relación con la motivación y la recompensa durante dos períodos metabólicos concretos: el hambre y la saciedad.

Según comprobaron, el cerebro de las participantes que se habían recuperado de la anorexia mostraba una respuesta menor a la comida (recompensa), incluso

cuando sentían ganas de comer. El cerebro de las mujeres sanas, en cambio, presentaba una mayor sensibilidad a las recompensas cuando tenían apetito. En el grupo de mujeres sanas, el hambre aumentó la actividad del sistema recompensa cerebral (cuerpo estriado ventral, núcleo caudado dorsal y corteza cingulada anterior) durante el procesamiento de la recompensa inmediata (comida). Una vez saciadas, los circuitos neuronales responsables del control cognitivo en la toma de decisiones (corteza prefrontal ventrolateral e ínsula) manifestaron una mayor activación. Por el contrario, en las participantes con anorexia previa, la respuesta del sistema de recompensa fue la misma ante la sensación de apetito. Además, su corteza prefrontal ventrolateral, área importante para el autocontrol, presentaba una respuesta elevada en comparación con el grupo sano.

De acuerdo con los autores, el hallazgo ofrece información novedosa sobre la anorexia nerviosa, que podría contribuir a la creación de nuevos tratamientos que se dirijan a vías cerebrales específicas.

Fumar provoca adelgazamiento acelerado de la corteza cerebral

Los autores del estudio investigaron a 244 hombres y 260 mujeres con una edad media de 73 años. En la investigación se incluyeron fumadores, exfumadores y no fumadores. Se utilizaron, entre otros, datos sobre su estado de salud, recogidos a partir de entrevistas, así como neuroimágenes por resonancia magnética actuales con el objetivo de conocer el estado de su corteza cerebral. Se encontró que los fumadores y exfumadores, a la edad de 73 años, presentaban numerosas áreas de la corteza cerebral más delgadas que los individuos que nunca habían fumado, indicó Sherif Karama, de la Universidad McGill y autor principal del estudio. En los sujetos que habían dejado de fumar, parece que la corteza se recuperaba por cada año que no habían consumido tabaco. No obstante, según señalan los investigadores, este proceso de recuperación se antoja lento e incompleto: los exfumadores empedernidos que dejaron de fumar hace más de 25 años presenta-

ban todavía hoy una corteza más delgada. Si bien la corteza se adelgaza durante el envejecimiento normal, fumar acelera ese proceso, concluye el estudio. Debe informarse a los fumadores que los cigarrillos pueden adelgazar la corteza cerebral, lo que podría conducir al deterioro cognitivo. Parece que el adelgazamiento cortical persiste muchos años después de que se haya dejado de fumar.

Conclusiones

Los trastornos por consumo de sustancias son entidades muy complejas, el personal de salud está obligado a evitar esquemas estereotipados y prejuicios para actuar con el conocimiento y comprensión científica lo que permitirá entender y tratar todos los mecanismos que intervienen en la génesis y desarrollo de la patología. La neurociencia ha hecho aportes significativos a la comprensión del proceso adictivo, encontrando elementos que brindan una visión más amplia y complementaria con los aspectos genéticos, psicológicos, de personalidad, sociales, familiares y las experiencias del sujeto.

La adicción es un trastorno tratable. Como en otras enfermedades crónicas, por ejemplo, las enfermedades cardíacas, el tratamiento de la adicción a las drogas no suele ser una cura. Pero la adicción se puede controlar con éxito. El tratamiento permite a las personas contrarrestar los efectos perturbadores de la adicción en su cerebro y comportamiento y recuperar el control de sus vidas.

Para algunas personas, *la recaída* o el regreso al consumo de drogas después de intentar dejar de consumir drogas puede ser parte del proceso, pero los tratamientos más nuevos están diseñados para ayudar con la prevención de recaídas. Las tasas de recaída del consumo de drogas son similares a las de otras enfermedades médicas crónicas. Si las personas dejan de seguir su plan de tratamiento médico, es probable que recaigan.

El tratamiento de enfermedades crónicas implica cambiar comportamientos profundamente arraigados y la recaída no significa que el tratamiento haya fallado. Cuando una persona que se recupera de una adicción recaer, indica que la persona necesita hablar con

su médico para reanudar el tratamiento, modificarlo o intentar otro tratamiento.

Si bien la recaída es una parte normal de la recuperación, en algunas drogas, puede ser muy peligrosa, incluso mortal. Si una persona consume tanta droga como antes de dejar el patrón de consumo nocivo, puede sufrir una sobredosis fácilmente porque sus cuerpos ya no están adaptados al nivel anterior de exposición a las drogas. Una sobredosis ocurre cuando la persona usa suficiente droga como para producir sentimientos incómodos, síntomas potencialmente mortales o la muerte.

Las tasas de recaída de las personas tratadas por trastornos por uso de sustancias se comparan con las de las personas tratadas por hipertensión arterial y asma. La recaída es común y similar en todas estas enfermedades. Por lo tanto, los trastornos por uso de sustancias deben

tratarse como cualquier otra enfermedad crónica. La recaída sirve como señal de reanudación, modificación o tratamiento nuevo.

Las terapias conductuales ayudan a las personas en tratamiento por adicción a las drogas a modificar sus actitudes y comportamientos relacionados con el consumo de drogas. Como resultado, los pacientes pueden manejar situaciones estresantes y varios factores desencadenantes que podrían causar otra recaída. Las terapias conductuales también pueden mejorar la eficacia de los medicamentos y ayudar a las personas a permanecer en tratamiento por más tiempo.

Existen actualmente diversas líneas de investigación en el tema, sin embargo, con la información con la que contamos actualmente, se pueden mejorar los diferentes esquemas de atención médica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alavi, S. S., Ferdosi, M., Jannatifard, F., Eslami, M., Alaghemandan, H., & Setare, M. (2012). Behavioral Addiction versus Substance Addiction: Correspondence of Psychiatric and Psychological Views. *International journal of preventive medicine*, 3(4), 290–294.
2. American Psychiatric Association. (2014). *DSM-5: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*.
3. Casas, M., & Roncero, C. (2016). *Patología dual: fundamentos clínicos y terapéuticos*. Marge Books.
4. De León, J. M. R. S., Pedrero, E. J. (2014). *Neuropsicología de la adicción*. Editorial Médica Panamericana.
5. Heilig, M., MacKillop, J., Martinez, D., Rehm, J., Leggio, L., & Vanderschuren, L. J. M. J. (2021). Addiction as a brain disease revised: why it still matters, and the need for consilience. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 46(10), 1715–1723. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-00950-y>

Las neurociencias del sueño en el consultorio

Oscar E. Próspero García, Guadalupe Jovanna Terán Pérez

El ciclo sueño-vigilia

El sueño es un estado por el que la mayoría de los humanos cursa una vez al día. A pesar de que hay variaciones ontogenéticas, por ejemplo, el recién nacido, el joven y la persona de la tercera edad, tienen patrones de sueño diferentes. Sabemos que el adulto en promedio ocupa ocho horas en dormir, diariamente, aunque algunas personas adicionalmente toman media hora o una hora de siesta (Roffwarg, Muzio, Dement, 1966). La vigilia prolongada, y conforme más prolongada peor, afecta las capacidades del aparato mental, dificultando la realización de los procesos cognitivos y ejecutivos. El manejo de los estímulos ya no es eficiente, porque pensar y razonar adecuadamente se dificulta y la capacidad de aprendizaje es ineficiente (Honn, Halverson, Jackson, et al., 2020). Esto vuelve sensibles e irritables a las personas, por lo tanto, intolerantes. Con todo, una noche de sueño reparador restituye la eficiencia de estas funciones y mejora el estado de ánimo (Hale, 2005). Dormir es una inversión.

Cuando un sujeto duerme, transita por varias fases de sueño. Como son las fases de sueño sin movimientos oculares rápidos (sNMOR), I y II, pero ocupa más tiempo en la fase de ondas lentas, llamada también fase III de sNMOR o delta y en sueño de movimientos oculares rápidos (sMOR). Con ello observamos que las fases que tienen prioridad para el cerebro son la delta y el sMOR. De manera que, cuando una persona se priva

de sueño por diversas razones, verbigracia, por trabajo o por diversión, podría dormir el doble en estas etapas cuando ya pueda dormir. A este fenómeno lo llamamos rebote de sueño (Prospéro-García, Montes-Rodríguez, Guzmán-Vázquez et al., 2009).

La iluminación y el despertar

Describiendo escuetamente los mecanismos neurofisiológicos de la vigilia, diremos que el humano está adaptado a responder al ciclo luz-oscuridad, aunque sus funciones pueden llevarse a cabo sin dependencia a este ciclo. Es decir, está genéticamente determinado para funcionar a pesar de que las condiciones de luz-oscuridad no sean constantes.

La luz, en particular la longitud de onda azul, activa en la retina neuronas ganglionares especializadas que expresan un fotorpigmento conocido como melanopsina., estas neuronas forman el tracto retino-hipotalámico que por medio de glutamato activa a las neuronas de los núcleos supraquiasmáticos (NSQs), los llamados relojes biológicos. Los NSQs activan a dos grupos de neuronas del núcleo dorsomedial hipotalámico (NDMH), a un grupo de neuronas GABAérgicas que proyectan al área preóptica ventrolateral (APOVL), cuya actividad promueve el sueño y a un grupo de neuronas glutamatergicas que proyectan al hipotálamo lateral (HL). El HL está poblado de neuronas que sintetizan los neuropéptidos llamados orexinas. Las neuronas orexinérgicas

proyectan caudalmente al hipotálamo posterior y activan a las neuronas histaminérgicas del núcleo tuberomamilar (NTM) y al tallo cerebral en donde activan a las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* (LC), a las neuronas serotoninérgicas del rafé dorsal (RD) y a las neuronas dopaminérgicas del área ventral tegmental (AVT) y de la sustancia gris periacueductal ventrolateral (SGPAvl). Las neuronas de estos núcleos expresan los receptores a orexinas, los OXR1 y OXR2. Todos estos núcleos promueven la vigilia y el SGPAvl inhibe los mecanismos del sMOR. Las neuronas orexinérgicas también activan a las neuronas colinérgicas del cerebro basal anterior y promueven procesos de atención y memoria. Es decir, las neuronas orexinérgicas son cruciales para la generación y mantenimiento de la vigilia.

Los matices afectivos de la vigilia

Estar despierto significa estar interactuando con el medio de manera consciente. Esto implica sentir emociones de valencia positiva y de valencia negativa. Además, el aparato cognitivo está constantemente analizando y tomando decisiones, con este fin, los procesos ejecutivos deben ponerse en marcha para poner atención y para ejercer un control inhibitorio de las conductas. Grosso modo, los sistemas neuronales que regulan estas funciones son el sistema de motivación y recompensa, que está conformado por el área ventral tegmental (AVT), que activa al núcleo accumbens (NAc) y la corteza prefrontal medial (CPFm), por medio de dopamina. También está el sistema de defensa, que incluye a la amígdala (AMI), la circunvolución anterior del cíngulo (CAC), el núcleo cama de la estría terminal (NCET), el lóbulo de la ínsula (LIN) y la CPFm. Estos sistemas permiten que la vigilia se exacerbe ya que, con las emociones de alegría o ansiedad, la vigilia es más intensa. Asimismo, los pensamientos generados por la CPFm aumentan el alertamiento.

Cuando la oscuridad cae

La actividad de los NSQs se reduce, ya que no reciben la activación del tracto retino-hipotalámico, que es activado por la luz. Así que ya no activa a las neuronas inhibitorias del NDMH, por lo que las neuronas del

APOVL se liberan de esta inhibición. Además, como producto del metabolismo propio de neuronas y glía se sintetiza adenosina y se libera al espacio extracelular. Este nucleósido activa tres familias de receptores metabotrópicos, los A1, los A2 y los A3. Los A1 y A3 son inhibidores, mientras que los A2 son excitadores. Las neuronas GABAérgicas expresan receptores A2, por lo que son excitadas por la adenosina. Sabemos además que la adenosina aumenta durante la vigilia (Peng et al., 2020) en una relación directa: entre más vigilia más adenosina (Porkka-Heiskanen et al., 1997). El sueño sin movimientos oculares rápidos (sNMOR) se instala a consecuencia de la acción de las neuronas GABAérgicas del APOVL. Estas neuronas que, como explicamos, están tónicamente inhibidas por las neuronas GABAérgicas del NDMH, se liberan de esta inhibición en la oscuridad. Ahora ejercen su acción inhibitoria sobre las neuronas orexinérgicas, sobre las del NTM, del LC, del RD y sobre las del AVT, que expresan el receptor GABAa. La ausencia de actividad de las neuronas de estos núcleos impide la promoción y mantenimiento de la vigilia facilitando de esta manera la presencia de sNMOR. Asimismo, la reducción de la actividad de los NSQs libera la actividad del núcleo paraventricular hipotalámico (NPV). El NPV activa a las neuronas de la médula espinal que activan al ganglio cervical superior (GCS) que inerva a la glándula pineal. El GCS ejerce su acción sobre la glándula pineal y promueve la liberación de melatonina. Los NSQs tienen receptores a la melatonina y ésta al activarlos, reduce más la actividad del NSQ.

La mente durante el sueño

El sueño con movimientos oculares rápidos (sMOR) en la mayoría de los adultos saludables se presenta 90 minutos después de que la persona se queda dormida, así se repite cada 90 minutos a lo largo de la noche. Se caracteriza porque el sujeto mueve los ojos con rapidez, los músculos estapediales se activan, pierde el tono de la mayoría de los músculos estriados, su frecuencia cardiaca y respiratoria se tornan irregulares y hay ensoñaciones. Los mecanismos del sMOR incluyen la activación de los núcleos pedúnculo pontino tegmental (PPTg) y laterodorsal tegmental (LDTg), que son colinérgicos y

ejercen su acción a través de receptores nicotínicos y muscarínicos. PPTg/LDTg están localizados en el tallo cerebral, estos activan a la formación reticular pontina, la cual proyecta a los núcleos intralaminares talámicos, que a su vez proyectan a la corteza cerebral, haciendo que ésta se active sin que haya despertar. PPTg/LDTg también activan al núcleo sublaterodorsal (SLD), el cual activa a los núcleos glutamatérgicos gigantocelulares (NGC) alfa y ventral de la médula oblongada que proyectan a las neuronas glicinérgicas de la médula espinal. Estas inhiben a las motoneuronas alfa y gamma, produciendo la atonía muscular característica del sMOR (Prospéro-García et al., 2009; Héricé, et al., 2019).

Una guerra de nervios

La actividad de los sistemas monoaminérgicos que promueven la vigilia, está reducida durante el sNMOR, pero no apagada. Esta actividad es suficiente para inhibir la actividad de PPTg/LDTg y SLD y con ello el sMOR. Sin embargo, en algún momento los sistemas monoaminérgicos se autoinhiben y liberan al sistema colinérgico permitiendo la expresión del sMOR. En el humano, este proceso de inhibición/activación, conocido como la interacción recíproca, ocurre cada 90 minutos (Hobson, McCarley et al., 1975). Por otro lado, las orexinas del HL proyectan a la SGVL, la cual ejerce un efecto inhibitorio sobre PPTg/LDTg y sobre SLD, inhibiendo también al sMOR. Aparentemente, la vigilia se mantiene no sólo por la actividad de los núcleos monoaminérgicos, sino por la acción inhibitoria de las orexinas sobre el sMOR y la acción inhibitoria del NDMH sobre el APOVL. Asimismo, el sNMOR se mantiene al reducir la actividad de los núcleos monoaminérgicos y por la inhibición de la actividad de los núcleos colinérgicos promotores del sMOR.

Las neurociencias del sueño en el consultorio

Esta información nos permite entender que los trastornos del dormir son consecuencia de la interferencia de los mecanismos de la vigilia con los del sueño, mientras que los trastornos de la vigilia son consecuencia de

que los mecanismos del sueño interfieran con los de la vigilia. En este contexto, podemos utilizar diversos fármacos ya existentes en la clínica para mejorar la vigilia o el sueño del paciente, dependiendo de cuál sea el trastorno del dormir.

Psicofarmacología de la vigilia

Hay diversas formas en que la vigilia interfiere con el sueño. Daremos algunos ejemplos de ellos y trataremos de explicar el sustrato neurobiológico.

- a. **El insomnio:** es la incapacidad de iniciar o mantener el sueño o de sentir su efecto reparador, cualquiera que sea su causa y cualquiera que sea su modalidad, verbigracia, insomnio de conciliación, insomnio de mantenimiento o insomnio de despertar precoz. Frecuentemente es un síntoma, por lo que es necesario detectar la causa o enfermedad que lo está generando (*American Academy of Sleep Medicine, AASM, 2014*). Se cree que en muchos casos el insomnio no tiene otra causa, así que se le llama insomnio primario.

En la mayoría de los trastornos de ansiedad se presenta insomnio. La ansiedad exhibida por el paciente depende de lo que llamamos sistema de defensa. Como ya mencionamos, la AMI y el NCET están involucrados en la generación de ansiedad. No solamente interfieren con la conciliación o continuidad del sueño, sino con la generación de pesadillas, que pueden inducir despertar y alterar la continuidad del sueño. Podemos intervenir farmacológicamente los mecanismos de la vigilia y así inducir sueño. Por ejemplo, bloquear los receptores de la histamina, ya que como vimos, las neuronas histaminérgicas del NTM activan la vigilia, así que reduciendo la actividad de este sistema es posible inducir sueño. Diversos fármacos de uso frecuente bloquean el receptor H1 de histamina; la difenhidramina, la clorfenamina, la hidroxicina, son fármacos antihistamínicos de amplio uso, aunque también varios antidepresivos como

la doxapina, la mirtazapina, el citalopram, la trazodona, así como el antipsicótico olanzapina, bloquean a este receptor.

Para reducir la ansiedad interfiriendo con la actividad del sistema de defensa, se recomienda el uso de benzodiazepinas, como alprazolam, clonazepam o lorazepam. Éstas reducen la actividad de la AMI y el NCET; asimismo, estas benzodiazepinas facilitan la acción del GABA sobre los receptores A de GABA, expresados en las neuronas orexinérgicas del HL, en las neuronas histaminérgicas del NTM, en las noradrenergicas del LC, en las serotoninérgicas del RD y en las dopaminérgicas del AVT, reduciendo su actividad y con ello la vigilia. Desafortunadamente, de igual forma, reducen la actividad de las neuronas colinérgicas de PPTg/LDTg que también expresan el receptor A de GABA, por lo que reducen la expresión del sMOR. Los receptores A de GABA también son activados por los llamados fármacos Z, entre ellos zolpidem y por valeriana (Benke, Barberis, Kopp, et al., 2009).

Asimismo, los cannabinoides, como dronabinol y nabilona inducen sueño reduciendo la liberación de la mayoría de los neurotransmisores de las neuronas que expresan el receptor cannabinoide 1 (CBR1) (Prospéro-García et al., 2019). La experiencia clínica muestra que estos fármacos son útiles en muchos pacientes, para reducir ansiedad e inducir sueño. En cuanto a la melatonina, ésta reduce la actividad de los NSQs, disminuyendo consecuentemente la actividad del NDMH y de las orexinas, liberando al APOVL de la acción inhibitoria del NDMH, este efecto induce sueño. La experiencia clínica muestra que la melatonina es más efectiva en los pacientes de la tercera edad, posiblemente porque la glándula pineal está calcificada y ya no produce melatonina, pudiendo llevar a una mayor expresión de receptores MT1 y MT2 a melatonina en los NSQs. La melatonina se comercializa como tal, en presentación de liberación inmediata o prolongada. Hay fármacos agonistas de los receptores a melatonina, como son la agomelatina, el ramelteon y tasimelteon

(Atkin, Comai y Gobbi, 2018).

De los fármacos antipsicóticos, el que ha resultado muy eficiente en aumentar el sueño en voluntarios normales es la olanzapina (Salin Pascual et al., 1999; Monti, Torterolo y Pandi-Perumal, 2016). La olanzapina aumenta el tiempo total y la eficiencia del sueño. Algunos estudios muestran que 5 y 10 mg aumentan el sueño delta, siendo 10 mg más eficaces, sin embargo, reducen el sMOR. En los pacientes con esquizofrenia la olanzapina induce estos cambios pero aumenta el sMOR (Salin Pascual et al., 1999). Clozapina, risperidona, quetiapina y otros antipsicóticos, lejos de mejorar el sueño lo reducen, en voluntarios sanos y en pacientes con esquizofrenia (Monti et al., 2016).

En 2014, la *Food and Drug Administration* autorizó el uso de un antagonista dual de orexinas (*DORA* por sus siglas en inglés), el suvorexant, con el fin de inducir sueño (Roecker, Cox, Coleman, 2016). A pesar de que su uso aún es controversial, ya que se han reportado pocos beneficios y muchos efectos adversos, es uno de los fármacos que más se están usando en Estados Unidos de América (EUA) y Europa; en México aún no se cuenta con él.

Fármacos que se desarrollaron modificando la molécula de GABA, como la gabapentina y la pregabalina, no afectan los receptores a GABA pero sí a los ionóforos de calcio dependientes de voltaje, reduciendo su conductancia. Para fines prácticos, esto indica que reducen la excitabilidad del cerebro y propician el sueño además de que disminuyen el dolor, por lo tanto beneficiarán al paciente que sufre insomnio secundario a dolor.

- b. Las parasomnias:** son eventos o experiencias de una clara intrusión de los mecanismos de la vigilia durante el sueño. Incluyen movimientos complejos, conductas, emociones, percepciones o ensoñaciones, acompañadas de activación del sistema nervioso autónomo, que pueden suceder en la transición al sueño a la vigilia, durante el

sueño o asociadas a un despertar (AASM, 2014). Dentro de ellas están:

- **El trastorno conductual de sueño MOR:** el *RBD* (por sus siglas en inglés) es otra manera en que la vigilia interfiere con el sueño. Frecuentemente el paciente que transita por el sMOR refiere ensoñaciones, particularmente de tipo estresante, que las acompaña de actividad motora. Los estudios polisomnográficos sustentan la presencia de sMOR sin atonía, sugiriendo una disfunción en el sistema descendente PPTg/LDTg-NGC-interneuronas glicinérgicas (AASM, 2014). Se estima que su prevalencia es de 0.05 a 2% en la población general (St. Louis y Boeve, 2017) y de 5 a 13% en adultos mayores (Fernandes-Arcos et al., 2016).

Este trastorno puede ser secundario a enfermedades neurodegenerativas, principalmente las alfa-sinucleinopatías (enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy y atrofia multisistémica) y en algunos casos secundario a enfermedades autoinmunitarias, como la narcolepsia y la taupatía asociada a anticuerpos anti-IgLON5, por lo que es un síntoma más que una enfermedad como tal; esto indica que hay que tratar a la enfermedad de fondo. También se reconoce un *RBD* idiopático (Iranzo y Serrantel, 2017), pero puede ser pródromo de enfermedades neurodegenerativas, por lo que se recomienda hacer un diagnóstico y seguimiento preciso en los pacientes que lo presenten (Hög et al., 2017).

A pesar de que la edad (50 a 60 años) es un factor de riesgo importante para sufrir *RBD* se ha reportado que puede ser inducido por fármacos, verbigracia, antidepresivos, como los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) y los tricíclicos (AT), tabaquismo y corticosteroides (St Louis y Boeve 2017). Actualmente el tratamiento se fundamenta en el clonazepam, como monoterapia o combinado con melatonina (Högl y Stefani, 2017). Sin embargo, se ha observado una mayor eficacia de melatonina, incluso como monoterapia y mejor

tolerancia en el largo plazo. Los mecanismos de acción de la melatonina no están claros, pero creemos que disminuye la actividad de los NSQs que pueden estar más activos de lo que normalmente deben estar cuando un sujeto duerme y esto propicia una parcial activación de los sistemas motores durante el sMOR.

- **Pesadillas:** las ensoñaciones son parte del dormir, se presentan de manera continua con una narrativa más estructurada durante el sueño MOR. Sin embargo, cuando estas tienen una narrativa que genera angustia o miedo y provocan un despertar, podemos considerarla una pesadilla. Cualquier persona puede experimentar de manera aislada una pesadilla pero hay condiciones en las que se consideran un trastorno (AASM, 2014). Se estima que alrededor de 2 a 8% de la población sufre pesadillas de manera recurrente, sin que busquen por ello tratamiento. Este trastorno puede ocurrir como queja principal sin otras comorbilidades o en el contexto de otros trastornos del sueño, trastornos psiquiátricos, ansiedad y/o depresión, abuso de sustancias, o enfermedades sistémicas. De los pacientes con ansiedad por trastorno de estrés postraumático (TEPT), hasta 80% exhiben pesadillas (AASM, 2014). Los pacientes que sufren *RBD*, narcolepsia y apnea del sueño frecuentemente se quejan de pesadillas. Asimismo, algunos trastornos neurológicos pueden asociarse a pesadillas, entre ellos algunos tipos de epilepsia (Stefani et al., 2019).

Como podemos ver, las pesadillas son el resultado de intrusiones de la vigilia. Lo que hemos detectado es que el sistema de defensa está sobreactivado, consecuencia de condiciones de ansiedad inducidas por estrés agudo, por estrés crónico o postraumático. Asimismo, los puntajes de ansiedad de rasgo, personas naturalmente ansiosas, correlacionan positivamente con la frecuencia de pesadillas que la persona tenga.

Para el tratamiento de las pesadillas se utilizan técnicas conductuales como la imaginación guiada, sobre todo en el caso de pesadillas

asociadas a estrés postraumático. Otra de las técnicas es la de resignificar el contenido de la pesadilla; por ejemplo, el paciente escribe su ensoñación cambiando una parte de la misma, empezando por el final, hasta que reescribe el contenido, eliminando la percepción de amenaza o miedo. Adicionalmente, la terapia cognitivo conductual es útil combinada con técnicas de relajación progresiva. Un recurso farmacológico es el uso de benzodicepinas (Morgenthaler et al., 2018). Finalmente, un recurso que por su costo no es práctico, es el entrenamiento en sueños vívidos, que en los pocos casos estudiados, ha mostrado que el paciente puede cambiar el curso de su pesadilla y hacerla terminar de la manera que quiera, dándole una sensación de control, reduciendo su ansiedad.

Psicofarmacología del sueño

a. La hipersomnia: es un trastorno en el que el sueño interfiere con la vigilia. La hipersomnia impide tener una vigilia efectiva durante el día, ya que afecta el alertamiento, la atención y consecuentemente el aprendizaje e incluso el control motor. Esta puede ser consecuencia de depresión. Como hemos dicho, la interacción recíproca entre las monoaminas y el sistema GABAérgico, para la regulación de vigilia/sNMOR y el colinérgico, para la regulación sNMOR/sMOR, requiere de un buen tono monoaminérgico. El paciente con depresión tiene una reducción en las monoaminas, por ello su efecto supresor sobre el sNMOR y sMOR no se ejerce efectivamente. Así que, el tratamiento fundamental es aumentar el tono monoaminérgico con ISRS, IRNS, AT y otros; este efecto restituirá el balance de la interacción recíproca por lo que la hipersomnia se reducirá. Otro de los sistemas que se libera en el paciente deprimido es el colinérgico, debido a que ha perdido la regulación impuesta por las monoaminas. Así, el sueño del paciente deprimido puede mostrar una latencia acortada al sMOR, un aumento de

los movimientos oculares y ensoñaciones muy intensas, tipo pesadilla. Estos signos y síntomas mejorarán con el tratamiento antidepresivo.

Asimismo, el paciente deprimido puede beneficiarse de que induzcamos una vigilia más eficiente en el corto plazo, es decir, antes de que los antidepresivos ejerzan su acción plenamente. Un fármaco que ha resultado muy útil es el modafinilo, cuyo mecanismo de acción no está muy claro, pero se ha visto en modelos animales y en modelos *in vitro* que interfiere con la recaptura de dopamina y facilita la acción de glutamato, al mismo tiempo que reduce la actividad de GABA (Hashemian y Farhadi, 2020). El modafinilo no sólo fortalece la vigilia sino también los procesos atencionales. En este contexto, el metilfenidato también resulta útil para fortalecer la vigilia y los estados atencionales. El profármaco lisdexanfetamina también mejora la vigilia y la atención; estos fármacos facilitan la acción de las monoaminas, en particular de la dopamina. Antagonizar la adenosina también resulta eficaz en algunos casos. Por ejemplo, la cafeína antagoniza a los receptores a adenosina; sabemos que su efecto inductor de vigilia es porque antagoniza a los receptores A2 en las neuronas GABAérgicas del APOVL, sin embargo, también lo hace en las neuronas GABAérgicas de la vía indirecta de los núcleos de la base, propiciando una agitación psicomotora. Hay varios fármacos antagonistas de los receptores A2 que están en estudios preclínicos.

b. Parálisis de sueño aislada: la parálisis de sueño se refiere a un episodio al despertar en el que los movimientos de los músculos voluntarios se encuentran inhibidos, aunque la respiración, los movimientos oculares y la percepción del medio se mantienen intactos (Denis et al., 2018). Durante el episodio es frecuente que el paciente tenga ensoñaciones vívidas o alucinaciones atemorizantes, que pueden ser visuales, auditivas o táctiles (Sharpless, 2016). Este trastorno predomina en las mujeres, quienes además reportan sentir más miedo o ansiedad ante los episodios

de parálisis. Con respecto a la edad de inicio, se estima alrededor de los 17 años, con una prevalencia entre 7 a 8 % de la población (Sharpless y Denis, 2017).

La parálisis de sueño puede presentarse como un trastorno aislado o ser parte de otros trastornos, como la narcolepsia (hipersomnia de origen central caracterizada por episodios de somnolencia excesiva diurna, entre otros síntomas asociados al sMOR) y de otros trastornos neurológicos (Denis et al., 2018). Entre los factores de riesgo para desarrollar parálisis de sueño se encuentra la restricción de sueño, la rotación de turnos, el estrés y algunos autores han descrito una mayor prevalencia en pacientes con TEPT (Sharpless, 2016).

Con respecto al tratamiento, se recomienda el uso de terapia cognitivo conductual para modificar la percepción del paciente de los eventos, eliminar el factor que genera ansiedad al entender lo que sucede durante el episodio y modificar creencias disfuncionales al respecto. Por otro lado, es fundamental trabajar con higiene de sueño y estrategias que eliminen la restricción de sueño y la ansiedad asociada al dormir (Sharpless, 2016; Denis et al., 2018).

Recomendaciones adicionales

A los pacientes con hipersomnia se les puede exponer a la luz del día de manera directa, es decir, indicarles asolearse por la mañana. Esta maniobra los expone a la luz azul, la cual activa a los NSQs, con las consecuentes acciones fisiológicas que propician el despertar y el alertamiento. Como la luz azul aumenta la actividad de los NSQs, este inhibe la actividad del NPV, consecuentemente la liberación de melatonina también se reduce. Este efecto es recomendable inducirlo en los pacientes con depresión e hipersomnia. Por otro lado, con los pacientes insomnes debemos recordar que la luz azul puede reducirse con lentes ámbar, propiciando la reducción de la actividad de los NSQs, lo que facilitará que el paciente concilie el sueño (Burkhart y Phelps, 2009). El bloqueo de la luz azul, en el caso de los pacientes

con insomnio, promoverá la liberación de melatonina. Se ha mostrado que los lentes ámbar pueden usarse por solamente la hora anterior a la planeada para dormirse y resultan efectivos en muchos pacientes.

Resumen y conclusiones

Las neurociencias del ciclo sueño-vigilia nos permiten, cada vez más, la utilización racional de los medicamentos para inducir vigilia o sueño, dependiendo del trastorno del paciente, controlando intrusiones de la vigilia en el sueño o del sueño en la vigilia. La mayoría de los fármacos utilizados en la actualidad, para inducir sueño, como un efecto adicional al buscado, que puede ser antidepressivo, ansiolítico, antipsicótico o estabilizador del ánimo, inhiben el receptor H1. Las benzodiazepinas, los fármacos Z, la valeriana, potencian el efecto del GABA, mientras que la gabapentina y la pregabalina reducen la excitabilidad de los sistemas neuronales, inhibiendo a los ionóforos de calcio dependientes de voltaje. La melatonina y los agonistas de sus receptores MT1 y MT2, reducen la actividad de los NSQs, propiciando el sueño y reduciendo intrusiones de la vigilia. Los fármacos DORA bloquean los receptores orexinérgicos. Para reducir las intrusiones del sueño en la vigilia, los fármacos que aumentan la disponibilidad de dopamina como el modafinilo, el metilfenidato y la lisdexanfetamina han resultado ser útiles. La cafeína y fármacos aun en desarrollo que bloquean a los receptores A2 de adenosina, también son promotores de la vigilia.

En conclusión, podemos decir que la farmacología del sueño actualmente se centra en bloquear los receptores H1, a los OXR1 y OXR2 y a los ionóforos de calcio, activar al receptor A de GABA y a los MT1 y MT2. No desestimemos que el fortalecimiento de los sistemas monoaminérgicos con fármacos antidepressivos restituye la interacción recíproca de los sistemas y reduce la hipersomnia, mejorando la vigilia y el sueño. Para inducir vigilia facilitamos a las monoaminas, bloqueando su degradación y sus transportadores. Asimismo, bloqueamos a los receptores A2 de adenosina. Así que, si su paciente requiere que se le induzca sueño o se le mejore la vigilia, considere estos aspectos moleculares para elegir su fármaco.

Puntos clave

1. Los trastornos del dormir son consecuencia de la interferencia de los mecanismos de la vigilia con los del sueño, mientras que los trastornos de la vigilia son consecuencia de que los mecanismos del sueño interfieran con los de la vigilia.
 2. La farmacología del sueño actualmente se centra en bloquear los receptores H1, a los OXR1 y OXR2 y a los ionóforos de calcio, activar al receptor A de GABA y a los MT1 y MT2.
-

Referencias bibliográficas

1. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. Third Edition. Chicago: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
2. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery. *Pharmacol Rev.* 2018; 70(2): 197-245.
3. Benke D, Barberis A, Kopp S, Altmann KH, Schubiger M, Vogt KE, Rudolph U, Möhler H. GABA A receptors as in vivo substrate for the anxiolytic action of valerianic acid, a major constituent of valerian root extracts. *Neuropharmacology.* 2009; 56(1): 174-181.
4. Burkhart K, Phelps JR. Amber lenses to block blue light and improve sleep: a randomized trial. *Chronobiol Int.* 2009; 26(8): 1602-1612.
5. Denis D, French CC, Gregory AM. A systematic review of variables associated with sleep paralysis. *Sleep Med Rev.* 2018; 38: 141-157.
6. Fernández-Arcos A, Iranzo A, Serradell M, Gaig C, Santamaria J. The Clinical Phenotype of Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder at Presentation: A Study in 203 Consecutive Patients. *Sleep.* 2016; 39(1): 121-32
7. Hale L. Who has time to sleep? *J. Pub. Health* 2005; 27: 205-211.
8. Hashemian SM, Farhadi T. A review on modafinil: the characteristics, function, and use in critical care. *J Drug Assess.* 2020; 9(1): 82-86.
9. Héricé C, Patel AA, Sakata S. Circuit mechanisms and computational models of REM sleep. *Neurosci Res.* 2019; 140: 77-92.
10. Hobson JA, McCarley RW, Wyzinski PW. Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. *Science.* 1975; 189(4196): 55-58.
11. Högl B, Stefani A. REM sleep behavior disorder (RBD): Update on diagnosis and treatment. *Somnologie (Berl).* 2017; 21(Suppl 1): 1-8.
12. Högl, B., Stefani, A., & Videnovic, A. Idiopathic REM sleep behaviour disorder and neurodegeneration -an update. *Nature Reviews Neurology.* 2017. 14(1): 40-55.
13. Honn KA, Halverson T, Jackson ML, Krusmark M, Chavali VP, Gunzelmann G, van Dongen HPA. New insights into the cognitive effects of sleep deprivation by decomposition of cognitive throughput task. *SLEEPJ* 2020: 1-14
14. Iranzo A, Stefani A, Serradell M. Characterization of patients with longstanding idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2017 89: 242–248.
15. Morgenthaler TI, Auerbach S, Casey KR, Kristo D, Maganti R, Ramar K, Zak R, Kartje R. Position Paper for the Treatment of Nightmare Disorder in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Position Paper. *J Clin Sleep Med.* 2018; 14(6): 1041-1055.
16. Peng W, Wu Z, Song K, Zhang S, Li Y, Xu M. Regulation of sleep homeostasis mediator adenosine by basal forebrain glutamatergic neurons. *Science.* 2020; 369(6508): eabb0556.

17. Porkka-Heiskanen T, Strecker RE, Thakkar M, Bjorkum AA, Greene RW, McCarley RW. Adenosine: a mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness. *Science*. 1997; 276(5316):1265-8.
18. Prospéro-García O, Montes Rodríguez CJ, Guzmán Vázquez K, Herrera Solís A, Rueda Orozco P, Soria E, Prospéro-García A, Navarro L. Neuroquímica del Sueño. En: Trastornos del Dormir. Valencia Flores M. et al. (eds). McGraw-Hill, México, 2009.
19. Prospéro-García O, Ruiz Contreras AE, Ortega Gómez A, Herrera-Solís A, Méndez-Díaz M. Endocannabinoids as Therapeutic Targets. *Arch Med Res*. 2019; 50(8): 518-526.
20. Roecker AJ, Cox CD, Coleman PJ. Orexin Receptor Antagonists: New Therapeutic Agents for the Treatment of Insomnia. *J Med Chem*. 2016; 59(2): 504-530.
21. Roffwarg HP, Muzio JN, Dement WC. Ontogenic development of the human sleep-dream cycle. *Science* 1966; 152: 604-619.
22. Salin-Pascual RJ, Herrera-Estrella M, Galicia-Polo L, Lurrabaquio MR. Olanzapine acute administration in schizophrenic patients increases delta sleep and sleep efficiency. *Biol Psychiatry*. 1999; 46(1): 141-143.
23. Sharpless B.A, Denis D. Recurrent isolated sleep paralysis J. Stein (Ed.) *Neurosci. Biobehav. Psychol*, Elsevier 2017, pp. 1-5.
24. Sharpless B.A. A clinician's guide to isolated sleep paralysis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 12,; 2016, pp. 1761-1767.
25. St Louis EK, Boeve BF. REM Sleep Behavior Disorder: Diagnosis, Clinical Implications, and Future Directions. *Mayo Clin Proc*. 2017; 92(11): 1723-1736.
26. Stefani A, Holzkecht E, Högl B. Clinical neurophysiology of REM parasomnias. *Handb Clin Neurol*. 2019; 161: 381-396.

De la ludopatía a las adicciones comportamentales

César A. Sánchez Bello De Castro

En la actualidad los juegos de azar son una actividad común en casi todas las culturas y se practican presencial o virtualmente bajo las más diversas formas. De hecho, constituyen un fenómeno social y económico de gran alcance. Con la creciente legalización, los juegos de azar pueden beneficiar a los estados a través de los impuestos generados, pero al mismo tiempo producen graves consecuencias para adultos, jóvenes, familias y comunidades, si los problemas asociados con el juego patológico no son efectivamente identificados y controlados.

Para la mayoría de las personas los juegos de azar pueden ser una conducta social y recreativa que proporciona una forma de entretenimiento. Sin embargo, para una parte de la población, la conducta de juego puede evolucionar de modo progresivo hacia la enfermedad, llegando incluso a interferir gravemente en su vida familiar, académica y/o laboral; entonces se habla de juego patológico o ludopatía. Una persona puede ser un jugador patológico, sea que juegue, real o virtualmente, al bingo o a los juegos de casino, a las cartas o a los dados, a la bolsa de valores, a los bienes raíces o a la lotería, ya sea que apueste a los deportes, a las carreras de caballos o de perros o a las peleas de gallos, aún al billar o a los juegos de video.

El juego patológico, aun cuando ha estado clasificado dentro de los trastornos del control de los impulsos, es una forma de adicción comportamental.

Hasta hace pocos años el concepto de adicciones incluía sólo aquellas conductas en las que el factor esencial era el consumo de una sustancia química potencialmente adictiva (alcohol, opiáceos, nicotina, cafeína, etcétera). Desde el comienzo de la década de 1980 este concepto empezó a cambiar y varios investigadores comenzaron a incluir dentro del complejo grupo de las adicciones a una serie de trastornos en los que no es posible identificar esa característica esencial, como el juego patológico y las compras compulsivas, bajo la denominación de “adicciones comportamentales”, ampliándose progresivamente este concepto para dar cabida a conductas como la adicción al ejercicio físico, al trabajo, a determinadas conductas sexuales, a los deportes extremos, a los videojuegos, al internet y a las redes sociales, entre otras. Lo que las define es la pérdida del control para resistir el impulso a participar en la actividad o a parar una vez iniciada la misma, continuando con ella a pesar de las consecuencias adversas.

Podemos entender las adicciones comportamentales, conductuales o socioadicciones como aquellas en las cuales se desarrolla un proceso adictivo sin que medie la ingestión de alguna sustancia y que se presentan asociadas a una determinada conducta o actividad (comer, jugar, sexo, comprar, usar internet).

Según Echeburúa y Corral (1994), cualquier conducta normal placentera es susceptible en convertirse en un comportamiento adictivo.¹

Diferencia entre hábitos y adicciones comportamentales

1. Pérdida de control.
2. Fuerte dependencia psicológica.
3. Pérdida del interés por otras actividades gratificantes.
4. Interferencia grave en la vida cotidiana.

¿Cuáles conductas pueden ser adictivas?

Para ser adictivas, estas actividades deben tener una serie de características particulares:

1. Accesibilidad.
2. Sensación de control por parte del sujeto.
3. Inmediatez de la respuesta y/o resultados.
4. Parafernalia y entorno atrayente.
5. Capacidad para cambiar el estado de ánimo de la persona.

Entonces, se hace necesario realizar una reformulación de lo que se entiende por “adicciones”, para lo cual hemos de tener en cuenta que el núcleo central de una adicción no sería la conducta implicada o la ingesta de una sustancia, sino el tipo de relación que la persona establece con ella¹ por factores de vulnerabilidad. De acuerdo con Echeburúa y Corral, la necesidad subjetiva de realizar imperativamente una conducta para mantener o restaurar el equilibrio homeostático y la supeditación del estilo de vida al mantenimiento del hábito.

Toda actividad humana lleva en sí misma la posibilidad de convertirse en un problema para el individuo y la sociedad, una vez que crece o aumenta hasta desalojar otras actividades más legítimas destruyendo su armonía.² Actividades que, aunque en un principio pueden parecer inofensivas como participar en redes sociales o entretenerse con videojuegos, participar en juegos de azar o comprar, entre otras, puedan acarrear serios problemas cuando no se tiene el debido control y la capacidad para entender que todo exceso resulta perjudicial, buscando satisfacer algunas necesidades, nuevas sensaciones y emociones.

Cuadro 9-1. Clasificación de las adicciones comportamentales.

1. Conductas relacionadas con los instintos

- 1.1. Ingesta alimentaria
- 1.2. Sexo: adicción al sexo

2. Conductas socioculturales

- 2.1. Trabajo: “workoholismo”
- 2.2. Compras: oniomanía
- 2.3. Telecompras
- 2.4. *Zapping*
- 2.5. Videojuegos
- 2.6. Teléfonos celulares
- 2.7. *MMS* (mensajes multimedia)
- 2.8. Internet
- 2.9. Redes sociales

3. Conductas que generan tensión o emoción

- 3.1. Deportes extremos
- 3.2. Vigorexia

4. Trastornos del control de los impulsos

Juego patológico

Las adicciones comportamentales no estuvieron incluidas como tales en los *Manuales Diagnósticos de Enfermedades Mentales* tanto de la APA como de la OMS (DSM-IV, CIE-10). En estas clasificaciones psicopatológicas el término adicción se reservó para los trastornos producidos por el abuso de alcohol, cocaína, opiáceos y otras sustancias psicoactivas, lo cual no dejaba de ser un error ya que el perfil clínico de los adictos al juego, sexo o Internet y el enfoque terapéutico requerido eran muy similares a los del resto de las adicciones.

La Asociación Psiquiátrica Americana añadió en su DSM-III (1980) al juego patológico en la categoría de “Trastornos de control de los impulsos, no clasificados en otra parte”. En el DSM III-R (1987) algunos de los criterios para su diagnóstico eran similares a los de la dependencia de sustancias psicoactivas. El DSM-IV (1994) mantuvo al juego patológico en la misma categoría y cinco de los siete criterios de dependencia a sustancias siguieron presentes en la categoría para el diagnóstico del juego patológico en esa edición. El DSM-5 (2013)

reclasifica al juego patológico en la categoría recién nombrada de “Adicciones y trastornos relacionados”, bajo la subcategoría “Trastornos no relacionados con sustancias”, siendo la única reconocida hasta la fecha. Esta decisión se basó en las similitudes entre el juego patológico y los trastornos por abuso de sustancias: características clínicas, evolución, recurrencia, neurobiología y genética; multifactorialidad, comorbilidad y respuesta a tratamientos. La denominación de juego patológico se cambió por “trastorno por juegos de azar” o “Trastorno por juego de apuestas”.

El Comité de expertos del DSM-5 realizó una revisión de la literatura de otros patrones de comportamientos excesivos que han sido considerados como “adicciones comportamentales o conductuales” como la “adicción a Internet”, “juegos en Internet”, “adicción al sexo”, “adicción al ejercicio” o “vigorexia”, “adicción a las compras” u “oniomanía” y “adicción al trabajo” o “workoholismo”, tomando en consideración reportes de casos, investigaciones, estudios epidemiológicos, descripciones de tratamientos, frecuencia, intensidad, duración y problemas presentados por los “adictos” (cuadro 9-1).

El Comité de expertos de la APA incluyó al “Trastorno por juego en Internet” en la Sección III “Modelos y medidas emergentes” del DSM-5 que incluyen nuevas condiciones que requieren una mayor investigación para su reconocimiento e inclusión.

La preocupación u obsesión por los juegos de Internet, la abstinencia cuando no se juega y la pérdida de interés en otras actividades de la vida cotidiana están en la lista de criterios diagnósticos para el trastorno de los juegos de Internet, que se encuentra en la sección de condiciones que justifican una mayor investigación.

Las subcategorías: “adicción al sexo”, “adicción al ejercicio” o “vigorexia”, “adicción a las compras” u “oniomanía” y “adicción al trabajo” o “workoholismo”, no fueron incluidas en el DSM-5 por el Comité de expertos porque para el momento no hay evidencia suficiente en los estudios revisados para establecer los criterios de diagnóstico y las descripciones evolutivas necesarias para identificar estas conductas como trastornos mentales.

Es importante destacar que el juego patológico o ludopatía (F.63.0) se encuentra todavía clasificado, desde 1992, dentro de los trastornos de los hábitos y control de los impulsos en la décima revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10). En mayo del 2019 fue aprobada en la Asamblea Mundial de Salud de la OMS, para su adopción por los estados miembros, la undécima revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-11), que entró en vigor el primero de enero del 2022. En esta nueva clasificación, los trastornos adictivos se clasifican en:

- Trastornos debidos al uso de sustancias.
- Trastornos debidos a conductas adictivas; éstos a su vez se clasifican en:
 - Trastorno por juegos de azar (*gambling disorder*), *offline* y *online* (juego patológico).
 - Trastorno por videojuegos (*gaming disorder*), (videojuegos o juegos digitales):
 - ◆ Trastorno del juego, predominantemente fuera de línea (6C51.0).
 - ◆ Trastorno del juego, predominantemente en línea (6C51.1).

El trastorno por videojuegos, ya sea mediante conexión a Internet o sin ella, se caracteriza por un patrón de comportamiento de juego persistente o recurrente (juegos digitales o videojuegos) que se pueden realizar en línea (es decir a través de internet) o fuera de línea y se manifiesta por:

1. Control deficiente sobre los juegos (por ejemplo, inicio, frecuencia, intensidad, duración, terminación, contexto).
2. Aumentar la prioridad dada a los juegos sobre otros intereses de la vida, responsabilidades y actividades diarias.
3. Continuación o escalada del juego a pesar de las consecuencias negativas. El patrón de comportamiento es lo suficientemente grave como para resultar en un deterioro significativo en las áreas de funcionamiento personal, familiar, social, educativo, ocupacional u otras áreas importantes.

El patrón de comportamiento del juego puede ser continuo o episódico y recurrente. El comportamiento del juego y otras características son evidentes durante un periodo de al menos 12 meses para su diagnóstico, aunque la duración requerida puede acortarse si se cumplen todos los requisitos de diagnóstico y los síntomas son graves.

La inclusión del trastorno del juego (videojuegos) en la clasificación CIE-11 de la OMS es un gran paso. Potencialmente abre opciones de tratamiento y servicios para quienes experimentan el trastorno. También indica a los gobiernos nacionales y locales que una importante organización de salud lo está considerando seriamente.

Podemos decir, en líneas generales, que no toda persona que participa en un juego de azar es un jugador patológico, por lo tanto, es necesario hacer una distinción práctica entre los diferentes tipos de jugador:²

- a. Jugador ocasional: es aquel que juega de vez en cuando.
- b. Jugador social: personas que juegan por entretenimiento, placer o sociabilidad y que hacen un uso esporádico del juego o juegan regularmente. Las pérdidas máximas están predeterminadas y son aceptables. Pueden dejar de jugar en cualquier momento, ya que el resultado de las apuestas no influye en su autoestima personal.
- c. Jugador episódico: es aquel que juega en un claro periodo circunscrito, pudiendo o no repetirse este episodio en un futuro. Puede haber en ciertos casos una razón o motivación que al desaparecer, la actividad de juego cesa (por ejemplo, en el juego sintomático).
- d. Jugador habitual: en este caso, el sujeto ya no espera la ocasión, sino que va detrás de ella, buscando ganar, jugando con regularidad.
- e. Jugador profesional: es aquel que vive del juego, el juego es una forma de vida, una profesión. Desarrolla habilidades y destrezas. Apuesta tras un cálculo ponderado y no llevado por la pasión.
- f. Jugador problemático: abusa del juego. Juega frecuentemente con un gasto excesivo que a veces le causa problemas. En algunos individuos representa una etapa temprana del juego pato-

lógico, mientras que en otros el fenómeno es transitorio.

- g. Jugador patológico: presenta una pérdida de control o carece de habilidades para dejar de jugar. Presentan una dependencia del juego que le lleva a jugar frecuentemente invirtiendo grandes cantidades de tiempo y dinero; apuesta cantidades superiores a las planeadas y cuando pierde tiene pensamientos recurrentes y el deseo reiterado de jugar para recuperar el dinero perdido.

Custer (1985) describió cuatro fases en el juego patológico:

- a. Fase de ganancia: la persona juega poco, lo hace en un contexto social y a veces consigue algún premio. Puede comenzar a dar gran importancia a las ganancias y a minimizar las pérdidas, lo que aumenta su autoestima. Presenta fantasías de ganar los grandes premios, cada vez piensa más en el juego, optimismo irrazonable, la persona va aumentando progresivamente la frecuencia y cantidad de dinero invertido en el juego, incrementando las pérdidas, que lo llevan a seguir jugando para poder recuperar lo perdido.
- b. Fase de pérdida: caracterizada por utilizar el propio juego como estrategia para recuperarse. Para ello necesita dinero, en consecuencia la persona recurre a préstamos, endeudándose cada vez más, entrando en un círculo vicioso. No puede dejar de jugar. Empiezan los encubrimientos, las mentiras, el descuido a la pareja y/o la familia, así como descuido al trabajo, teniendo menor atención y concentración en el mismo, con deterioro en el rendimiento laboral. Cambios de personalidad: irritabilidad, inquietud. La vida en el hogar se hace cada vez más infeliz. Los préstamos llegan a ser cuantiosos (legales o ilegales), es incapaz de pagar sus deudas de juego. La conducta de juego pierde su contexto social y el jugador empieza a jugar en solitario. Es difícil que reconozca que tiene un problema. La familia puede darse cuenta haciéndose cargo de las deudas y presionando para que deje de jugar, a lo que el jugador responde con una tregua.

- c. Fase de desesperación: los problemas financieros y las pérdidas económicas lo desbordan y a veces le llevan a cometer actos ilegales para conseguir más dinero. Cuando se descubren las mentiras el deterioro familiar es extremo, la persona se siente atrapada y sufre de malestar psicológico y físico intenso, remordimiento y sentimientos de culpa y pánico. Es alienado de la familia y de los amigos. Su reputación es afectada. Culpa a otros por lo que le ocurre. Viene el derrumbamiento emocional.
- d. Fase de crisis: intenta dejar de jugar y presenta síntomas de abstinencia, desesperanza, divorcio, arrestos por actos ilegales, rechazo, abuso de bebidas alcohólicas y/o otras drogas. Ante esta situación las alternativas serían: suicidio, prisión, huida o búsqueda de ayuda.

Juego patológico, ludopatía, adicción al juego, juego compulsivo, jugador empedernido y trastorno por juego de azar/apuestas han sido los diferentes términos utilizados para describir un trastorno caracterizado por una preocupación excesiva y persistente por los juegos de azar y las apuestas, pensamientos irracionales referidos a la suerte y al ganar, pérdida de control para iniciar una conducta de juego o detenerla una vez iniciada y persistencia de la conducta a pesar de las múltiples consecuencias adversas.

Criterios para el diagnóstico de “trastorno por juegos de apuestas/azar” o juego patológico (DSM-5) 312.31³ (F63.0):

A. Conducta de juego inadecuada, persistente y recurrente, que provoca un deterioro o malestar clínicamente significativo, como viene indicado en por lo menos cuatro (o más) de los siguientes criterios durante un período de 12 meses:

1. Necesidad de apostar cantidades de dinero cada vez mayores con el fin de sentir la emoción o excitación deseada.
2. Inquietud, desasosiego o irritabilidad cuando intenta disminuir o parar el juego.
3. Ineficacia repetida en los esfuerzos para contro-

lar, reducir o abandonar el juego.

4. Preocupación frecuente por las actividades de juego o con la obtención de dinero para apostar.
5. Apuesta como una forma de escapar de los problemas o de aliviar el humor disfórico (por ejemplo: desasosiego, desamparo, sentimientos de incapacidad, culpa, ansiedad, depresión).
6. Posterior a perder dinero en juego, con frecuencia regresa al otro día para recuperarse (“desquite”).
7. Miente a familiares, terapeutas u otros para ocultar su grado de implicación en el juego.
8. Ha arriesgado o perdido una relación importante, trabajo u oportunidad educativa o profesional a causa del juego.
9. Confianza en que otros van a proveer el dinero para aliviar su situación financiera desesperada provocada por el juego.

B. La conducta de juego no es considerado un episodio maníaco o hipomaníaco.

Especificar si es:

- Episódico: cumple los criterios de diagnóstico en más de una ocasión, si bien los síntomas se apaciguan durante varios meses entre periodos de juego patológico.
- Persistente: experimenta síntomas continuamente, para cumplir con los criterios de diagnóstico durante muchos años.

Especificar si es:

- En remisión inicial: tras haber cumplido previamente todos los criterios del juego patológico, no ha cumplido ninguno de ellos durante un mínimo de tres meses pero sin llegar a un año.
- -En remisión inicial: tras haber cumplido previamente todos los criterios del juego patológico, no ha cumplido ninguno de ellos durante un periodo de doce meses o más.

Especificar la gravedad actual:

- Leve: presencia de cuatro a cinco criterios.

- Moderado: presencia de seis a siete criterios.
- Grave: presencia de ocho a nueve criterios.

El juego patológico es una enfermedad crónica, progresiva, recurrente, multifactorial, diagnosticable, catastrófica, incurable, controlable y tratable.

Hechos a considerar:

1. El juego patológico es un problema emergente de salud pública que comparte características comunes con otros trastornos impulsivos, compulsivos y adictivos.
2. Para comienzo del siglo XXI los juegos de azar forman parte de nuestra cultura. De hecho, toda una generación de niños, jóvenes y familias han crecido en un clima de juego legalizado.
3. Es una enfermedad subdiagnosticada, entre 3.5 y 5% de la población adulta tiene serios problemas con su manera de jugar y entre 0.5 y 2.5% presenta juego patológico.⁶
4. Por cada persona con problemas con su manera de jugar se afectan de cinco a diez personas relacionadas con el jugador.
5. La incidencia de juego problema y juego patológico es mayor en regiones que ofrecen mayores oportunidades para jugar, incluyendo juegos de azar legales y/o ilegales.
6. Los jugadores patológicos en la fase de desesperación de su proceso, presentan ideación suicida elevada y un marcado aumento de en actividades ilegales.⁷
7. Entre los jugadores patológicos son frecuentes las comorbilidades o patología dual⁶ asociadas a un mayor grado de severidad de problemas clínicos y a una evolución más tórpida. Entre los más frecuentes encontramos: enfermedades relacionadas con el estrés, trastornos de ansiedad (trastorno de pánico) y trastornos afectivos (depresión mayor), así como los trastornos de déficit de atención, abuso de bebidas alcohólicas, tabaquismo y otras drogas y trastornos de personalidad narcisística, borderline y antisocial.

8. Se aprecia un aumento de embargos, quiebras, juicios, abandono de los estudios, divorcio, desintegración familiar, disminución del rendimiento estudiantil o laboral, fraude, delitos de cuello blanco, intento de suicidio o suicidios consumados como consecuencia de los juegos de envite y azar.

Poblaciones vulnerables

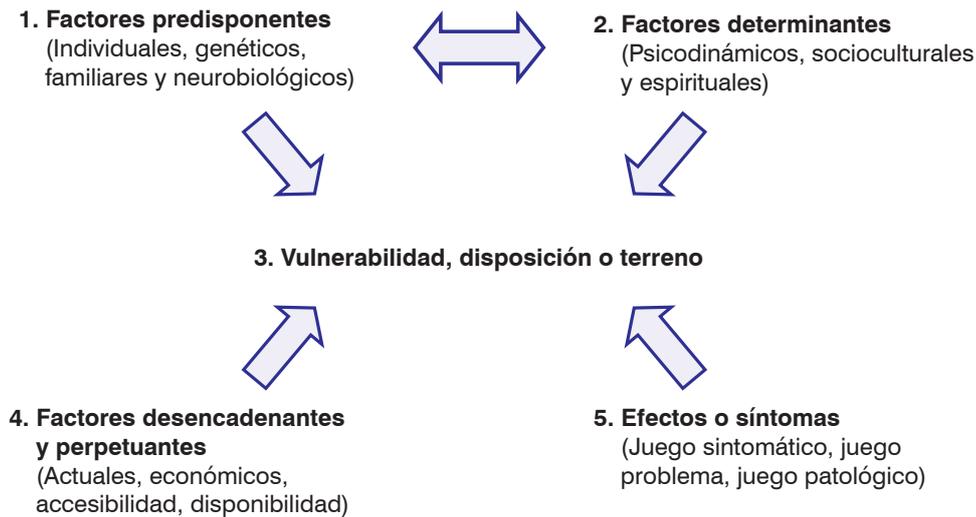
El juego problema y el juego patológico son más frecuentes en la población adolescente y en los estudiantes universitarios que en la población adulta. En relación al género, en los últimos años, se aprecia un dramático aumento de la prevalencia de juego patológico en las mujeres.⁸ Con los cambios en los roles tradicionales y estilo de vida, las mujeres tienen el tiempo, el dinero y ha aumentado su inclinación para el juego por dinero. Otras poblaciones de riesgo son: los adultos mayores, pacientes con trastornos por uso de sustancias, trastornos del humor, trastornos de personalidad y TDAH.

Etiología

Las adicciones comportamentales en general y el juego patológico en particular son la resultante de la interacción de una serie de factores relacionados con un individuo vulnerable por factores individuales, neurobiológicos, genéticos y constitucionales, en interacción con factores relacionados con el ambiente (factores psicológicos, psicodinámicos, familiares, conductuales, socioeconómicos, culturales y espirituales) y factores relacionados con la propia conducta adictiva (accesibilidad, oferta, disponibilidad). Este modelo multifactorial integral,⁹ basado en la “Teoría de la causalidad recíproca”, mejor conocido como “Series complementarias” (S. Freud, 1916 a 1917), permite conocer y comprender los factores relacionados en la etiología del juego patológico y diseñar estrategias terapéuticas individualizadas de acuerdo con los factores involucrados.

Diagnóstico y tratamiento

Para el diseño de un programa de tratamiento integral del juego patológico es importante primero un adecuado

Modelo multifactorial integral (Sánchez Bello 1994)⁹

diagnóstico. Para ello es necesario investigar los patrones de juegos de azar en los hábitos psicopatobiológicos y la aplicación de un instrumento de despistaje cuando realizamos la historia clínica de toda nuestra población de pacientes. Para ello resulta muy útil la Escala Breve de Detección de Juego Patológico (EBJP) (Fernández-Montalvo, Echeburúa y Báez).¹⁰

El juego patológico requiere un abordaje integral, para ello diseñamos un protocolo de diagnóstico a fin de recabar información sistematizada tanto para uso clínico como para investigación y que incluye: consentimiento informado, historia psiquiátrica completa y el uso de instrumentos y escalas para la evaluación del juego patológico y factores asociados, así como también evaluación de los resultados.

En la historia clínica destacamos algunos puntos de interés investigativo:

1. Edad de comienzo en la práctica de juegos de azar.
2. Edad en que el juego se convirtió en problema.
3. Fecha en que jugó por última vez.
4. Las deudas detalladas de juego que el paciente tiene en la actualidad.

5. La pérdida total estimada desde que el juego se convirtió en problema.
6. Si ha recibido tratamiento previamente y de qué tipo.
7. Si ha asistido o se encuentra en grupos de autoayuda.
8. Intentos en dejar de jugar.
9. El tiempo más prolongado que el paciente ha permanecido sin jugar.
10. La historia infantil relacionada con pérdidas, maltrato, violencia o abuso físico, sexual o emocional.
11. Antecedentes familiares de juego patológico y/u otros trastornos adictivos.
12. Antecedentes personales relacionadas con comorbilidades tales como: trastornos afectivos, trastornos de ansiedad, otros trastornos adictivos, trastorno de déficit de atención y trastornos de personalidad entre otros y suicidio.
13. Historia laboral y legal.

El tratamiento del juego patológico, dado que es un trastorno multifactorial, requiere un abordaje integral, multidisciplinario y multimodal, diversificado en medios

y técnicas, ya sea ambulatorio u hospitalario según el caso, para el logro de los siguientes objetivos:

1. Abstinencia.
2. Conciencia de enfermedad y motivación al cambio.
3. Prevención de las recaídas.
4. Manejo y tratamiento adecuado de las comorbilidades.
5. Pago de las deudas.
6. Abordaje de conflictos individuales y familiares.
7. Readaptación familiar y social.
8. Reinserción social productiva.
9. Alternativas: la adopción de un estilo de vida más sano que brinde satisfacción, desafío y excitación.

Para ello, se diseñará un programa terapéutico integral individualizado con estrategias combinadas de:

- Técnicas de motivación.
- Técnicas de intervención psiquiátricas y psicológicas, según sea el caso:
 1. Psicoterapia de intervención de crisis.
 2. Terapia cognitivo conductual para la reestructuración cognoscitiva y el manejo de distorsiones cognitivas asociadas a esta patología.²⁵
 3. Psicoterapia individual y de pareja.
 4. Psicoterapia familiar sistémica.
 5. Entrenamiento en solución de problemas.
 6. Entrenamiento en habilidades sociales.
 7. Entrenamiento en prevención de recaídas.
 8. Entrenamiento en el manejo del dinero.
- Tratamientos psicofarmacológicos: de acuerdo al perfil del jugador. Aunque hasta ahora la FDA no ha reconocido psicofármacos con especificidad para el tratamiento del juego patológico, están siendo utilizados diferentes moléculas para el manejo de la abstinencia, *craving*, regulación y las comorbilidades.¹¹ Entre otras: antagonis-

tas opiodes (naltrexona, nalmefene), ISRS (fluvoxamina, sertralina, paroxetina, escitalopram, citalopram), ISRNS (mirtazapina, venlafaxina), fármacos glutamatérgicos (N-acetilcisteína, mementina, amantadina, topiramato, acamprosato y modafinilo), estabilizadores del humor (litio), antipsicóticos atípicos (quetiapina, olanzapina), bupropión y gabapentina.

- Tratamiento de las comorbilidades psiquiátricas y médicas.
- Asesoramiento legal y laboral.
- Utilización de grupos de autoayuda (Jugadores Anónimos).
- Educación y orientación: se deben poner a disposición, tanto del paciente como de su familia, todas las alternativas e informar verazmente acerca de su desarrollo y evolución.

Conclusiones

El juego patológico es considerado en la actualidad como un serio problema emergente de salud pública (Sánchez Bello, 1985), por su alta prevalencia estimada entre 0.5 y 2.5% de la población adulta (APA, 1994; Shaffer et al., 1999), la naturaleza progresiva, recurrente y crónica del trastorno, la elevada comorbilidad psiquiátrica observada (Kessler, LaBrie, Winters, Shaffer 2008) y las graves repercusiones personales, familiares, sociales e incluso de índole legal, son razones por las cuales debemos:

1. Mejorar nuestro conocimiento sobre las adicciones comportamentales en general y el juego patológico en particular.
2. Tomar conciencia de la importancia de su diagnóstico, para lo cual es necesario investigar en la historia clínica los antecedentes sobre hábitos y patrones de juegos de azar, apuestas y videojuegos.
3. Conocer y utilizar los cuestionarios o escalas para su diagnóstico.
4. Destacar la importancia de la comorbilidad.
5. Saber que existe tratamiento disponible.

Puntos clave

1. Las adicciones comportamentales se definen como la pérdida del control para resistir el impulso a participar en la actividad o a parar una vez iniciada la misma, continuando con ella a pesar de las consecuencias adversas.
2. El juego patológico (ludopatía) se entiende como preocupación excesiva y persistente por los juegos de azar y las apuestas, pensamientos irracionales referidos a la suerte y al ganar, pérdida de control para iniciar una conducta de juego o detenerla una vez iniciada y persistencia de la conducta a pesar de las múltiples consecuencias adversas.
3. El tratamiento del juego patológico, en tanto que trastorno multifactorial, requiere un abordaje integral, multidisciplinario y multimodal, diversificado en medios y técnicas, ya sea ambulatorio u hospitalario según el caso.

Referencias bibliográficas

1. Echeburúa, E. y Corral, P. Adicciones psicológicas: más allá de la metáfora. 5, 251-258. *Clinica y Salud*, 1994
2. Sánchez Bello, C. *Juegos de Envite y Azar: Un Problema de Salud Pública*. Caracas, Venezuela: Monte Ávila Editores. 1.990
3. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth Edition. Arlington, VA, EEUU, American Psychiatric Association, 2013
4. Organización Mundial de la Salud. CIE-10 Décima Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades. Trastornos mentales del comportamiento y desarrollo. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Madrid: Meditor; 1992.
5. Organización Mundial de la Salud. CIE-11 Undécima Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades. Trastornos mentales del comportamiento y desarrollo. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Madrid: Meditor; 2018.
6. Kessler, R. C., Hwang, I., LaBrie, R., Petukhova, M., Sampson, N. A., Winters, K. C., Shaffer, HJ. (in press). DSM-IV pathological gambling in the National Comorbidity Survey Replication. *Psychological Medicine* 2008;38(9):1351-60
7. Maccallum F; Blaszczynski A Pathological gambling and suicidality: an analysis of severity and lethality. *Suicide Life Threat Behav.* 2003; Spring,33(1):88-98
8. Welte JW, Barnes GM, Wieczorek WF, Tidwell M-C, Parke, J. Gambling participation in the US results from a national survey. *J Gambl Stud* 2002;18:313-37
9. Sánchez Bello, C. Gambling: Risk Factors in Margarita Island, Venezuela. Trabajo presentado en la 9a International Conference on Gambling and Risk Taking. Las Vegas, USA. 1994
10. Fernández- Montalvo, J., Echeburúa, E. y Báez, C. El Cuestionario Breve de Juego Patológico (CBJP): un Nuevo instrumento de "Screening". *Análisis y Modificación de Conducta*. 1995; 21:211-233. a
11. Bullock, S, Potenza, M., Pathological Gambling: Neuropsychopharmacology and Treatment. *Curr Psychopharmacol.* 2012 Feb 1;1 (1):10.2174 /

Diagnóstico y tratamiento del espectro esquizo-obsesivo

Jesús Rafael Sánchez Ordóñez

Introducción: la epidemiología de la entidad

La aparición de síntomas obsesivo-compulsivos en comorbilidad con síntomas psicóticos ha sido reportada desde el siglo XIX, con bajas tasas de prevalencia que oscilan entre 1 y 3.5%, sin embargo, estudios recientes han encontrado una mayor prevalencia de síntomas obsesivo-compulsivos (SOC) y trastorno obsesivo compulsivo (TOC) en pacientes con esquizofrenia que van de 12 a 25%. La comorbilidad entre SOC y TOC se encuentra asociada a mayor severidad en el fenotipo de la esquizofrenia y por lo tanto, peor pronóstico. Existe además evidencia que sugiere que el diagnóstico de TOC se encuentra asociado a mayor riesgo de desarrollar trastornos psicóticos en años posteriores. Asociado a esto se ha encontrado que algunos fármacos antipsicóticos utilizados, particularmente la clozapina, empeoran los síntomas obsesivos compulsivos en pacientes con esquizofrenia. Dicha evidencia ha llevado a la propuesta de una nueva entidad clínica que engloba este doble diagnóstico: el **trastorno esquizo-obsesivo**.

En la actualidad se estima que la prevalencia de esquizofrenia en la población es cercana a 1% mientras que las cifras correspondientes al TOC oscilan entre 2 a 3%. Pese a que en el siglo XIX las tasas de comorbilidad entre estas dos patologías eran menores, estudios actuales han documentado una prevalencia mucho más alta que alcanza 25%.

El término esquizo-obsesivo fue acuñado por Hwang y Opler, desde entonces el estudio de esta doble patología se ha incrementado en los últimos años. Poyurovsky y Koran han estudiado ampliamente el llamado espectro del trastorno TOC-esquizofrenia, el cual comprende el TOC, el TOC con pobre *insight*, el TOC con trastorno esquizotípico de la personalidad, la esquizofrenia con síntomas obsesivo compulsivo, la esquizofrenia con trastorno obsesivo compulsivo y la esquizofrenia pura.

Fenomenología del trastorno esquizo-obsesivo

A pesar de que las obsesiones y los delirios presentan distintas características fenomenológicas, en ambos casos el diagnóstico puede llegar a ser complicado. La principal característica que diferencia al TOC de los trastornos psicóticos es la egodistonicidad de las obsesiones y la presencia de *insight*, que es la habilidad del sujeto de reconocer una obsesión o compulsión como ajena a él o ella y que se considera irracional o excesiva, lo cual produce malestar en la persona que la experimenta. En la actualidad algunos autores están convencidos de que el bajo nivel de *insight* se encuentra asociado con menor resistencia y control del TOC, además se ha observado bajo nivel de *insight* en el trastorno esquizotípico de la personalidad, incluso en pacientes que se encuentran bajo tratamiento, esto refuerza la idea de que tanto el TOC como los trastornos dentro del espectro de la esquizofrenia son modulados por el *insight*.

Frías y colaboradores compararon la advertencia de enfermedad mental, la advertencia de necesidad de tratamiento y la advertencia de las consecuencias de enfermedad entre pacientes esquizo-obsesivos y pacientes esquizofrénicos sin síntomas obsesivo compulsivos utilizando la escala de inadvertencia de enfermedad mental (*SUMD* por sus siglas en inglés), entre pacientes esquizo-obsesivos y pacientes con esquizofrenia no obsesivos, sin encontrar ninguna diferencia en ambos grupos. Sin embargo, se encontró que aquellos pacientes esquizo-obsesivos presentaron menor nivel de *insight* que los pacientes con trastorno obsesivo compulsivo sin esquizofrenia.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas obsesivo compulsivos pueden aparecer en diferentes etapas de la enfermedad psicótica. Dichos síntomas pueden aparecer previamente y de manera independiente a la primera manifestación de síntomas psicóticos, de manera intermitente, posterior al debut de la enfermedad o como parte del pródromo de la enfermedad. El patrón sintomático puede fluctuar o ser inducido por el tratamiento antipsicótico o presentarse en individuos considerados como de alto riesgo para el desarrollo de psicosis, como lo son los familiares de

primer grado de pacientes portadores de esquizofrenia o trastornos del espectro.

El trastorno esquizotípico de la personalidad asociado al TOC conlleva un curso con mayor tendencia al deterioro, con menor *insight* y mayor tendencia a la transformación de obsesiones en ideas delirantes, mayor sintomatología negativa, menor funcionamiento, mayor déficit cognitivo, resistencia al tratamiento y peor pronóstico que aquellos portadores de un trastorno obsesivo compulsivo “puro”. Además, es común encontrar en estos pacientes otros trastornos como lo son depresión, estrés postraumático y abuso de sustancias.

De manera paralela aquellos pacientes con diagnóstico de TOC con bajo nivel de *insight* han sido asociados con trastorno esquizotípico de la personalidad, pobre respuesta clínica, mayor número de obsesiones y compulsiones y tendencia a la cronicidad. El bajo *insight* se ha relacionado con mayor riesgo de desarrollo de ansiedad y depresión y se encuentra asociado con mayores tasas de trastornos del espectro de la esquizofrenia en familiares de primer grado. Como parte del cuadro clínico, se ha encontrado que los pacientes esquizo-obsesivos presentan mayores fallas en las pruebas de funcionamiento frontal, particularmente en abstracción y las funciones ejecutivas, que aquellos pacientes con esquizofrenia sin TOC. Se ha observado que es común encontrar la

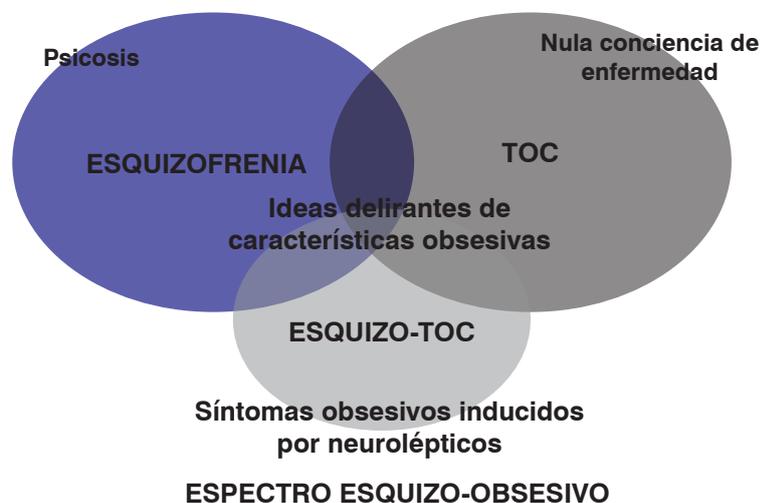


Figura 10-1. Dimensiones sintomáticas del trastorno esquizo-obsesivo.

aparición de síntomas obsesivos compulsivos durante la fase prodrómica de la psicosis y comparados con los pacientes con esquizofrenia “pura”, presentan un desarrollo más temprano de los síntomas psicóticos, particularmente en hombres, mayores síntomas ansioso depresivos e intentos suicidas, mayores tasas de hospitalización, mayor disfunción global, menores redes sociales y peor calidad de vida.

Neurobiología

El sustrato neurobiológico de la esquizofrenia y del TOC está en ambos casos relacionados al neurodesarrollo. Diversos estudios han identificado anormalidades en ambas enfermedades localizadas en los circuitos frontoestriatales, así como en el tálamo, amígdala e hipocampo. Se observan anormalidades en las conexiones entre la corteza prefrontal y los ganglios basales, particularmente en la corteza dorsolateral prefrontal que se ve afectada mayormente en la esquizofrenia y en la corteza ventromedial prefrontal que se ve mayormente afectada en el TOC. Además de estas cortezas, otras aéreas se encuentran implicadas en ambos desordenes.

Se ha descrito como hallazgo en estudios de neuroimagen que el hipocampo izquierdo es significativamente más pequeño en pacientes esquizo-obsesivos que aquellos pacientes con esquizofrenia sin TOC y una amígdala de mayor tamaño en pacientes con TOC sin esquizofrenia, por lo que la reducción hipocampal podría significar una anormalidad en el neurodesarrollo presente en ambas enfermedades, mientras que el alargamiento de la amígdala izquierda podría funcionar como un marcador específico del trastorno obsesivo compulsivo.

En cuanto a neurotransmisión, la serotonina (5-HT) juega un rol central en los cambios estructurales y funcionales observados en ambos trastornos. Se ha observado que los niveles sanguíneos de 5-HT son menores en pacientes con TOC, asociando directamente los niveles plasmáticos de 5-HT con la aparición de síntomas obsesivo-compulsivos, por lo cual diversos autores han optado por catalogar a la esquizofrenia asociada a síntomas obsesivo-compulsivos como un subtipo diferente de esta enfermedad.

En cuanto al trastorno esquizotípico de la personalidad asociado a trastorno TOC el principal hallazgo neurobiológico reportado es la reducción en el volumen de sustancia gris en la corteza dorsolateral y orbitofrontal, sobre todo en pacientes con TOC y mayor nivel de esquizotipia.

Genética

Se sabe que la esquizofrenia y el TOC tienen un sustrato genético considerable, por lo que es esperado pensar en la existencia de un factor de riesgo genético específico que predisponga a los pacientes con esquizofrenia a desarrollar trastorno obsesivo compulsivo. Aunque inicialmente Poyurovsky, quien es pionero en el estudio del espectro esquizo-obsesivo, falló en encontrar un marcador genético específico, más recientemente se identificó que el polimorfismo Val66Met en el gen del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) se encuentra asociado a el desarrollo de síntomas obsesivo compulsivos en esquizofrenia. Cai y colaboradores describieron la asociación entre polimorfismos puntuales en el gen SLC1A1 y en el gen del receptor de N-metil-D-aspartato con la severidad de síntomas obsesivo compulsivos en población china con esquizofrenia y SOC inducidos por clozapina, sin embargo, dichos hallazgos requieren más estudios de replicación que permitan confirmar que dichos polimorfismos confieren mayor susceptibilidad a el desarrollo de TOC en pacientes con esquizofrenia.

Criterios diagnósticos

Actualmente no existen criterios diagnósticos oficiales para el trastorno esquizo-obsesivo publicados en los sistemas de clasificación más importantes en psiquiatría como son el CIE-10 y el DSM-5, empero, Poyurovsky y colaboradores han desarrollado una serie de criterios diagnósticos provisionales expuestos a continuación:

1. Los síntomas obsesivo-compulsivos están presentes y cumplen el criterio A del DSM-5 para el diagnóstico de TOC en algún punto durante el curso de la esquizofrenia.
2. Si el contenido de las obsesiones y/o compulsiones está interrelacionado con el contenido de

los delirios y/o alucinaciones (ejemplo: lavado de manos compulsivo debido a alucinaciones auditivas de tipo comando), la presencia de síntomas obsesivo compulsivos clásicos adicionales, que pueden ser reconocidos por la persona como irracionales y excesivos, son requeridos para el diagnóstico.

3. Síntomas de trastorno obsesivo compulsivo presentes por una porción considerable de la duración total del pródromo, la fase activa y/o residual de la esquizofrenia.
4. Las obsesiones y compulsiones son consumidoras de tiempo (más de una hora al día) causan estrés, ansiedad o interfieren de manera significativa con la rutina normal de la persona, esto adicional al deterioro asociado a la esquizofrenia.
5. Las obsesiones y compulsiones en el paciente con esquizofrenia no están directamente asociadas al efecto de agentes farmacológicos antipsicóticos, abuso de sustancias o factores orgánicos.

Nota: El término trastorno esquizo-obsesivo resulta para los autores más apropiado que TOC con manifestaciones psicóticas, debido a que es mayor la proporción de pacientes con esquizofrenia que desarrollan síntomas obsesivo compulsivos en contraste con los pocos pacientes con TOC que desarrollan síntomas psicóticos.

Tratamiento

La esquizofrenia es comúnmente tratada con agentes antipsicóticos típicos y atípicos, éstos muestran una afinidad variable a los receptores D2 y 5HT, presentando diferentes efectos secundarios. Aunque actualmente se sabe que estos medicamentos modulan de manera efectiva los síntomas en la esquizofrenia, el mecanismo molecular y bioquímico envuelto en esta mejoría aún es poco entendido.

La terapia cognitiva asociada a inhibidores de la recaptura de serotonina o clomipramina son las estrategias más efectivas y bien documentadas en el tratamiento

del TOC, a pesar de que entre 40 a 60% de los pacientes muestran resistencia, sin embargo, es preferido el uso de ISRS debido a que, aunque la clomipramina presenta recaptura de serotonina y noradrenalina clínicamente relevante, es común la presencia de efectos anticolinérgicos y otros efectos adversos que limitan su uso a las dosis requeridas para el tratamiento del TOC.

Añadir fármacos antipsicóticos ha demostrado ser una estrategia eficiente en el tratamiento del TOC refractario. Diversos estudios han colocado a la risperidona como agente de primera elección en el tratamiento del TOC resistente con mayor éxito que quetiapina y olanzapina. Actualmente no se cuentan con estudios que sustenten el uso de haloperidol o aripiprazol para el tratamiento de estos pacientes. Como hallazgo se ha encontrado que los pacientes con TOC resistente a tratamiento han presentado mayores tasas de trastornos de personalidad, particularmente trastorno esquizotípico de la personalidad. El diagnóstico de trastorno esquizotípico de personalidad predice una pobre respuesta al tratamiento con ISRS y a la intervención conductual, por lo que la combinación de ISRS y dosis bajas de antipsicóticos como olanzapina han demostrado ser estrategias terapéuticas efectivas en el manejo de pacientes con TOC y trastorno esquizotípico de la personalidad.

De manera contraria, los pacientes con TOC y mayor grado de *insight* se han relacionado con mejor respuesta a la terapia cognitiva conductual, mientras que la mayoría de los autores asocian el pobre *insight* como un predictor de mala respuesta al tratamiento farmacológico y conductual, menor apego terapéutico y mayores tasas de abandono de tratamiento.

La combinación de antipsicóticos con ISRS es la mejor opción terapéutica en el trastorno esquizo-obsesivo. Se han comparado diversos fármacos ISRS en estudios controlados aleatorizados que incluyen citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina, sin diferencias considerables en cuanto a su eficacia. Stryjer y colaboradores, en un estudio prospectivo de 12 semanas, demostraron un efecto positivo de escitalopram en síntomas obsesivo compulsivos y una mejoría en síntomas positivos, negativos, ansiedad, tensión y síntomas depresivos en pacientes con esquizofrenia y TOC que se encontraban bajo medicación

antipsicótica. Los antipsicóticos de segunda generación son comúnmente la primera opción el tratamiento en pacientes con TOC refractario a tratamiento y con trastorno esquizo-obsesivo debido a su afinidad a los sistemas dopaminérgicos y serotoninérgicos. Por otro lado, los ISRS muestran interacciones farmacocinéticas con los antipsicóticos de segunda generación, particularmente con clozapina, incrementando el riesgo de convulsiones y otros efectos tóxicos, incluso algunos autores han reportado que los antipsicóticos de segunda generación, especialmente clozapina, inducen síntomas obsesivo-compulsivos lo cual limita su uso en la población de pacientes esquizo-obsesivos. Poyurovsky estima que 70% de los pacientes en tratamiento con antipsicóticos atípicos podría desarrollar síntomas obsesivo compulsivos secundarios; Lykouras y colaboradores confirman una tasa similar (77%); Fonseca y colaboradores estima un riesgo de 20 a 28% del desarrollo de *novo* de síntomas obsesivos compulsivos en pacientes con esquizofrenia tratados con clozapina.

La aparición de síntomas obsesivos compulsivos secundarios al uso de algunos antipsicóticos podría atribuirse a las propiedades antidopaminérgicas y antiserotoninérgicas que exceden de manera considerable el bloqueo del receptor 5HT. Un estudio realizado por Schirmbeck comparó 70 pacientes con esquizofrenia divididos en dos grupos con diferentes tratamientos: el grupo 1 recibió tratamiento con clozapina/olanzapina y el grupo 2 con aripiprazol/amisulpirida y se encontró que más de 70% del primer grupo desarrolló síntomas obsesivo compulsivos comparado con menos de 10% en el segundo grupo. De manera importante la severidad de los síntomas se correlacionó con la dosis de clozapina y la duración del tratamiento. En este estudio el grupo 1 demostró persistencia de los síntomas después de 12 meses de tratamiento, lo cual no ocurrió en el grupo 2; este mismo equipo realizó estudios de resonancia magnética funcional, con lo que se demostró que los pacientes del grupo 1 mostraron actividad incrementada en la corteza prefrontal en respuesta a tareas de inhibición en comparación con el grupo 2.

Por otra parte, Juven-Wetzler y colaboradores encontraron una respuesta efectiva en el tratamiento con ziprasidona en pacientes esquizo obsesivos, la mi-

tad de estos pacientes respondió con una disminución significativa de los síntomas obsesivos compulsivos, mientras que la otra mitad no obtuvo respuesta significativa. De manera paralela los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia mostraron la misma tendencia en ambos grupos por lo que estos autores han sugerido a la ziprasidona como una opción para el grupo de pacientes esquizo-obsesivos, llegando a ser una opción personalizada para el tratamiento del espectro esquizo-obsesivo, aunque es necesaria la realización de estudios longitudinales que permitan comparar los efectos de diferentes fármacos antipsicóticos e inhibidores de la recaptura de serotonina para el tratamiento del complejo esquizo-obsesivo. Así mismo un mayor conocimiento de los mecanismos biológicos y los efectos clínicos de estos medicamentos combinados aportará mayor luz en el mecanismo fisiopatológico de este grupo comórbido.

Puntos clave

Epidemiología

Esquizofrenia: 1% en población general. Trastorno obsesivo compulsivo: 2 a 3%. Trastorno esquizo-obsesivo: 12 a 25%.

Fenomenología

El desarrollo de las manifestaciones obsesivas en pacientes con trastornos psicóticos se presenta generalmente durante el pródromo de la enfermedad psicótica, sin embargo, puede coexistir durante el curso de la enfermedad o la fase residual.

Genética

Evidencia asociada a polimorfismos en el gen del factor neurotrófico cerebral, SLC1A1 y en el gen del receptor de N-metil-D-aspartato.

Neurobiología

El sustrato neurobiológico de la esquizofrenia y el trastorno obsesivo compulsivo está en ambos casos relacionados al neurodesarrollo. Diversos estudios han identificado anomalías en ambas enfermedades

localizadas en los circuitos frontoestriatales, así como en el tálamo, amígdala e hipocampo.

Diagnóstico (criterios provisionales)

1. Los síntomas obsesivo compulsivos están presentes y cumplen el criterio A del DSM-5 para el diagnóstico de trastorno obsesivo compulsivo en algún punto durante el curso de la esquizofrenia.
2. Si el contenido de las obsesiones y/o compulsiones está interrelacionado con el contenido de los delirios y/o alucinaciones, la presencia de síntomas obsesivo compulsivos clásicos adicionales que pueden ser reconocidos por la persona como irracionales y excesivos son requeridos para el diagnóstico.
3. Síntomas de trastorno obsesivo compulsivo presentes por una porción considerable de la duración total del pródromo, la fase activa y/o residual de la esquizofrenia.
4. Las obsesiones y compulsiones son consumido-

ras de tiempo (más de una hora al día) causan estrés, ansiedad o interfieren de manera significativa con la rutina normal de la persona, esto adicional al deterioro asociado a la esquizofrenia.

5. Las obsesiones y compulsiones en el paciente con esquizofrenia no están directamente asociadas al efecto de agentes farmacológicos antipsicóticos, abuso de sustancias o factores orgánicos.

Tratamiento

Uso de ISRS en combinación con algunos antipsicóticos de segunda generación han demostrado efectividad en el tratamiento de pacientes con TOC y trastorno esquizotípico de la personalidad. En pacientes con esquizofrenia y síntomas obsesivo-compulsivos no se recomienda el uso de clozapina y quetiapina por su asociación a incremento de los síntomas. Se ha encontrado evidencia de mejoría en pacientes con esquizofrenia y síntomas obsesivos mediante el uso de ziprasidona o aripiprazol.

Referencias bibliográficas

1. Reddy, Y. J., & Sharma, L. (2019). Obsessive-compulsive disorder comorbid with schizophrenia and bipolar disorder. *Indian Journal of Psychiatry*, 61(7), 140.
2. Achim AM, Maziade M, Raymond E, Olivier D, Mérette C, Roy MA, et al. How prevalent are anxiety disorders in schizophrenia? A meta analysis and critical review on a significant association. *Schizophr Bull* 2011;37:811-21.
3. Sterk B, Lankreijer K, Linszen DH, de Haan L. Obsessive compulsive symptoms in first episode psychosis and in subjects at ultra high risk for developing psychosis; onset and relationship to psychotic symptoms. *Aust N Z J Psychiatry* 2011;45:400
4. Scotti-Muzzi, E., & Saide, O. L. (2016). Schizo-obsessive spectrum disorders: an update. *CNS Spectrums* 22(3), 258–272.
5. Poyurovsky, M., Faragian, S., Shabeta, A., & Kosov, A. (2008). Comparison of clinical characteristics, co-morbidity and pharmacotherapy in adolescent schizophrenia patients with and without obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 159(1–2), 133–139.
6. Cunill, R., Huerta-Ramos, E., & Castells, X. (2013). The effect of obsessive-compulsive symptomatology on executive functions in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*, 210(1), 21–28.
7. Fonseca, T. M., Richter, M. A., & Müller, D. J.

- (2014). Second Generation Antipsychotic-Induced Obsessive-Compulsive Symptoms in Schizophrenia: A Review of the Experimental Literature. *Current Psychiatry Reports*, 16(11).
8. Grover, S., Sahoo, S., & Surendran, I. (2018). Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: a review. *Acta Neuropsychiatrica*, 31(2), 63–73.
9. Swets, M., Dekker, J., van Emmerik-van Oortmerssen, K., Smid, G. E., Smit, F., de Haan, L., & Schoevers, R. A. (2014). The obsessive compulsive spectrum in schizophrenia, a meta-analysis and meta-regression exploring prevalence rates. *Schizophrenia Research*, 152(2–3), 458–468.
10. Tezenas du Montcel, C., Pelissolo, A., Schürhoff, F., & Pignon, B. (2019). Obsessive-Compulsive Symptoms in Schizophrenia: an Up-To-Date Review of Literature. *Current Psychiatry Reports*, 21(8).
11. Tranulis, C., Potvin, S., Gourgue, M., Leblanc, G., Mancini-Marie, A., & Stip, E. (2005). The Paradox of Quetiapine in Obsessive-Compulsive Disorder. *CNS Spectrums*, 10(5), 356–361. <https://doi.org/10.1017/s1092852900022719>
12. Wang, Y., Cai, X., Zhou, H., Zhang, R., Zhang, Y., Wang, Y., Cheung, E. F. C., & Chan, R. C. K. (2020). Altered default mode network functional connectivity in individuals with co-occurrence of schizotypy and obsessive-compulsive traits. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 305, 111170.

Avances en el tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Juan Gibert Rahola

Introducción

Si hay una especialidad en la que existan controversias, esta es la psiquiatría. Un buen ejemplo es el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), aceptado por muchos, negado por otros e incluso demonizado por alguna secta religiosa. Su tratamiento puede ser farmacológico o no, pero se acusa a los biologicistas de envenenar a los niños ya que, paradójicamente, un trastorno que cursa con hiperactividad se trata fundamentalmente con psicoestimulantes. Por este motivo, hablar de avances cuando todavía no hay una aceptación unánime de los tratamientos actuales es una tarea bastante difícil. Hace unos años hicimos una revisión de los tratamientos alternativos que se utilizan y encontramos defensores de la eficacia de las dietas, ejercicio físico o administración de suplementos: ácidos grasos esenciales, vitamina B6 (que aumenta síntesis y niveles 5HT), más magnesio, hierro y zinc, calcio más magnesio, acetil-L-carnitina, GABA, glicina, L-teanina (componente del té verde), L-tirosina, taurina, 5-HTTP, S-adenosil-L-metionina (SAME), dimetilaminoetanol (DMAE), fosfatidilserina y fosfatidilserina, melatonina, pycnogenol o probióticos (como lactobacilos y bifidobacterias). Al final del capítulo

comentaremos algunas de estas opciones. También se ha propuesto la eficacia de hierbas medicinales como la rodiola (*rhodiola rosea*), manzanilla (*matricaria chamomilla*), hipérico o hierba de San Juan (*hypericum perforatum*), valeriana (*valeriana officinalis*), bacopa (*bacopa monniera*), ginko biloba y extracto de *pinus pinaster* o pycnogenol; otros defienden la eficacia de la homeopatía, osteopatía, kinesioterapia, quiropráctica, plataformas vibradoras u otras muchas opciones (naturopatía, aromaterapia, masajes, yoga, reiki, optometría comportamental, meditación, brujas, música de relajación, almohadas magnéticas o *fire red*, entre otros). Sin embargo, algunos de estos tratamientos tienen soporte científico como la combinación L-teanina-cafeína (Kahathuduwa et al., 2020) o la eficacia del azafrán en este trastorno (Ross, 2020).

En este capítulo nos ceñiremos a los tratamientos farmacológicos aceptados por la comunidad científica, sobre los que hay evidencia sólida y de los posibles avances en el tratamiento de este trastorno. Para poder comprender la racionalidad del tratamiento farmacológico, debemos hacer unas consideraciones generales sobre los aspectos clínicos y neuroquímicos del TDAH.

Conceptos generales del TDAH

Definición

Trastorno neuropsiquiátrico crónico del desarrollo, frecuentemente diagnosticado en la infancia que puede persistir en la edad adulta. Algunos profesionales niegan su existencia.

Se caracteriza por:

1. Inatención (distracción moderada a grave, periodos de atención breve)
2. Hiperactividad (inquietud motora)
3. Comportamiento impulsivo (inestabilidad emocional y conductas impulsivas)

Consecuencias

Produce problemas en múltiples áreas de funcionamiento, dificultando el desarrollo social, emocional y cognitivo de la persona que lo padece.

Aspectos clínicos, etiológicos y neurobiológicos

El TDAH es un trastorno que acostumbra a presentarse en la infancia pero que puede ir evolucionando a lo largo de la vida hasta que el sujeto es adulto. Tiene una elevada prevalencia que se estima de 5.3%. Los síntomas también van evolucionando a lo largo de la vida y como es lógico, los problemas de interrelación con la sociedad y la familia también sufren cambios. Se caracteriza por falta de atención, hiperactividad e impulsividad (hay varias formas clínicas), afectando aproximadamente a 5% de los niños y adolescentes y a 2.5% de adultos. Debemos precisar que su diagnóstico no es siempre fácil, especialmente en los adultos y concretamente, en pacientes adictos. En pacientes dependientes al alcohol se producen muchos falsos positivos debido a los trastornos cognitivos producidos por la bebida, hecho que demostramos en un estudio publicado por nuestro grupo (Palacios y Gibert Rahola, 2016).

En una de las mejores revisiones realizadas (Caye et al., 2019), se destaca que este trastorno tiene un gran impacto social y familiar y existen diversas guías clínicas para identificar, diagnosticar y tratar a las personas con TDAH. Numerosos metaanálisis recientes apoyan claramente la eficacia a corto plazo de los tratamientos

farmacológicos, pero es menos clara la evidencia de su eficacia a largo plazo.

La etiología es desconocida, pero sería la suma de factores genéticos, alteraciones neuroanatómicas y neuroquímicas, así como factores ambientales. La teoría biológica considera que el TDAH un trastorno del desarrollo con alteraciones de la zona prefrontal y vermis, afectando la funcionalidad de diversos circuitos cerebrales.

El bucle cortico-estriado-tálamo-cortical, que se inicia en la corteza del cíngulo anterior (CCA) dorsal, modula, hipotéticamente, la atención selectiva. La disminución de la activación de esta zona tendría como consecuencia síntomas como poca atención a los detalles, cometer errores por descuido, no escuchar, perder cosas, distraerse y olvidos. La parte del bucle que implica a la corteza prefrontal dorsolateral (CPFdl) y la parte rostral del caudado, modula, teóricamente, el mantenimiento de la atención. La disminución de la activación del CPFdl conlleva la dificultad para seguir o finalizar tareas, desorganización y problemas para mantener un esfuerzo mental. La impulsividad estaría regulada por el mismo circuito, pero con la participación de la corteza órbita-frontal, la parte terminal del caudado y el tálamo. Los síntomas se manifestarían como hablar excesivamente, ser desconsiderado, no esperar su turno e interrumpir.

Neuroquímicamente la dopamina (DA) determina la importancia de los sucesos ambientales y de las representaciones internas, pero no todos los estímulos nuevos que se perciben atraen la atención consciente. Esto sólo ocurre con los estímulos nuevos que requieren una respuesta y la DA determina su importancia, dirige la atención al estímulo, le da un valor emocional y prepara una respuesta. En los delirios paranoides, al haber un exceso de DA, se produce una asignación de una importancia y significado inapropiado a las motivaciones para estímulos externos e internos.

Según Posner et al. (2020), **la heredabilidad del TDAH es alta situándose entre 70 y 80%**. Los estudios de asociación han identificado 12 loci de riesgo significativo en todo el genoma, sin embargo, estas asociaciones representan aproximadamente 22% de la heredabilidad del trastorno.

También se han implicado factores ambientales, aunque es muy difícil establecer su participación real (teniendo en cuenta las correlaciones entre genética y exposiciones ambientales) y la disparidad de diseños de los estudios observacionales. Es posible que factores como la prematuridad, el bajo peso al nacer, la exposición intrauterina al tabaco, el alcohol u otras drogas, el estrés materno y la obesidad durante el embarazo también influyan.

En la revisión de Posner et al. (2020) también se analizan factores posnatales y los determinantes sociales. Por ejemplo, hay datos que indican que la exposición a colorantes y aromas alimentarios artificiales aumentan la gravedad del TDAH. Es probable que el estilo de crianza, el apego y la estructuración familiar puedan influir. Es importante considerar factores epigenéticos (interacciones gen ambiente), aunque es un aspecto que precisa de muchos más estudios.

Tratamiento

Si aceptamos que la etiología neuroquímica se centra en un déficit de DA y NA, debemos enfocar el tratamiento a incrementar su funcionalismo a nivel del CPF para aumentar la atención y focalizarla, disminuir la hiperactividad e impulsividad. Debemos que tener en cuenta que, a nivel del CPF, el transportador de DA y NA es común. Los medicamentos más utilizados son los psicoestimulantes, metilfenidato (MTF) y anfetaminas (ANF). En segunda línea se encuentran atomoxetina (ATX), guanfacina (GFC), pemolina (PM) y clonidina (CLO) y otros medicamentos sin indicación aceptada son bupropión, modafinilo y antidepresivos tricíclicos (ATD) aunque también se han propuesto otras opciones.

Estudios recientes con *PET* indican que la densidad del transportador aumenta tras el tratamiento crónico con estimulantes. Sin embargo, hay diferencias en los mecanismos de acción de los distintos fármacos. Los psicoestimulantes (MTF y ANF) inhiben los transportadores de dopamina y noradrenalina (las ANF aumentan también su liberación), aumentando la neurotransmisión, principalmente en el cuerpo estriado y la corteza prefrontal. ATD inhiben el transportador de noradrenalina 1 (NET1). Sin embargo, a

nivel de la corteza prefrontal, la dopamina es inactivada por el transportador de la noradrenalina, por lo cual la atomoxetina también incrementa la transmisión DA a este nivel. Los agonistas del receptor noradrenérgico alfa-2 (CLO y GFC) estimulan dichos receptores modulando la concentración sináptica de este neurotransmisor. El mecanismo de acción en los síntomas del TDAH está mediado por el aumento del tono noradrenérgico en la corteza prefrontal y una entrada indirecta de noradrenalina del locus coeruleus. El bupropión inhibe la recaptación de DA y NA, ATD la de NA o 5-HT (o ambas) aunque, a dosis elevadas, también inhiben la de DA, mientras que el modafinilo induce un cambio conformacional atípico en el DAT en comparación con los psicoestimulantes tradicionales.

El metilfenidato y las anfetaminas difieren en:

- a) Su mecanismo de acción neuroquímica.
 - b) Excreción urinaria de catecolaminas.
 - c) En la respuesta clínica en un mismo paciente.
 - d) En los efectos subjetivos sobre el paciente:
 - Diferente capacidad de refuerzo.
 - Muy diferente potencial de abuso.
-

Aunque estos medicamentos pueden tener diferentes mecanismos de acción, todos parecen aumentar la disponibilidad de DA y/o NA. Esto a su vez modula la neurotransmisión de una amplia gama de circuitos cerebrales (principalmente GABAérgico y glutamatérgico) que controlan una gama de funciones cognitivas que incluyen el funcionamiento ejecutivo, respuesta a la recompensa, la memoria y el tiempo.

La amplificación de las señales estriatales en el TDAH producida por estos fármacos mejora la atención y disminuye la facilidad de distraerse. La DA indica la importancia de los estímulos y dirige la motivación para lograr conductas dirigidas a un objetivo. Es posible que el aumento de las señales de DA pueda producir un aumento de la percepción de la importancia para las tareas, motivando al sujeto a iniciarlas, mejorando la atención y el rendimiento al mantenerla. Las células DA se disparan en respuesta a acontecimientos importantes (mecanismo mediante el cual el cerebro indica que un estímulo es relevante y debemos prestarle atención), el

incremento de DA inducido por estos fármacos contribuiría a su efecto terapéutico.

Sin embargo, existen diferencias en el inicio y duración de la eficacia, que son cortos (horas a días) para estimulantes y más largos (semanas a meses) para los no estimulantes. Es posible que algunos puedan producir alteraciones a largo plazo en el cerebro a través de la regulación de genes y proteínas implicados en el crecimiento de neuritas y configuración de receptores y transportadores de neurotransmisores.

El *BDNF*, factor neurotrófico, desempeña un papel importante en la supervivencia y el crecimiento neuronal y actúa como modulador de neurotransmisores. Está asociado con la plasticidad neuronal, que es fundamental para el aprendizaje y la memoria. Tanto los modelos animales como los estudios en humanos sugieren que el genotipo *BDNF Val66Met* está asociado con el TDAH y el *BDNF* disfuncional contribuiría a la patología y los síntomas del TDAH. Según Osborne et al (2019), las ratas macho, pero no las hembras, presentan una expresión de *BDNF* descendente en el cerebelo posnatal. Zhang et al (2018), en un metaanálisis, han demostrado que los niveles de *BDNF* son significativamente más altos en los hombres con TDAH que en los controles del mismo sexo, pero no se observó la misma diferencia en las mujeres, por lo que el *BDNF* puede influir en la susceptibilidad específica del sexo al TDAH.

- a. En el TDAH existiría una disminución de los niveles de *BDNF* mesencefálicos que explicaría la comorbilidad entre el TDAH y depresión.
- b. Ratones modificados genéticamente y con déficit de *BDNF* tienen un córtex más fino que los controles y similar a los niños con TDAH.
- c. La administración crónica de amfetamina aumenta el ARNm del *BDNF* y su inmunoreactividad en la amígdala basolateral, córtex piriforme rostral y núcleo paraventricular del hipotálamo.
- d. Los antidepresivos incrementan los niveles centrales de *BDNF*.

Bouziane et al. (2019) publicaron un estudio en el que describían que el metilfenidato puede afectar el desa-

rollo de tractos específicos en la sustancia blanca del cerebro en niños con TDAH, pero no en adultos. Se desconoce si estos efectos son reversibles o no y si están relacionados con funciones funcionales o conductuales.

Eficacia farmacológica

Psicoestimulantes

Recientemente se ha publicado en *Lancet* (Posner et al., 2020), un artículo sobre este trastorno en el que se afirma que disponemos de tratamientos farmacológicos eficaces que se utilizan frecuentemente junto con enfoques psicosociales complementarios. Sin embargo, se ha cuestionado su eficacia porque es posible que no cubran todas las necesidades clínicas, especialmente a largo plazo. Los tratamientos no farmacológicos han demostrado menor eficacia de la esperada, mientras que los estudios científicos y clínicos están comenzando a poner en duda las concepciones actuales de las causas del TDAH de manera que podrían alterar los enfoques clínicos en el futuro.

Según esta revisión, la eficacia de los psicoestimulantes se ha demostrado en numerosos ensayos clínicos de niños y adultos con TDAH, con tamaños del efecto de moderados a grandes. Diversos metaanálisis sugirieron que, tanto el metilfenidato como las amfetaminas también son eficaces en adultos, con un tamaño del efecto entre 0.49 y 0.79. Los efectos secundarios de estos fármacos son similares, siendo los efectos secundarios más comunes supresión del apetito, insomnio, sequedad de boca y náuseas, aunque los de las amfetaminas pueden ser mayores. La pauta NICE recomienda iniciar el tratamiento con metilfenidato para niños mayores de 5 años y, para los adultos mayores de 18 años, con metilfenidato o lisdexanfetamina.

Sobre los efectos indeseables, según Posner et al. (2020), debemos prestar atención a los efectos a largo plazo sobre el crecimiento, pudiéndose producir ligeras reducciones de la altura de la edad adulta (aproximadamente 1 a 3 cm), pero aumentos más importantes del peso y del índice de masa corporal (aunque el tratamiento inicial puede causar una modesta pérdida de peso). En lo que se refiere a la probabilidad de abuso de sustancias,

la mayoría de los estudios han sugerido que el uso de estimulantes no tiene efecto sobre, o incluso puede reducir, el riesgo de abuso de sustancias. Finalmente, se ha descartado que exista relación entre el uso de estimulantes y efectos indeseables cardiovasculares. Hay dudas sobre la persistencia del efecto, tal vez debido al desarrollo de tolerancia con la dosificación crónica. Se ha estudiado el efecto sobre los resultados académicos y se puede concluir que los psicoestimulantes sólo mejoran algunos aspectos, mejorando productividad general y precisión en matemáticas, pero no leer. Otros estudios mostraron que carecían de efecto sobre los resultados académicos, función social y niveles generales de discapacidad. Sin embargo, se ha encontrado una reducción sustancial de la delincuencia, así como de los accidentes automovilísticos.

La revisión de Caye et al. (2019) concreta mucho más la eficacia de los distintos tratamientos. La conclusión general es que los psicoestimulantes son el tratamiento más efectivo disponible para el TDAH, al menos a corto plazo, y sus efectos persisten durante al menos un año (aunque pueden ser necesarios aumentos de dosis para mantener eficacia total). La evidencia también sugiere que los estimulantes son seguros y bien tolerados. Sin embargo, una revisión y un metaanálisis *Cochrane* (Storebø et al., 2015) cuestionaron la eficacia del MTF por el alto riesgo de sesgo. Esta revisión ha sido criticada por expertos en la materia debido a la metodología usada para la evaluación del sesgo. Un metaanálisis que incluyó 190 ensayos clínicos no encontró diferencias en aceptabilidad entre psicoestimulantes y otras opciones farmacológicas (Catalá-López et al., 2017). En otro metaanálisis (Luan et al., 2017) los autores concluyeron que lisdexanfetamina y MTF obtuvieron los mejores resultados.

El MTF bloquea al transportador de DA aumentando las concentraciones de DA que, teóricamente, estimularían los autorreceptores presinápticos y disminuirían la liberación fásica de DA. Sin embargo, el bloqueo del transportador supera el efecto inhibitorio consecuente a la estimulación de los autorreceptores produciendo una acumulación de DA en la sinapsis y una amplificación de las señales dopaminérgicas consecuentes de las descargas tanto tónicas como fásicas. En el TDAH, el MTF

produce una amplificación de las señales estriatales que mejora la atención y disminuye la facilidad de distraerse. La DA indica la importancia de los estímulos y dirige la motivación para lograr conductas dirigidas a un objetivo. Es posible que el aumento de las señales DA por el MTF pueda producir un aumento de la percepción de la importancia para las tareas, motivando al sujeto a iniciarlas y mejorando la atención y el rendimiento al mantenerla. Las células DA se disparan en respuesta a acontecimientos importantes (mecanismo mediante el cual el cerebro indica que un estímulo es relevante y debemos prestarle atención), el incremento de DA inducido por MTF contribuiría a su efecto terapéutico.

Los efectos indeseables más frecuentes de la formulación de liberación inmediata son insomnio, cefaleas, aumento de los tics, nerviosismo, irritabilidad, sobreestimulación, temblor, mareos. En menor proporción puede producir anorexia, náusea, dolor abdominal, pérdida de peso, visión borrosa y taquicardia. Raramente puede producir hipertensión, arritmias, episodios psicóticos, convulsiones y episodios maníacos en bipolares no tratados.

Las formulaciones de liberación prolongada, al mantener unos niveles plasmáticos sin picos, tienen muchos menos efectos indeseables y no presentan ninguna capacidad de abuso. Teóricamente puede inhibir el metabolismo de los ISRS y de los anticonvulsivantes, no debería administrarse o podría potenciar el efecto de otros inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina y podrían antagonizarse mutuamente con los antipsicóticos. No debe administrarse en hipertensos, hipertiroidismo o en pacientes con glaucoma. Pueden empeorar los síntomas psicóticos. Las formulaciones de liberación prolongada han demostrado su seguridad en bipolares, pacientes con trastorno límite de la personalidad, enfermedad de Gilles de la Tourette y en pacientes con abuso de sustancias. No necesitan ajuste de dosis en insuficiencia renal y hepática, pero están contraindicados en pacientes con infarto reciente. Las formulaciones de liberación inmediata pueden disminuir el crecimiento en niños, pero los estudios realizados con las formulaciones de liberación prolongada parece que no lo afecta. Pertenece a la categoría C para el riesgo de embarazo y no debe administrarse a madres lactantes.

Además del MTF, dentro del grupo de los psicoestimulantes están las anfetaminas (dexanfetamina, mezcla de sales y lisdexanfetamina). Esta última (Stuhec et al., 2019) es la de mayor uso junto al MTF. Inhibe la recaptación de NA y DA, aumenta su liberación y tiene una cierta acción inhibiendo a la MAO. Produce una mayor concentración de catecolaminas en el espacio sináptico que el metilfenidato y su capacidad de adición es mayor.

Los efectos indeseables más frecuentes son insomnio, cefaleas, aumento de los tics, nerviosismo, irritabilidad, sobreestimulación, temblor, mareos. En menor proporción puede producir anorexia, sequedad de boca, estreñimiento, diarrea, pérdida de peso, disfunción sexual, taquicardia, hipertensión, arritmias, episodios psicóticos, convulsiones y episodios maníacos en bipolares no tratados.

Puede tener interacciones con los hipotensores. Las sustancias que incrementan la acidez gástrica (guanetidina, reserpina, ácido glutámico, zumos de frutas, etc.) y los acidificantes urinarios (cloruro amónico, fosfato sódico, etc.) disminuyen los niveles plasmáticos de anfetaminas, lo que puede aprovecharse en caso de intoxicación, mientras que los alcalinizantes gástricos (bicarbonato sódico) o urinarios (acetazolamida, algunas tiacidas) aumentan sus efectos. La desipramina y la protriptilina aumentan mucho los niveles cerebrales de anfetaminas.

No debería administrarse o podría potenciar el efecto de otros inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina, antagonizan el efecto sedativo de los antihistamínicos y su efecto es antagonizado por los antipsicóticos, litio. Las anfetaminas antagonizan el efecto de estos incluyendo su efecto regulador del humor. El fenobarbital, fenitoína y etosuximida retrasan la absorción de las anfetaminas. Inhiben la acción de los bloqueantes adrenérgicos, potencian la de la noradrenalina, antagonizan la de los hipotensores, potencian el efecto estimulante del propoxifeno sobre el SNC, disminuyen los niveles plasmáticos de corticoides y no deben administrarse con IMAO. No deben administrarse en hipertensos, en hipertiroidismo o en pacientes con glaucoma. Pueden incrementar los tics y disminuir el crecimiento. No necesitan ajuste de dosis en insufi-

ciencia renal y hepática, pero están contraindicadas en pacientes con infarto reciente. Pertenecen a la categoría C para el riesgo de embarazo y no deben administrarse a madres lactantes.

Los pacientes con antecedentes de síntomas psicóticos y TDAH actual requieren una titulación lenta y cuidadosa si se administran estimulantes, utilizando preferiblemente metilfenidato en lugar de anfetaminas y, si es necesario, tratamiento simultáneo con medicación antipsicótica.

Atomoxetina: es un fármaco inhibidor de la recaptación de noradrenalina con especial eficacia en el TDAH. Sin embargo, a nivel de la corteza prefrontal, la dopamina es inactivada por el transportador de la noradrenalina, por lo cual la atomoxetina también incrementa la transmisión DA a este nivel. Está indicada en el TDAH pero también puede utilizarse en la depresión resistente. Su acción sobre los síntomas del TDAH se manifiesta desde el primer día de su administración. Al ser un fármaco fundamentalmente noradrenérgico y la noradrenalina está implicada en la atención, es lógico que sean los síntomas ligados al déficit de atención los mejoren en primer lugar.

El incremento de catecolaminas en el CPF, zona implicada en la atención y la memoria, mediaría los efectos terapéuticos de la atomoxetina en el TDAH. Al no actuar en el estriado ni en *accumbens*, no tendría acciones motoras ni capacidad de abuso. Aumenta las concentraciones extracelulares de NA en el CPF, córtex occipital, hipotálamo lateral y cerebelo, zonas donde no incrementa las concentraciones de dopamina. Incrementa concentraciones de acetilcolina en zonas corticales, pero no en las subcorticales. Este incremento depende de la activación de receptores alfa 1 o D1. Aumentos similares se observan con metilfenidato y con reboxetina a nivel de hipocampo.

Los efectos indeseables más frecuentes son sedación, cansancio y disminución del apetito, pero también puede producir aumento de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial, insomnio, mareos, agitación, agresividad, irritabilidad, sequedad de boca, estreñimiento, náusea, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, sensación de prostatismo, dismenorrea, sudoración, disfunción sexual, hipotensión ortostática, hipomanía. El tramadol

incrementa el riesgo de convulsiones y los inhibidores del 2D6 (paroxetina, fluoxetina, etc.) aumenta las concentraciones de atomoxetina. Su asociación con albuterol aumenta el efecto sobre la frecuencia cardíaca y la tensión arterial. Utilizar con cuidado en pacientes hipertensos, cardiopatas, enfermedades cerebrovasculares, bipolares no tratados, prostáticos y no utilizar en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado. No hace falta ajuste de dosis en la insuficiencia renal, pero si en la hepática. Manejar con cuidado en cardiopatas. Pertenece a la C para el riesgo de embarazo y no debe administrarse a madres lactantes.

ATX es un fármaco de primera línea particularmente cuando los psicoestimulantes están contraindicados o no se toleran. Además, podría considerarse de elección en algunas situaciones especiales, por ejemplo, cuando el TDAH es comórbido con el trastorno bipolar y el riesgo de desestabilización del estado de ánimo es alto con estimulantes, abuso sustancias, dependencia o síndrome de Tourette. El tamaño del efecto observado es menor que el de los psicoestimulantes. Es importante destacar

que se han realizado ensayos clínicos en niños y adultos con comorbilidades como trastornos de ansiedad. En estos pacientes, ATX fue eficaz para reducir los síntomas del TDAH sin exacerbar y en algunos casos reducir los síntomas de los trastornos comórbidos (Caye et al., 2019).

Agonistas noradrenérgicos alfa-2

Se ha demostrado la eficacia de la CLO de liberación inmediata pero el tamaño del efecto es moderado para el especialmente la hiperactividad. Debido a una corta duración de acción y efectos adversos como somnolencia e hipotensión se prescribe menos que los anteriores. En algunos países existe una formulación de liberación prolongada.

GFC es un agonista alfa 2 más selectivo con menos efectos sedantes y cardiovasculares. El tamaño del efecto es más bajo que el de los psicoestimulantes y comparable a ATX. Hay estudios que sugieren que es útil como tratamiento coadyuvante a los psicoestimulantes.

Cuadro 11-1. Comparación entre psicoestimulantes.

Atomoxetina	Metilfenidato	Anfetaminas
Inhibe recaptación NA	Inhibe recaptación DA y NA	Inhiben recaptación DA y NA y produce liberación de ambas
Incremento niveles NA y DA en CPF	Incremento niveles NA y DA en CPF	Incremento mucho mayor de NA y DA
Incremento sólo de niveles NA en otras zonas del cerebro	Incremento niveles NA y DA en otras zonas del cerebro	
Inhibe potentemente la acumulación de DA en vesículas y sinaptosomas, pero no la de NA en vesículas	Inhibe potentemente la acumulación de NA y de DA en sinaptosomas pero no en vesículas	Inhiben potentemente la acumulación de NA y menos de DA en sinaptosomas y vesículas
Mínima acción sobre la liberación de catecolaminas	Mínima acción sobre la liberación de catecolaminas	Potente acción sobre la liberación de catecolaminas
Sin capacidad de abuso	Con cierta capacidad de abuso el de liberación inmediata, mínima la formulación de liberación prolongada.	Con capacidad de abuso

Antidepresivos

El más utilizado es bupropión, inhibidor selectivo de la recaptación de dopamina y noradrenalina que carece de acción sobre la serotonina y sobre receptores comercializado en una formulación galénica modificada (XR) para una sola administración diaria a dosis de 150 a 300 mg/día. Sus efectos terapéuticos se caracterizan, además del efecto antidepresivo global, por aumento de la motivación y activación con aumento de la atención, aprendizaje y memoria. Sus efectos indeseables más importantes son náuseas y vómitos, cefaleas, insomnio, estreñimiento, vértigo, mareos, agitación, ansiedad, temblor, sudoración localizada y es proconvulsivante.

La efectividad del bupropión como tratamiento para el TDAH es de pequeño a moderado, siendo inferior al de los psicoestimulantes y probablemente similar o inferior al de ATX.

Los tricíclicos, en particular la desipramina, se consideran una opción de tercera o cuarta línea en el tratamiento del TDAH debido al pequeño número de estudios y la baja calidad general de la evidencia, así como a sus efectos adversos.

Modafinilo

El mecanismo exacto del modafinilo no es muy conocido pero, como hemos dicho antes, parece que induce un cambio conformacional atípico en el DAT en comparación con los psicoestimulantes tradicionales.

Todavía no hay muchos datos que permitan asegurar que este fármaco sea eficaz disminuyendo los síntomas del TDAH. Los resultados de cinco ensayos clínicos aleatorizados a corto plazo en niños y adolescentes se han resumido en un metaanálisis (Stuhec et al., 2019). Modafinilo tiene un efecto moderado en la reducción síntomas del TDAH con una tasa de abandonos debido a efectos secundarios similar al placebo. Los efectos adversos destacados fueron el insomnio y disminución del apetito. Los estudios en adultos son menos concluyentes con resultados contradictorios. Se ha asociado el modafinilo con graves reacciones cutáneas, lo que llevó a la FDA a solicitar más datos para la aprobación del fármaco para el TDAH.

Eficacia a largo plazo

Existen muchas dudas sobre la eficacia a largo plazo del tratamiento farmacológico. Hay estudios que indican que no es superior a los dos años y que las vacaciones terapéuticas pueden prolongar la eficacia. Nos quedamos con las conclusiones del editorial de Pliszka (2019) en las que especifica que se está empezando a establecer el beneficio a largo plazo del tratamiento psicofarmacológico del TDAH. Comparando a los pacientes con TDAH que toman medicación con los que no la toman, los primeros tienen menos accidentes automovilísticos, menor riesgo de lesión cerebral traumática, son menos propensos a participar en actividades delictivas, tienen tasas más bajas de comportamiento suicida y de abuso de sustancias. Por lo tanto, queda claro que existe un beneficio a largo plazo de tratamiento estimulante para el TDAH.

Farmacocinética

Un avance muy notable en el tratamiento del TDAH fue la aparición de formulaciones de liberación prolongada. De todas las revisiones realizadas, consideramos que la de Childress et al. (2019) es una de las más completas. Estos autores se centran en las características y eficacia de las formulaciones de acción prolongada de MF y ANF y, en su artículo destacan varios puntos dignos de resaltar:

- a. Durante los últimos 20 años, la galénica de los estimulantes ha evolucionado y se han comercializado presentaciones que tienen diferentes técnicas de administración, enantiómeros y/o sales y formas de dosificación.
- b. A pesar de tener perfiles farmacocinéticos muy diferentes y no ser bioequivalentes, todas estas formulaciones de acción prolongada están diseñadas para producir una concentración plasmática ascendente con el fin de evitar la tolerancia aguda y obtener mayor beneficio terapéutico.
- c. La farmacocinética de estas formulaciones de acción prolongada puede afectarse por diversos factores como pueden ser factores específicos del fármaco, características del paciente, estilo

de vida, medio ambiente o la genética. Todos estos factores que modifican la farmacocinética pueden afectar su eficacia y seguridad.

- d. Dado que actualmente no existen biomarcadores fiables que puedan predecir respuesta a los estimulantes de acción prolongada, conocer sus perfiles farmacocinéticos y consecuencias farmacodinámicas y los factores que pueden afectar su farmacocinética permite individualizar y optimizar el tratamiento del TDAH en función de las necesidades clínicas, las características y las preferencias de dosificación del paciente.
- e. Hay una escasez de ensayos clínicos comparativos bien diseñados que evalúen diferencias en la respuesta farmacocinética-farmacodinámica, entre los nuevos estimulantes de acción prolongada.

Farmacogenética

Se ha observado que, aproximadamente un tercio de los pacientes, no responden adecuadamente o no toleran el tratamiento con estimulantes, lo que podría ser debido a factores genéticos, especialmente a nivel de receptores de las catecolaminas, así como los genes implicados en el metabolismo de los medicamentos. Los resultados más interesantes indican las variantes del gen de la carboxilesterasa 1 (CES1), que codifica una enzima que metaboliza MTF están asociadas con la dosis total necesaria y los efectos secundarios del MTF. Por otra parte, diferentes alelos del citocromo P450 2D6 (CYP2D6) determinan la velocidad de metabolización de la ATX, lo que afectaría su respuesta clínica y el perfil de efectos secundarios (Brown y Bishop, 2015). Mencionemos, finalmente, la posible implicación de una fosfatidiletanolamina proteína de unión 4 (PEBP4), que está implicada en la proliferación y supervivencia celular.

Futuro

La asociación entre TDAH y mutaciones en genes relacionados con la expresión de receptores metabotrópicos de glutamato ha llevado a ensayos con moduladores de glutamato (p. ej., fisoracetam) (Elia

et al., 2018). También se están realizando ensayos con fármacos activos sobre receptores nicotínicos de la acetilcolina, debido al posible papel de la acetilcolina en la regulación de la activación y atención.

Según Caye et al. (2018), casi todos los medicamentos en desarrollo para el TDAH tienen como objetivo mejorar la actividad de la dopamina y noradrenalina (HLD200, dasotralina, viloxazina y mazindol). Sin embargo, debido a que los mecanismos de acción son muy similares a los fármacos ya existentes, es probable que su eficacia, perfil de efectos secundarios y contraindicaciones no aporte nada nuevo sobre los fármacos que ya disponemos.

La metadoxina es un modulador de GABA aprobado para intoxicación alcohólica, pero se ha interrumpido su desarrollo debido a su falta de eficacia observada en los ensayos clínicos. Molindona, un fármaco antipsicótico, se está probando como un complemento de tratamiento para el comportamiento agresivo en niños y adolescentes con TDAH.

La vortioxetina es un antidepresivo atípico que está en fase de ensayo clínico en adultos con TDAH. Inhibe la recaptación de 5HT, es antagonista de los receptores 5-HT₃, 5-HT₇ y 5-HT_{1D}, agonista parcial del receptor 5-HT_{1B} y agonista 5-HT_{1A} y tiene acción glutamatérgica. Sus reacciones adversas más frecuentes son trastornos del metabolismo y de la nutrición (disminución de apetito), trastornos psiquiátricos (pesadillas, bruxismo), mareo (frecuente), trastornos vasculares (rubefacción), gastrointestinales (náuseas, diarrea, estreñimiento, vómitos) y trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (prurito generalizado, sudores nocturnos).

Estos fármacos tienen mecanismos muy diferentes de acción a los medicamentos actuales, pero es probable que actúen en los mismos circuitos cerebrales, pero la modulación de las acciones de la dopamina y noradrenalina se realizaría en fases posteriores de sus vías metabólicas. Según Caye et al. (2019) no debemos esperar novedades importantes en el tratamiento del TDAH en los próximos años. La mayoría de los nuevos desarrollos se centran en modificaciones galénicas, especialmente aumentando sus vidas medias, para prolongar su eficacia y disminuir el intervalo entre dosis.

Puntos clave

1. En el TDAH, hay un déficit de DA y NA en las neuronas piramidales del CPF lo que tendría como consecuencia que todos los estímulos son de igual intensidad y no se presta atención a ninguno de ellos.
2. Los psicoestimulantes son el tratamiento más efectivo disponible para el TDAH, al menos a corto plazo, y sus efectos persisten durante al menos un año (aunque pueden ser necesarios aumentos de dosis para mantener eficacia total).

Referencias bibliográficas

1. Bouziane, C., Filatova, O. G., Schranke, A., Caan, M., Vos, F. M., & Reneman, L. (2019). White Matter by Diffusion MRI Following Methylphenidate Treatment: A Randomized Control Trial in Males with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Radiology*, *293*(1), 186–192.
2. Brown, J. T., & Bishop, J. R. (2015). Atomoxetine pharmacogenetics: associations with pharmacokinetics, treatment response and tolerability. *Pharmacogenomics*, *16*(13), 1513–1520.
3. Catalá-López, F., Hutton, B., Núñez-Beltrán, A., Page, M. J., Ridaio, M., Macías Saint-Gerons, D., Catalá, M. A., Tabarés-Seisdedos, R., & Moher, D. (2017). The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PloS one*, *12*(7), e0180355.
4. Caye, A., Swanson, J. M., Coghil, D., & Rohde, L. A. (2019). Treatment strategies for ADHD: an evidence-based guide to select optimal treatment. *Molecular psychiatry*, *24*(3), 390–408.
5. Childress, A. C., Komolova, M., & Sallee, F. R. (2019). An update on the pharmacokinetic considerations in the treatment of ADHD with long-acting methylphenidate and amphetamine formulations. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, *15*(11), 937–974.
6. Elia, J., Ungal, G., Kao, C., Ambrosini, A., De Jesus-Rosario, N., Larsen, L. e al. (2018). Fasoracetam in adolescents with ADHD and glutamatergic gene network variants disrupting mGluR neurotransmitter signaling. *Nature communications*, *9*(1), 4.
7. Kahathuduwa, C. N., Wakefield, S., West, B. D., Blume, J., Dassanayake, T. L., Weerasinghe, V. S., & Mastergeorge, A. (2020). Effects of L-theanine-caffeine combination on sustained attention and inhibitory control among children with ADHD: a proof-of-concept neuroimaging RCT. *Scientific reports*, *10*(1), 13072.
8. Luan, R., Mu, Z., Yue, F., & He, S. (2017). Efficacy and Tolerability of Different Interventions in Children and Adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Frontiers in psychiatry*, *8*, 229.
9. Osborne BF, Turano A, Caulfield JI, Schwarz JM. Sex- and region-specific differences in microglia phenotype and characterization of the peripheral immune response following early-life infection in neonatal male and female rats. *Neurosci Lett*. 2019 Jan 23;692:1-9.
10. Palacios Garrán RA, Gibert Rahola J. Validez de la escala de cribado del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en alcohólicos. *Psicoadolescencia 2016*. <http://www.psicoadolescencia.com.ar/docs/temasprof6.pdf>
11. Pliszka S. R. (2019). Is There Long-Term Benefit From Stimulant Treatment for ADHD?. *The American journal of psychiatry*, *176*(9), 685–686.

12. Posner, J., Polanczyk, G. V., & Sonuga-Barke, E. (2020). Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet (London, England)*, 395(10222), 450–462.
13. Ross S. M. (2020). Saffron (*Crocus sativus* L.): A Phytomedicine as Effective as Methylphenidate in Treating ADHD in Children. *Holistic nursing practice*, 34(1), 65–67.
14. Storebø, O. J., Krogh, H. B., Ramstad, E., Moreira-Maia, C. R., Holmskov, M., Skoog, M. et al. (2015). Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: Cochrane systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. *BMJ (Clinical research ed.)*, 351, h5203.
15. Stuhec, M., Lukić, P., & Locatelli, I. (2019). Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Lisdexamfetamine, Mixed ANFphetamine Salts, Methylphenidate, and Modafinil in the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Annals of pharmacotherapy*, 53(2), 121–133.
16. Zhang, J., Luo, W., Li, Q., Xu, R., Wang, Q., & Huang, Q. (2018). Peripheral brain-derived neurotrophic factor in attention-deficit/hyperactivity disorder: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 227, 298–304.

Trastorno por déficit de atención en la vida adulta: nuevas perspectivas en su diagnóstico y manejo

Rosa Isela Mézquita Orozco

“No vemos las cosas de principio a fin, no vemos un todo, construimos pedazos de mundo, por eso estamos en todo y nada, por eso no podemos leer el contexto y nos volvemos inadecuados”

(Erick, adulto con TDAH)

Mi más profundo agradecimiento a la Asociación IberoLatinoamericana de Neurociencias y Psiquiatría (AILANCYP) presidida por el doctor Enrique Camarena Robles, por la invitación para presentar este capítulo del libro. Para mí es un honor y por supuesto un reto que he aceptado con beneplácito. Poder transmitir información acerca de la salud mental en este complicado año 2020 me resulta muy grato ya que me permite enlazarme con ustedes, los lectores.

En el texto que leerán a continuación encontrarán el análisis de grandes esfuerzos científicos de los últimos cinco años que exploran y nos acercan al conocimiento del trastorno por déficit de atención en el adulto y también me he permitido poner todos estos años de mi experiencia como psiquiatra de niños y adolescentes, caminando junto a esos pacientes con TDAH y sus familias, a los cuales conocí de pequeños y he acompañado en su crecimiento. A través de ellos he conocido sus diversas trayectorias de evolución como seres humanos y he intervenido en sus vidas cuando me lo solicitaron y cuando fue necesario.

Introducción

El Trastorno por Déficit de Atención (TDAH), es un trastorno del neurodesarrollo con una alta heredabilidad, que se diagnostica habitualmente durante la infancia y adolescencia. Uno de los criterios diagnósticos característicos era el de que debía ser diagnosticado antes de los siete años, de tal manera que hasta la edición del DSM-IV-TR, APA 2000, se clasificaba como un trastorno de inicio en la infancia y adolescencia. Es en los criterios diagnósticos del DSM-5 (2013), en el que ya se considera que un adulto puede ser diagnosticado como TDAH y se hacen consideraciones específicas al respecto, lo cual abordaré más adelante.¹

El TDAH se presenta en todos los países y se le ha conocido desde el siglo XIX con otros nombres tales como: disfunción cerebral mínima, síndrome hiperactivo de la infancia, etcétera. Con el paso del tiempo ha adquirido cada vez más relevancia, sobre todo con el incremento de la complejidad de la vida moderna, la cual exige día a día un mayor control del individuo sobre sus funciones cerebrales superiores.

Se calcula que la prevalencia del TDAH es de 5 a 8% en la infancia y de 3 a 5% en la edad adulta, y que dos terceras partes de los pacientes que fueron diagnosticados en la infancia continuarán con el mismo diagnóstico en la vida adulta. Además, se calcula que menos de 20% de los pacientes adultos con este tipo de trastorno tienen un diagnóstico y tratamiento adecuados.²

Durante muchos años, las investigaciones sobre TDAH reportaron un predominio en el género masculino, sin embargo, se ha constatado que también se presenta en el género femenino pero que había sido subdiagnosticado. La gran cantidad de evidencia científica desarrollada en los últimos años ha llevado al conocimiento de que los niños y niñas con TDAH pueden convertirse en adolescentes con TDAH y llegar a ser adultos con TDAH con todas las implicaciones que esto tiene desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico, así como a la presencia de comorbilidades, a la adherencia terapéutica, al impacto en los estudios profesionales, a la vida en pareja, al cuidado y educación de los hijos, y a la vida laboral, social y globalizada (redes sociales). Con respecto a este último punto, no obvio decir que la

impulsividad mezclada con las redes sociales son mala, muy mala combinación.

Las medidas preventivas y las intervenciones terapéuticas dependen de la edad del individuo y requieren conocer aspectos que se presentan a lo largo de la vida con respecto a la variabilidad e intensidad de los síntomas, así como a la comorbilidad presente, sin olvidar el entorno, el cual cambia de uno infantil supervisado por los padres, a uno adulto en el que se espera que el sujeto actúe de una manera madura e independiente, que sea asertivo y ecuánime. En el entorno infantil, los padres y habitualmente la madre suelen actuar como sustitutos de las funciones ejecutivas del paciente, unos lo hacen de manera espontánea y otros bajo la supervisión de psicólogos o pedagogos. Sin embargo, en la edad adulta, la mayoría de los pacientes son adultos solteros, independientes, ya en un ambiente laboral, en la vida en pareja o familia que han decidido formar y el entorno habrá cambiado. Es importante que, para ese entonces, el paciente que llega con TDAH a la edad adulta haya adquirido conciencia de la necesidad de

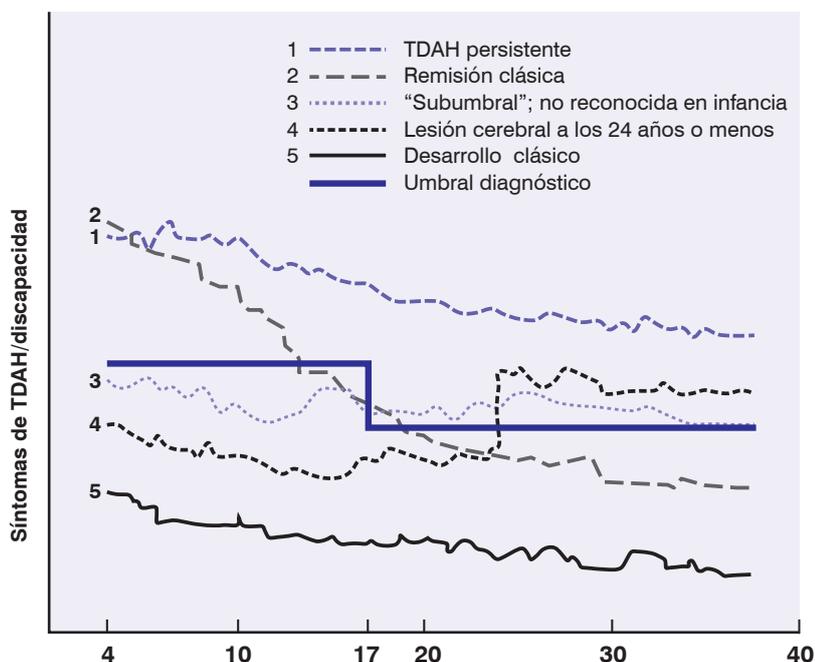


Figura 12-1. Trayectorias teóricas del desarrollo de TDAH a través de la vida. Gráfica tomada de Franke, 2018 *European Neuropsychopharmacology* V 28, Issue 10, Pp 1059-1088.³

mantener la adherencia terapéutica para lograr un buen funcionamiento y una buena calidad de vida.

Es por eso fundamental formar profesionistas que estén capacitados en el diagnóstico y manejo del TDAH a lo largo de la vida con una visión integral.

La metamorfosis fallida

El ser humano entra en un proceso de desarrollo desde antes de nacer y hasta que muere. El cerebro también acompaña al organismo en este proceso de desarrollo. Es bien sabido que la maduración cerebral en las áreas frontales y prefrontales de los pacientes con TDAH se lleva a cabo de una manera desfasada; en promedio, existe un retraso de dos años aproximadamente. Sin embargo, hay cerebros que no lograrán llevar a cabo todo este proceso de maduración ni siquiera dos años después de lo esperado y las funciones cerebrales de dichas áreas no llegarán a su máxima capacidad. Es importante aclarar que la falta de maduración en estos procesos cerebrales no tiene que ver en absoluto con la capacidad intelectual. Lo anterior explica porqué el TDAH no cede al iniciar la adolescencia o al pasar de la adolescencia a la edad adulta. Algunas investigaciones han encontrado que, de los niños diagnosticados con TDAH, 15% continuará todavía con el cuadro sintomático completo a la edad de 25 años y que 50% llegará a los 25 años con remisión parcial, con persistencia de síntomas subsintomáticos que ocasionan deterioro en la funcionalidad del sujeto.³ Incluso, hay algunas investigaciones que consideran que la continuidad del TDAH de la infancia a la vida adulta es de hasta 80%.

En el Consenso Europeo sobre TDAH en el adulto, realizado en 2019, se encontró que la persistencia del TDAH está asociada a la pérdida del equilibrio de las conexiones de la red por default que tienen que ver con el control cognitivo.⁴ En cuanto a la predominancia del TDAH en la infancia, 80% son hombres y 20% mujeres, en tanto que, en la edad adulta, la proporción será de 50% hombres y 50% mujeres. La explicación que se da es que muchos de los casos de mujeres habían sido subdiagnosticadas en la infancia o adolescencia

y que, conforme aumentan la complejidad académica, la laboral y el rol materno, los problemas de funcionalidad llevarán a las jóvenes adultas, en el mejor de los casos, a la evaluación y tratamiento con el especialista en salud mental. Quienes no tengan la oportunidad de ser tratadas, mantendrán no solo una baja funcionalidad y mayor número de comorbilidades, sino también un maternaje ineficiente, ocasionando una espiral de problemas transgeneracionales. Si la futura madre tiene la fortuna de escoger a una pareja que le dé organización y estructura, o continúa con el apoyo de una madre que le permita mantenerse funcional, el pronóstico será distinto. Cada caso es único y siempre hay que evaluar no solo a la persona, sino a su entorno familiar y social.

Otra característica importante entre niños y adultos es que, desde el punto de vista de la presentación clínica, en los niños va a predominar *la conducta hiperactiva-impulsiva*; hacia la infancia media se hace más evidente la inatención y en la edad adulta persistirá la inatención, en tanto que la hiperactividad tenderá a disminuir e incluso desaparecer.

En cuanto a los síntomas que los adultos con TDAH reportan con mayor frecuencia están aquellos que reflejan problemas inherentes al núcleo del trastorno, que tiene que ver con las funciones ejecutivas tales como: inquietud interna, dificultad para enfocarse en las pláticas, actividad mental incesante que impide poner atención y otros síntomas que tienen que ver con la autoregulación tales como: problemas en el control de los impulsos, cambiar la atención de un tema a otro, falta de regulación de las respuestas emocionales, dificultad para iniciar tareas, fallas en la resolución de problemas, trastornos del sueño y baja autoestima.

¿De dónde vienen los casos de TDAH de los adultos?

- a. De los casos ya diagnosticados en la infancia y que no remitieron. Algunos de ellos llegan a la vida adulta con todo el cuadro sintomático y otros con remisión parcial.
- b. De los niños que no fueron detectados ni trata-

dos en la infancia o adolescencia, que presentaban síntomas subsindromáticos y que, al enfrentar situaciones más complejas, estresantes y demandantes en la vida, ya sin el apoyo de un “lóbulo frontal sustituto” dado por los padres, evidenciarán entonces todo el cuadro sintomático.

- c. De pacientes que han tenido traumatismos craneoencefálicos con afectación de regiones frontales y prefrontales del cerebro.
- d. De aquellos pacientes que inician con trastorno bipolar en la edad adulta y que presentan patología comórbida con TDAH.
- e. Los casos “de novo”. Existe una gran controversia al respecto, con tres relevantes investigaciones, el estudio neozelandés de Moffitt en 2015,⁵ el brasileño de Caye, de 2016⁶ y el de Reino Unido de Agnew-Blais, también de 2016.⁷ Los tres estudios reportan prevalencias del TDAH en adultos de 2.7, 10.3 y 5.5% respectivamente y los hallazgos sorprendentes consisten en que, al seguir poblaciones de niños con TDAH y evaluarlos después de varias décadas, en la edad adulta, 75% de los niños que tenían el diagnóstico de TDAH no son adultos con TDAH, ya no cumplen con criterios diagnósticos para dicho trastorno, son adultos normales con vidas normales. La otra sorpresa es que hay adultos con TDAH “de novo” que nunca fueron diagnosticados como TDAH en la infancia y que ahora cumplen con los criterios diagnósticos y responden al tratamiento indicado para esta patología. A estos casos también se les ha llamado TDAH de inicio tardío.³

¿Cómo se diagnostica el TDAH en los adultos?

En el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales de la APA (DSM-5), se encuentran desglosados los criterios diagnósticos del TDAH, con los criterios A, B, C, D y E.

El **criterio A** corresponde a la sintomatología clínica. Los síntomas están divididos en nueve síntomas de inatención (A1) en los que el individuo:

1. Tiene dificultad en poner atención a los detalles o comete errores por descuido en la escuela, el trabajo o en otras actividades.
2. Tiene dificultad en poner atención en tareas o juegos.
3. Parece no escuchar cuando se le habla.
4. No sigue las instrucciones y no termina sus actividades en la escuela o sus responsabilidades en el trabajo.
5. Tiene dificultad en organizar trabajos o actividades, dificultad para secuenciar y organizar, es desordenado y con mal manejo del tiempo y no cumple con los tiempos programados.
6. Es reacio a involucrarse en actividades que requieren esfuerzo mental.
7. Pierde objetos necesarios para sus actividades.
8. Se distrae por estímulos externos.
9. Se le olvidan sus actividades diarias como llamadas telefónicas, pagar cuentas o cumplir con sus compromisos.

Y en nueve síntomas de hiperactividad-impulsividad (A2) en los que el individuo:

1. Juguetea con algo, tamborilea o da golpecitos con las manos o pies sobre alguna superficie o se mueve constantemente en su asiento.
2. Se levanta del asiento en situaciones que no lo debería hacer.
3. Corre o escala en situaciones inapropiadas.
4. Es incapaz de participar en actividades de una manera tranquila.
5. Siempre parece que está impulsado por un motor.
6. Habla excesivamente.
7. Dice una respuesta antes de que se le haga la pregunta.
8. Dificultad para esperar turno.
9. Interrumpe o es intrusivo con los demás.

Para llevar a cabo el diagnóstico en los niños y adolescentes, se requieren seis o más síntomas de inatención y seis o más síntomas de hiperactividad/impulsividad. En cuanto a los adolescentes tardíos (mayores de 17 años) y adultos, se especifica que tan solo se requieren cinco de nueve de los síntomas de inatención y cinco de nueve de los síntomas de impulsividad para llevar a cabo el diagnóstico. La razón de esto se debe a que los adultos deben haber adquirido a lo largo de los años, autoregulación en sus funciones cerebrales superiores, de acuerdo con la maduración esperada.

El **criterio B** se refiere a que los síntomas inician antes de los 12 años, por lo que la evidencia científica deberá corroborar si existen los casos *de novo* o no, los llamados casos de TDAH de inicio tardío de acuerdo con los hallazgos de Moffitt, Caye y Agnew-Blais, y así modificar este criterio diagnóstico.^{5,6,7}

El **criterio C** se refiere a que la sintomatología debe estar presente en dos o más escenarios: casa, escuela, actividades sociales como fiestas o reuniones, etcétera.

El **criterio D** se refiere al funcionamiento. Los síntomas que presenta el paciente adulto con TDAH deben interferir o reducir la calidad del funcionamiento académico, social o laboral (sin olvidarnos del área de pareja y de familia).

El **criterio E** se refiere a que la sintomatología clínica encontrada no se deba a otro trastorno mental de tipo afectivo, ansioso o psicótico y tampoco al uso de medicamentos o abuso de sustancias.

Los cinco criterios deben cumplirse para llevar a cabo el diagnóstico de TDAH del adulto.

Además de lo anterior se debe especificar el tipo de presentación:

- a. Combinada, en la que se presentan los síntomas de inatención (A1) y los de hiperactividad-impulsividad (A2).
- b. De predominio inatento, que presenta los síntomas de inatención (A1).
- c. Hiperactiva-impulsiva, en la que la mayoría de los síntomas son del grupo A2.

También se especifica el nivel de severidad: leve, moderado o grave.

En la evaluación diagnóstica, además de llevar a cabo una cuidadosa historia clínica, también se cuenta con instrumentos como la Entrevista Diagnóstica Estructurada para Adultos (DIVA) traducida y validada a 19 idiomas y la Entrevista Diagnóstica de Conners para Adultos (CAADID) en dos idiomas: inglés y español. Ambos instrumentos están basados en el DSM-IV y la actualización a DSM-5 está en proceso. Existen versiones en español que se pueden conseguir en www.divacenter.eu y en aplicación en Google Play Store.⁴

Comorbilidad de niños a adultos

La comorbilidad de los pacientes con TDAH también cambia a lo largo de la vida. Mientras que en los niños predominan el trastorno oposicionista desafiante, el trastorno de conducta y el trastorno por abuso de sustancias, entre otros; en los adultos se van a presentar el trastorno por abuso de sustancias en 9 a 40%, los trastornos afectivos en 5 a 20%, los trastornos de ansiedad en 25% y otros como los trastornos de sueño, el trastorno antisocial de la personalidad y los trastornos somatomorfos.

La importancia de la comorbilidad psiquiátrica estriba en que, a mayor número de comorbilidades, mayor es el riesgo de muerte por causas no naturales en estos pacientes, como lo reporta Sun, en un estudio de cohorte de 2,675,615 individuos con TDAH en una población sueca, a los cuales siguen desde los 6 hasta los 31 años de edad con los siguientes hallazgos:

1. Mientras más temprano se presenta la comorbilidad psiquiátrica en los pacientes con TDAH, la tasa de mortalidad aumenta en esta población.
2. A mayor número de comorbilidades, desde una hasta más de cuatro; la tasa de mortalidad aumenta en los pacientes con TDAH comórbido en comparación con pacientes con TDAH sin comorbilidad psiquiátrica. Además, la mortalidad se incrementa en la edad adulta, no así en la infancia.⁸

En cuanto al diagnóstico diferencial, es de suma importancia corroborar si se trata efectivamente de un

TDAH del adulto o si se está ante un trastorno bipolar o trastornos de la personalidad como el trastorno límite o antisocial. En algunos casos el mismo paciente y los familiares confunden la inquietud motriz con un trastorno de ansiedad. La historia clínica y una observación acuciosa son las mejores herramientas para el diagnóstico diferencial.

¿Cuáles son los factores de persistencia para que se lleve a cabo la continuidad del TDAH en la vida adulta?

El estudio de Caye llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura con la evaluación de 72 estudios de un total de 26,168. Y se encontraron los siguientes predictores de continuidad:^{9,10}

- 1. Severidad del TDAH.** Los pacientes que cursan con síntomas de mayor severidad en la infancia son los que continúan con TDAH en la edad adulta.
- 2. Tipo de presentación.** Los pacientes con presentación de TDAH de tipo combinado son los que tienen mayor posibilidad de continuidad en la vida adulta.
- 3. Psicopatología en uno o ambos padres.** Tales como trastorno de ansiedad y trastorno antisocial de la personalidad.
- 4. Familias monoparentales.**
- 5. Presencia de comorbilidades.** El trastorno oposicionista desafiante, el trastorno depresivo y dos o más trastornos de ansiedad.
- 6. Suma de comorbilidades.** La presencia de dos

Cuadro 12-2. Trayectorias teóricas del desarrollo de TDAH a través de la vida

Tabla obtenida de Sun S, 2019 (76) 11 *JAMA Psychiatry*. (8)

Comorbilidad ^a	Número de muertes (%)	Mortalidad por cada 10,000 personas/años	HR (95%CI)	
			Modelo 1 ^b	Modelo 2 ^c
General	369 (100)	21.87	NA	NA
Solo TDAH	39 (10.6)	5.54	1 (referencia)	1 (referencia)
TDAH más cualquiera	330 (89.4)	33.59	5.02 (3.51 a 7.18)	4.95 (3.47 a 7.08)
TDAH más TEA	55 (14.9)	21.93	0.87 (0.62 a 1.23)	0.89 (0.64 a 1.25)
TDAH más DI	13 (3.5)	9.91	0.37 (0.19 a 0.72)	0.36 (0.18 a 0.70)
TDAH más TC/TND	34 (9.2)	30.26	1.72 (1.16 a 2.56)	1.66 (1.11 a 2.47)
TDAH más TA	14 (3.8)	29.51	2.50 (0.80 a 7.79)	2.49 (0.80 a 7.77)
TDAH más TUS	256 (69.4)	79.41	8.07 (6.21 a 10.48)	8.01 (6.16 a 10.41)
TDAH más depresión	162 (43.9)	39.74	2.51 (1.98 a 3.19)	2.53 (1.99 a 3.21)
TDAH más TB	45 (12.2)	55.99	2.87 (1.95 a 4.24)	2.86 (1.94 a 4.22)
TDAH más trastorno de ansiedad	191 (51.8)	51.10	3.85 (3.03 a 4.90)	3.83 (3.01 a 4.88)
TDAH más SCZ	51 (13.8)	112.20	3.70 (2.62 a 5.22)	3.65 (3.31 a 5.99)
TDAH más TP	99 (26.8)	89.40	4.48 (3.34 a 6.03)	4.45 (3.31 a 5.99)

TDAH: trastorno por déficit de atención; TEA: trastorno del espectro autista; TB: trastorno bipolar; TC: trastorno de la conducta; TA: trastorno de alimentación; HR: cociente de riesgo; DI: discapacidad intelectual; NA: no aplica; TND: trastorno negativista desafiante; TP: trastorno de personalidad; SCZ: trastorno esquizofrénico; TUS: trastorno por uso de sustancias.

^aMientras calculando el conteo de muertes y rangos de mortalidad. TDAH y desórdenes comórbidos fueron exposiciones de tiempo variable.

^bAjustado por año de nacimiento y sexo.

^cAjustado para covariables del modelo 1, peso al nacer, edad materna al nacimiento, nivel educativo de los padres y estado laboral de los padres.

o más comorbilidades incrementa el riesgo de continuidad hacia la vida adulta.

7. Tener repeticiones en **tándem** del exón 3 del gen DRD4.

Roy encontró que la inteligencia baja, un nivel socioeconómico bajo, así como la severidad de los síntomas, son predictores de la continuidad del TDAH de la infancia a la vida adulta.¹¹ Sin embargo, Caye llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura y un metaanálisis y encontró cuatro estudios que de manera unánime y contundente descartan al coeficiente intelectual (IQ) bajo como un factor que permita predecir la continuidad del TDAH hacia la vida adulta.¹⁰ Dados los resultados en la literatura, se invita al lector a considerar cada caso como único.

Factores tales como el género, la edad de inicio y los hallazgos electroencefalográficos, no son relevantes en cuanto a la continuidad del TDAH en la vida adulta.

¿Cuáles son los factores protectores para evitar la continuidad del TDAH en la vida adulta?

De acuerdo con la investigación de AACAP, realizada por Roy en 2017, el tratamiento de los síntomas en edades tempranas de la vida es de crucial importancia para mejorar la evolución de los síntomas del TDAH en los adultos. La supervisión y el monitoreo de los padres hacia el paciente es fundamental y los problemas conyugales y familiares deben abordarse a tiempo con el fin de mantener un entorno familiar armonioso.¹¹

Proporcionar apoyo adicional a los niños con IQ bajo, por ejemplo, a través de educación especial o entrenamiento en habilidades sociales, también puede mejorar los síntomas en el adulto con discapacidad intelectual.

Las familias de bajos recursos económicos requieren de apoyo adicional para disminuir las dificultades que se podrían presentar en el transcurso del tiempo.

El TDAH no debe ser visto como una serie de discapacidades en un sujeto, sino como toda una serie de posibilidades a desarrollar. Sedgwick realizó recien-

temente una investigación cualitativa en la que revisa los atributos, fortalezas y virtudes de aquellos adultos con TDAH que son exitosos en su vida, y encuentra en ellos aspectos centrales tales como el *dinamismo cognitivo, la energía, el pensamiento divergente, el hiperfoco, el no ser conformista, el espíritu de aventura, la autoaceptación y la sublimación.*

Otros investigadores como Weiss, en 2016 y Lesch han creado el término de **TDAH de alto funcionamiento** para referirse a sujetos que reúnen los criterios diagnósticos de TDAH pero que tienen un buen nivel de funcionamiento y que han desarrollado características particulares tales como el *hiperfoco, el pensamiento eidético, el sobreesfuerzo compensatorio* y otras estrategias compensatorias tales como el *sentido del humor, la curiosidad y el deseo de aprender*, características que disminuyen los déficits que los pacientes pudieran haber tenido.¹²

Abordaje terapéutico integral

En el abordaje terapéutico hay que evaluar al paciente de acuerdo con sus características individualizadas. El primer punto es corroborar el diagnóstico, así como el tipo de presentación: combinado, de predominio inatento o hiperactivo-impulsivo; los síntomas activos y cuáles de estos son los que más afectan su funcionalidad; la severidad del trastorno, la historia de los tratamientos previos y el nivel de eficiencia de estos; los efectos secundarios que ha presentado el paciente con los diversos tratamientos, sin olvidar el grado de satisfacción con los mismos. También se debe de evaluar el grado de funcionalidad en todas las áreas (escolar, laboral, de pareja, social, etc.), así como detectar las comorbilidades que presenta en áreas de aprendizaje, de otros trastornos del desarrollo, trastornos afectivos, de ansiedad, conducta y de abuso de sustancias. El tratamiento de la o las comorbilidades es primordial. Se debe preguntar sobre su rol en la familia, sus horarios de trabajo y estudio, su organización, motivación y manejo del tiempo. Actividades como ejercicio, yoga, *mindfulness*, deportes de alto riesgo, redes sociales y redes de apoyo, sin olvidar la historia de sus éxitos y

de su capacidad para contender con las situaciones difíciles. Es fundamental conocer el nivel de resiliencia o de desgaste que presenta un individuo adulto que es muy probable que lleve ya muchos años con tratamiento psicofarmacológico y psicoterapéutico de diversos tipos desde la infancia. A veces llegan a la consulta pacientes adultos que nunca han sido diagnosticados pero que arrastran síntomas que han ido empeorando a lo largo de los años dando como resultado una mala calidad de vida.

Sí, no hay duda, evaluar y tratar a un paciente adulto con TDAH es un trabajo complejo, pero también muy gratificante.

Los tratamientos que se han considerado efectivos son la psicoeducación, la farmacoterapia, la terapia cognitivo conductual, el *coaching* y en algunos casos, la terapia de pareja o familiar.

Psicoeducación

Todo paciente con TDAH debe tener información con respecto a su trastorno. Tratándose de un adulto, esto se vuelve prioritario. El paciente debe saber todo lo relacionado con su padecimiento, con la finalidad de que este conocimiento le permita comprenderse mejor y tener expectativas reales sobre lo que es capaz de hacer, además de mejorar su adherencia terapéutica, monitorearse a través de la auto observación de sus síntomas, evitar victimizarse y llevar una vida normal.⁴

En muchas ocasiones, debemos de orientar también a los padres del paciente, ya que se encuentran perplejos y enojados de que el joven adulto con TDAH no sea capaz de cumplir con las expectativas familiares, laborales y sociales que se esperan de él. Puede darse el caso de que los padres hayan tenido que “rescatar” al hijo(a) de situaciones ocasionadas por los síntomas de inatención o de impulsividad, con el subsecuente estrés familiar y desgaste económico secundario a accidentes automovilísticos, faltas administrativas, despidos laborales, cambios frecuentes de trabajo, cambios frecuentes de pareja, hijos no planeados, etcétera. Podemos estar frente a familias que llegan desgastadas, pero también esperanzadas de que el adulto por fin “se comporte como adulto” con el tratamiento que se va a prescribir.

Hay que poner orden en los pasos a seguir y trabajar sobre expectativas reales con el paciente y la familia.

También se debe orientar a la pareja del paciente, quien puede estar desconcertada y también desgastada. La pareja de un adulto con TDAH debe estar enterada del tratamiento a seguir y aclararle todo lo relacionado con el estigma que rodea a los psicofármacos para contar con su apoyo y evitar el sabotaje al tratamiento.

La orientación a los familiares y la psicoeducación es fundamental y da estructura a las intervenciones terapéuticas.

Intervención psicofarmacológica

Existe un mayor número de investigaciones de psicofármacos utilizados en TDAH de niños y adolescentes y muy pocas en adultos con el mismo trastorno, debido a que durante décadas se dio por hecho que el trastorno desaparecía en la vida adulta. Esta actitud de los especialistas en salud mental debe quedar en el pasado. Necesitamos jóvenes sanos en todos los aspectos, conscientes de su problemática y de la manera de enfrentarla. Necesitamos de una juventud sana y resiliente. Se necesita un mayor número de investigaciones psicofarmacológicas en adultos con TDAH.

En general, los medicamentos más utilizados en adultos son los de tipo estimulante, tales como el metilfenidato y la lisdexanfetamina.⁴

De acuerdo con las guías clínicas del *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, el tratamiento debe ser prescrito por un profesional de la salud con experiencia en el diagnóstico y manejo del TDAH. La monoterapia debe privilegiarse. El medicamento de primera línea para el TDAH del adulto es el metilfenidato, con dosis de 1mg/kg/día. Sin embargo, hay que tomar en cuenta que hay personas que requerirán dosis menores, por lo que la evaluación clínica y el realizar un interrogatorio detallado al paciente en relación con la mejoría de sus síntomas es fundamental. Hay que tomar en cuenta la mejoría y los efectos secundarios que el paciente ha tenido con el uso del metilfenidato en años previos. Se titula la dosis y se lleva registro de la frecuencia cardíaca, así como de síntomas tales como cefalea, hiporexia e incluso pérdida de peso. La

dosis indicada es aquella que permite que los síntomas disminuyan hasta en 100% con el mínimo o nulos efectos secundarios. Se debe tener presente la duración del efecto farmacológico y los horarios de estudio y de trabajo del paciente con el fin de que el efecto farmacológico proporcione una adecuada funcionalidad durante un mayor número de horas. Es cada vez más frecuente que los jóvenes tengan horarios escolares en la tarde e incluso laborales en la noche, por ejemplo: meseros, seguridad cibernética, médicos residentes, etcétera. Sería totalmente inútil y poco práctico prescribir el medicamento en la mañana a un joven que duerme de día y trabaja de noche. También hay que entender las largas jornadas de estudio en las escuelas, con horarios que inician a las 7:00 h y terminan a las 20:00 o 22:00 h. Debo decir que esta ha sido la realidad en México para nuestros jóvenes y no tan jóvenes adultos en los últimos años y si a esto le agregamos las horas de traslado de la casa a la escuela o trabajo, el reto a las funciones cerebrales superiores es muy grande.

También es un gran reto para el médico psiquiatra prescribir un tratamiento adecuado bajo estas circunstancias. Los tiempos han cambiado y nosotros, los especialistas en salud mental, debemos estar listos para adecuarnos a estos cambios junto con nuestros pacientes. Es importante saber si tenemos en nuestra región o país, metilfenidato de acción corta o de acción prolongada. El metilfenidato de acción corta inicia su efecto media hora después de la ingesta y se elimina del organismo en un tiempo aproximado de cuatro horas. En cuanto al metilfenidato de acción prolongada, las diferentes presentaciones proporcionan rangos de acción que van de las ocho a las diez horas aproximadamente (Ritalin LA, Concerta y Tradea LP). Una vez iniciado el tratamiento, se sugiere esperar un período de seis semanas para evaluar el resultado y si no hay mejoría, cambiar el esquema de tratamiento a lisdexanfetamina. En México se le conoce con el nombre de *Vyvanse*, con presentación en cápsulas de 30, 50 y 70 mg.

La lisdexanfetamina es un profármaco recomendado para su uso en adultos con TDAH, el cual se hidroliza dentro del eritrocito y es entonces cuando se convierte en fármaco activo. Aun cuando se recomienda su utilización en dosis altas, hay que evaluar la severidad

de los síntomas y la respuesta clínica con el inicio de 30 mg y titular la dosis. Se debe tener en cuenta que la duración del efecto llega a ser de hasta de 14 horas por lo que en los jóvenes con largas horas de estudio o trabajo puede ser una opción invaluable. En las mujeres adultas con TDAH, hay que advertirles que, si desean embarazarse, habrá necesidad de suspender el tratamiento. **Se debe evitar el uso de metilfenidato o de atomoxetina debido a que aumentan el riesgo de aborto.** El metilfenidato también se asocia con mayor riesgo de malformaciones cardíacas en el bebé, pero se puede usar sin problema durante la lactancia ya que en la leche materna solo se detectan cantidades mínimas y no se han reportado efectos de ningún tipo en los lactantes. En mujeres adultas con TDAH que desean embarazarse se sugiere el uso de lisdexanfetamina ya que en la literatura no se han reportado amenazas de aborto ni malformaciones en los bebés, sin embargo, hay que actuar con cautela, los futuros padres deben ser bien informados al respecto y acompañarlos en la toma de sus decisiones, así como durante todo el embarazo. De acuerdo con las guías clínicas NICE, 2018 y con el Consenso Europeo sobre TDAH, la atomoxetina se utiliza en adultos que no toleran los efectos secundarios de los estimulantes, recordar que tarda en actuar de una a dos semanas y es una buena opción en pacientes que cursan con ansiedad, la cual podría incrementarse con el uso de estimulantes. Se utiliza en dosis de 1 a 1.5 mg/kg/día. Es considerado un medicamento de segunda línea. Los pacientes que toman atomoxetina pueden cursar con disfunción sexual, particularmente disfunción eréctil, por lo que hay que preguntar específicamente a los adultos varones que siguen este tratamiento si presentan este tipo de problema.^{4,13}

También se debe tratar la o las comorbilidades que se presentan y dar el tratamiento para la patología dual que se presente.

Hay que tener presente que 10 a 20% de los pacientes no tienen una respuesta adecuada al tratamiento farmacológico, en otros la adherencia terapéutica no es buena o la presencia de efectos secundarios impide su uso, por lo que es importante pensar en otras opciones terapéuticas.

Intervenciones psicoterapéuticas

La psicoterapia debe centrarse en la autoregulación, en desarrollar el *locus de control* para la regulación de las emociones y del control de los impulsos, así como a enseñar a los pacientes desde temprana edad, a analizar y reflexionar las diversas situaciones que se presentan en la vida diaria para mejorar la flexibilidad cognitiva y la toma de decisiones. Ejercitar la corteza cerebral por encima de las áreas límbicas. Adquirir estrategias para centrarse en una cosa a la vez.

Desafortunadamente, muchos de los pacientes adultos con TDAH han pasado de una a otra terapia en el transcurso de su vida, a veces desde terapia de lenguaje, de aprendizaje y de psicomotricidad, con objetivos específicos, hasta todo tipo de terapias inespecíficas, sin objetivos claros y por supuesto, sin resultados evidentes a las que han dedicado tiempo, esfuerzo y recursos económicos.

Los abordajes psicoterapéuticos necesarios son aquellos que dan organización a la estructura psíquica, los que refuerzan las funciones cerebrales superiores, las funciones ejecutivas. El desarrollo de las neurociencias ha traído como consecuencia el desarrollo también de la neuropsicología, de las pruebas neuropsicológicas y de la evaluación de las funciones ejecutivas y si hemos llegado a este punto, es primordial habilitar las funciones que sabemos se encuentran en déficit. Enseñar a los pacientes a solucionar los problemas de la vida diaria en el aquí y el ahora, a detenerse a poner atención y reflexionar con el fin de analizar las diferentes alternativas para llegar a la solución de un problema parece natural para otros, pero no para la mente de un paciente con TDAH.

La terapia cognitivo conductual y el *coaching* continúan siendo de la mayor relevancia, aun cuando su efecto es limitado a largo plazo.

Desde los años 1980 se han empezado a aplicar lo que se conoce como terapias de tercera generación. Una de las terapias más mencionadas es el *mindfulness* o la *atención plena* y el porqué de su importancia se debe a que ejercita la mente del individuo a centrarse una y otra vez en sí mismo, lo cual a través de los años ha sido difícil y casi imposible de realizar para los pacientes

con TDAH. La *atención plena* ejercita la mente del individuo a pensar una y otra vez en una sola cosa, a centrarse en la atención, a percibir sus sensaciones corporales, su respiración, su cuerpo, su tono muscular, sus pensamientos y sus emociones. Si bien lo empezaron a utilizar las personas que solían practicar yoga, el profesor John Kabat Zinn, de la Universidad de Massachussets, en 1992, combinó estas enseñanzas ancestrales, las adaptó a la vida moderna y desarrolló un programa de Reducción de Estrés Basado en *Mindfulness* (*MBSR*), una herramienta terapéutica de gran ayuda en pacientes con trastornos de ansiedad y otros problemas creados por el estrés y la complejidad de la vida diaria. Lo que es innegable, es que sirve como un entrenamiento en la atención y para la atención, en el que se descubre que divagar es totalmente natural pero que se puede controlar a través de la práctica. “El *mindfulness* permite adquirir una autoregulación de la atención, mantenida en la experiencia inmediata, que permite así un mayor reconocimiento de los acontecimientos mentales en el momento presente y que adopta una orientación particular hacia la propia experiencia, caracterizada por la curiosidad, la apertura y la aceptación”.¹⁴ Si este tipo de entrenamiento mejora los *locus* de control cognitivo y emocional, entonces resulta ser bastante prometedor. El *mindfulness* no se creó con este fin, pero los estudios realizados demuestran que puede ser de gran ayuda y tiene la ventaja de que suele ser bien aceptado por los jóvenes del siglo XXI.

Conclusiones

Seguimos aprendiendo acerca del TDAH. La preocupación actual en salud mental es lograr que los médicos psiquiatras que atienden adultos aprendan a diagnosticar y tratar el TDAH, que tengan presente que no es un problema de la infancia que deben tratar los paidopsiquiatras y que el tratamiento no se reduce a prescribir un tratamiento psicofarmacológico adecuado, aún con la complejidad que esto conlleva, sino a tener una visión integral en el manejo de estos casos y a mantenerse actualizados en este campo. La meta final será siempre el mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

Puntos clave

1. El TDAH es un trastorno del neurodesarrollo con una alta heredabilidad, que se diagnostica habitualmente durante la infancia y adolescencia.
2. Hay algunas investigaciones que consideran que la continuidad del TDAH de la infancia a la vida adulta es de hasta 80%.
3. Los síntomas que los adultos con TDAH reportan con mayor frecuencia son: inquietud interna, dificultad para enfocarse en las pláticas, actividad mental incesante que impide poner atención, problemas en el control de los impulsos, cambiar la atención de un tema a otro, falta de regulación de las respuestas emocionales, dificultad para iniciar tareas, fallas en la resolución de problemas, trastornos del sueño y baja autoestima.
4. Los medicamentos más utilizados en adultos son los de tipo estimulante, tales como el metilfenidato y la lisdexanfetamina.

Referencias bibliográficas

1. APA (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th Edition ed), *American Psychiatric Publishing*, Arlington, VA
2. Pinzone V, De Rossia P, Trabucchia G, (2019) Temperament correlates in adult ADHD: A systematic review. *Journal of Affective Disorders* 252 Pp 394–403
3. Franke B, Michelinic G, Asherson P, (2018) Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. *European Neuropsychopharmacology* Volume 28, Issue 10, Pp 1059-1088
4. Kooij JJS, Bijlenga D, Salerno L, (2019) Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD *European Psychiatry* 56 Pp 14–34 <https://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.11.001>
5. Moffitt, T. E. Ph.D., Houts, R Ph.D., Asherson, P. M.D., (2015) Is Adult ADHD a Childhood-Onset Neurodevelopmental Disorder? Evidence from a Four-Decade Longitudinal Cohort Study *Am J Psychiatry* 172(10) Pp 967-977
6. Caye, Rocha TB, Anselmi L, Murray J, Menezes, (2016) Attention-deficit/hyperactivity disorder trajectories from childhood to young adulthood: evidence from a birth cohort supporting a late-onset syndrome. *JAMA Psychiatry*, 73 (7) Pp. 705-712
7. Agnew-Blais JC, Polanczyk GV, Danese A, (2016) Evaluation of the persistence, remission, and emergence of attention-deficit/hyperactivity disorder in young adulthood. *JAMA Psychiatry*, 73 (7) Pp 713-720
8. Sun S,MD; Kuja-Halkola R,PhD; Faraone SV, PhD; (2019) Association of Psychiatric Comorbidity With the Risk of Premature Death Among Children and Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(11):1141-1149 <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.1944>
9. Caye A, Spadini AV, Karam RG, (2016) Predictors of persistence of ADHD into adulthood: a systematic review of the literature and metaanalysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 25 Pp:1151–1159 <https://doi.org/10.1007/s00787-016-0831-8>.
10. Caye A, Swanson J, Thapar A, Sibley M, (2016)

- Life Span Studies of ADHD-Conceptual Challenges and Predictors of Persistence and Outcome *Curr Psychiatry Rep* 18(12) Pp 1-10 <https://doi.org/10.1007/s11920-016-0750-x>.
11. Roy A, MBBS, PhD, Hechtman L, MD, Arnold LE, MD, (2017) Childhood Predictors of Adult Functional Outcomes in the Multimodal Treatment Study of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (MTA) *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 56(8) Pp 687–695
 12. Sedgwick JA, Merwood A, Asherson P. (2019) The positive aspects of attention deficit hyperactivity disorder: a qualitative investigation of successful adults with ADHD. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders* 11 Pp 241-253 <https://doi.org/10.1007/s12402-018-0277-6>
 13. National Institute for Health and Clinical Excellence. (2018) Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Management. NICE NG87
 14. Mariño F V, Sanz C P (2017) Efectividad del Mindfulness en personas con TDAH: estudio de revisión. *ReiDocrea*: 2254-5883 ISSN 6(21) Pp 260-273

Trastorno bipolar en el adulto: nueva conceptualización en el siglo XXI

Hugo Gómez Rueda

Introducción: panorama epidemiológico

De acuerdo con las cifras más actuales de la Organización Mundial de la Salud, el trastorno bipolar en el adulto, se registraron 4,525,200 nuevos casos en el año 2017, con un intervalo entre 3,944,700 y 5,237,500 nuevas personas afectadas. Por otra parte, la prevalencia a nivel mundial, en el año 2017, se estimó de 45,549,000 con un intervalo entre 39,864,500 y 52,852,800 de personas. Estas cifras, representaron un incremento de 15.2% (14.0 a 16.6%) en comparación con el año 2007 (James et al., 2018) Injuries, and Risk Factors Study 2017 (GBD 2017).

En México, el trastorno bipolar en el adulto, no es reportado al Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) ni a la Secretaría de Salud, como el caso de la depresión, la bulimia y la anorexia. Sin embargo, en febrero del año 2018, la Secretaría de Salud, en un comunicado de prensa por el doctor José Ibarreche Beltrán, jefe de la consulta externa del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, mencionó que el trastorno bipolar del adulto, representó 15% de las 34 mil 300 consultas que se brindaron ese año (Secretaría de Salud, 2018). También, reportó que se ubica en cuarto lugar como enfermedad mental más prevalente, y se estima que en México, su prevalencia es entre 1 y 3% (Secretaría de Salud, 2018).

Estas cifras mundiales y de México, resaltan la alta prevalencia del trastorno Bipolar en el adulto, y por lo tanto su importancia en psiquiatría en Latinoamérica.

Diagnóstico: perspectiva categorial

Actualmente, el diagnóstico del trastorno bipolar en el adulto, se basa mayormente en la quinta versión del *Manual Estadístico y Diagnóstico de Enfermedades Mentales* (DSM-5, por sus siglas en inglés) (Asociación Psiquiátrica Americana, 2013). El trastorno bipolar y enfermedades relacionadas, se conforman por: manía, depresión mayor o hipomanía (APA, 2013). La siguiente sección, pretende hacer una breve revisión del diagnóstico, para proporcionar un mejor entendimiento de las nuevas modalidades tratamiento. También, se incluyen los especificadores, usando la última guía de diagnóstico, el DSM-5.

El episodio de manía, es el período de al menos una semana o más días, donde casi todo el día y casi todos los días de la semana, el paciente muestra un ánimo anormalmente elevado, expansivo o irritable. Durante este período, el paciente debe presentar, al menos tres de los siguientes síntomas: 1) autoestima elevada, o sentimiento de grandeza, 2) disminución en la necesidad de dormir, 3) más hablador de lo habitual

o presión en mantener la conversación, 4) fuga de ideas, 5) fácilmente distraído, 6) aumento en una actividad dirigida y 7) participación excesiva en actividades con consecuencias serias o dolorosas (APA, 2013).

El episodio hipomaniaco, se caracteriza por los mismos síntomas. Sin embargo, los síntomas tienen una duración de hasta cuatro días. Además, los pacientes no tienen un impedimento social o en el trabajo, que es tan marcado como en el episodio de manía (APA, 2013).

Finalmente, el trastorno bipolar también abarca episodios de depresión mayor. El paciente debe presentar: sentirse deprimido o pérdida de interés, en un período de al menos dos semanas, además cinco o más de los siguientes síntomas: 1) ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, 2) pérdida de interés, 3) pérdida o ganancia de 5% del peso, 4) insomnio o hipersomnia, 5) agitación o retraso psicomotor, 6) fatiga o anergia, 7) sentimientos de culpa o inutilidad, 8) disminución en la concentración y 9) pensamientos recurrentes de muerte (APA, 2013).

Especificadores en el trastorno bipolar (APA, 2013)

1. Con ansiedad: el paciente se siente tenso, inquieto, incapaz de concentrarse, miedo que algo terrible va a pasar y miedo a perder el control.
2. Episodio mixto: el paciente cumple con criterios de manía o hipomanía, además de al menos tres síntomas de depresión mayor.
3. Con rápido ciclo: al menos cuatro episodios de manía, hipomanía o depresión mayor, en los últimos 12 meses.
4. Con síntomas de melancolía: un síntoma de los siguientes: pérdida de placer en todas o casi todas las actividades o pérdida de reactividad a estímulos usualmente placenteros. Acompañado de tres o más síntomas de depresión profunda, depresión mayormente en la mañana, despertarse más temprano que de costumbre, agitación o retraso psicomotor, anorexia, pérdida de peso y culpa excesiva o inapropiada.

5. Con síntomas atípicos: estado de ánimo reactivo, acompañado de dos o más síntomas: incremento en el apetito y peso, hipersomnia, pesadez en los brazos o piernas y patrón prolongado de sensibilidad por rechazo interpersonal.
6. Con síntomas psicóticos: el paciente presenta delirios o alucinaciones. Estos síntomas pueden ser congruentes o incongruentes, con el estado de ánimo. En los episodios congruentes, el contenido de manía concuerda con los delirios y las alucinaciones, mientras que en los incongruentes no.
7. Con catatonía: aplica en un episodio de depresión o manía, donde el paciente presenta síntomas compatibles con catatonía.
8. Con inicio en el periparto: cuando el episodio comienza, durante o cuatro semanas después que termina el embarazo.
9. Con patrón estacional: aplica a los síntomas depresivos, cuando concuerdan con los cambios en la estación del año. Generalmente, la depresión aparece en otoño e invierno.

Severidad en el trastorno bipolar (APA, 2013)

1. Leve: la intensidad de los síntomas causan estrés en el paciente, pero es manejable y el impedimento social y ocupacional es menor.
2. Moderado: la severidad de los síntomas es entre leve y severo.
3. Severo: la intensidad de los síntomas causan un estrés mayúsculo en el paciente e interfieren de manera significativa en la vida social y ocupacional del paciente.

Grado de remisión en el trastorno bipolar (APA, 2013)

1. Remisión parcial: desde el momento previo en que el episodio maniaco, hipomaniaco o depre-

sivo, deja de cumplir con todos los criterios establecidos en el DSM-5, en un período de tiempo menor de dos meses.

2. **Remisión completa:** después de un período de dos meses, donde el paciente no presenta signos o síntomas significativos.

Diagnósticos diferenciales del trastorno afectivo bipolar

Trastorno bipolar tipo I

Es caracterizado por al menos un episodio de manía, en el curso actual o en la historia psiquiátrica del paciente. El episodio de manía está alternado por depresión mayor (APA, 2013).

Trastorno bipolar tipo II

En esta enfermedad, el paciente presenta al menos un estado hipomaniaco en el curso natural de la enfermedad, alternado con episodios de depresión mayor (APA, 2013).

Ciclotimia

Esta enfermedad se caracteriza por episodios de depresión menor, alternados con hipomanía, en un período consecutivo de dos años en los adultos (APA, 2013).

Tratamiento del trastorno bipolar en el adulto

Es importante señalar que un episodio de manía en la vida del paciente, indicará trastorno bipolar, lo cual impactará el pronóstico y el tratamiento. Por lo tanto, es transcendental incluir un tamizaje de manía, en el primer encuentro de un paciente con depresión, para evitar un episodio de manía en un paciente con depresión bipolar tratado con antidepresivos.

Guía en el tratamiento de manía aguda y episodios mixtos

Las siguientes guías son del *International College of Neuro-Psychopharmacology Treatment, Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017)* (Fountoulakis et al., 2017). La guía, está dividida en pasos, cada paso tiene diferentes recomendaciones, que pueden aplicar al paciente o no; si el paso no aplica, debido a que ya se intentó esa terapia o no se tiene a disposición, se puede pasar al siguiente paso.

Paso 1. Descontinuar antidepresivos. Tomar en cuenta episodios psicóticos previos. Comenzar con aripiprazol, quetiapina, cariprazina, paliperidona, risperidona, valproato, o asenapina, como monoterapia. Considerar la terapia de ritmos interpersonales y sociales con el régimen de medicamentos, pero nunca usar como monoterapia.

Paso 2. Considere emplear olanzapina, litio, carbamazepina o haloperidol como monoterapia. Combinar litio o valproato con aripiprazol, haloperidol, olanzapina, quetiapina o risperidona. Combinar litio con alopurinol u oxcarbazepina. Combinar valproato con un antipsicótico de primera generación. Combinar un estabilizador del estado de ánimo con medroxiprogesterona. Combinar valproato con celecoxib.

Paso 3. Considere terapia electro-convulsiva junto con el tratamiento farmacológico. Oxcarbazepina como monoterapia.

Paso 4. Considere monoterapia con clorpromazina, pimozida, tamoxifeno o ziprasidona. Combinación de litio o valproato con tamoxifeno. Combinación de risperidona con litio. Combinación de olanzapina/fluoxetina o monoterapia con ziprasidona en episodios mixtos.

Paso 5. Considere varias combinaciones de medicamentos, de acuerdo con conocimiento basado en anécdotas o experiencia personal. Terapia electro-convulsiva, si no se ha usado anteriormente.

Las siguientes terapias no están recomendadas: monoterapia con eslicarbazepina, gabapentina, lamotrigina, licarbazepina, estimulación magnética transcraneal, topiramato, verapamil. Las combinaciones de litio o valproato con paliperidona, ziprasidona, gabapentina,

topiramato. Tampoco, la combinación de alopurinol con un estabilizador del estado de ánimo (diferente que litio) o un antipsicótico de primera generación.

Tratamiento de la depresión aguda en el trastorno bipolar

En su análisis de la literatura existente, en el tratamiento de depresión en el trastorno bipolar (Gitlin, 2018) presenta las siguientes conclusiones:

1. No se ha probado eficacia de los antidepresivos en la depresión bipolar.
2. Cuando se añaden estabilizadores del estado de ánimo, los antidepresivos no están asociados con un incremento en generar un estado de manía.
3. La evidencia ha sido inconsistente en demostrar una aceleración en los ciclos de trastorno bipolar, en pacientes que están en tratamiento con antidepresivos modernos, especialmente si están en cotratamiento con estabilizadores del estado del ánimo.
4. El trastorno bipolar tipo II, puede ser tratado de manera segura con antidepresivos. Al menos durante un período corto.
5. Un subgrupo de pacientes con trastorno bipolar I y II, necesitarán un régimen de tratamiento con estabilizadores del ánimo y antidepresivos, y no mostrarán inestabilidad en su estado de ánimo en este régimen.

La guía propuesta por *CINP-BD-2017* en el tratamiento de depresión en el paciente con trastorno bipolar, recomienda los siguientes pasos:

Paso 1. Considere comenzar con quetiapina, lurasidona o la combinación de olanzapina y fluoxetina. Considere añadir terapia cognitivo conductual, pero nunca como monoterapia.

Paso 2. Considere monoterapia con valproato o litio. Combinación de un estabilizador del estado de ánimo con lurasidona, modafinil o pramipexol. Combinación de litio con pioglitazona. Combinación de carbamazepina

con la hierba “*Free and Easy Wanderer Plus*”. Añadir escitalopram o fluoxetina a la terapia actual. Para el tratamiento de la ansiedad, añadir paroxetina, quetiapina, valproato o lurasidona, y considerar intervenciones de atención plena *mindfulness*.

Paso 3. Considere aripiprazol, imipramina o fenelzina como monoterapia. Litio más oxcarbazepina o L-sulpirida.

Paso 4. Considere olanzapina, lamotrigina, tancipromina, o carbamazepina como monoterapia. Venlafaxina preferiblemente en combinación con un agente antimanía. Armodafinil o ketamina con un estabilizador del estado del ánimo. Litio más fluoxetina o lamotrigina.

Paso 5. Considere terapia electro-convulsiva. Varias combinaciones de medicamentos de acuerdo con conocimiento basado en anécdotas o experiencia personal.

Las siguientes terapias, no están recomendadas en el tratamiento de la depresión aguda del paciente con trastorno bipolar: la monoterapia con donepezil, paroxetina (excepto para ansiedad coexistente), ziprasidona, gabapentina, litio y estimulación magnética transcraneal. Tampoco, la combinación de cualquier estabilizador del estado de ánimo con agomelatina, paroxetina, ziprasidona, bupropion, celecoxib, levetiracetam, lisdexamfetamina o risperidona. Memantina más lamotrigina y litio más aripiprazol, donepezil o imipramina no es recomendado. No se recomienda tampoco, risperidona o ziprasidona en el tratamiento para ansiedad concomitante.

Guía de tratamiento en la fase mantenimiento en el trastorno bipolar

La guía *CINP-BD-2017*, respecto al tratamiento en fase de mantenimiento, incluye los siguientes pasos:

Paso 1. Considere comenzar con litio, aripiprazol, olanzapina, paliperidona, quetiapina o risperidona (incluyendo inyectables de acción prolongada) como monoterapia. Considere añadir terapia cognitivo conductual o psicoeducación, pero nunca como monoterapia. Tome en cuenta la polaridad (si hay alguna presente).

Paso 2. Considere añadir fluoxetina o litio al medicamento del paso 1. Considere litio más carbamazepina. Quetiapina más litio o valproato. Olanzapina o aripiprazol más un estabilizador del estado de ánimo.

Paso 3. Considere añadir un inyectable de acción prolongada, valproato, carbamazepina, lamotrigina, o N-acetilcisteína al paso 2 de tratamiento.

Paso 4. Tome en consideración la polaridad predominante y añada un agente que tenga una eficacia probada en la fase aguda actual, no importa si el agente no tiene eficacia probada en el mantenimiento. Considere añadir venlafaxina o haloperidol.

Paso 5. Considere cualquier combinación de los pasos 1 a 4 que no se hayan intentado. Considere terapia electro-convulsiva. Varias combinaciones de medicamentos de acuerdo con conocimiento basado en anécdotas, o experiencia personal del terapeuta.

Las siguientes terapias no están recomendadas: añadir memantina o perfenazina a un estabilizador del estado de ánimo, aripiprazol más lamotrigina o valproato, lamotrigina más valproato, litio más lamotrigina, imipramina u oxcarbazepina.

Duración del tratamiento de mantenimiento

Actualmente, no existen datos concernientes a la duración del tratamiento. De los casos analizados en la guía del *The International College of Neuro-psychopharmacology*, 70% del curso de los casos se asemejan a una recurrencia, mientras que 25% a casos crónicos sin remisiones. Sólo 5% de los casos correspondieron a un episodio de manía.

Cronoterapia en el tratamiento del trastorno bipolar del adulto

Las guías actuales del manejo del trastorno afectivo bipolar en el adulto, están limitadas por eficacia subóptima, intolerancia a los medicamentos, lento efecto, cambios en el estado de ánimo iatrogénicos y aceptación del paciente. Los campos de cronobiología y cronoterapia,

pueden ser una alternativa a estas limitaciones (Gottlieb et al., 2019).

La ciencia básica de la cronobiología, es el estudio de los ritmos y sistemas biológicos (ciclos circadianos) y sus efectos en la salud y en la enfermedad del ser humano. Ésto permite anticipar y coordinar la fisiología interna, conocer el comportamiento en relación con otros organismos, en un tiempo de 24 horas geofísicas y en un ciclo de luz y oscuridad. En su forma más básica, la cronobiología, consiste en un estímulo al reloj maestro, ubicado en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo anterior y los ritmos de salida fisiológicos y conductuales del individuo (Gottlieb et al., 2019).

El origen y desarrollo de tratamientos para enfermedades del estado de ánimo, que actúan en el reloj biológico, conocido como cronoterapia afectiva, están basados en neurociencias genética, serendipia, observación clínica, estudio de casos y ensayos clínicos (Gottlieb et al., 2019).

Las ramas de cronoterapia, desarrolladas en los últimos 50 años son: terapia de luz brillante, privación de sueño y vigilia, terapia de oscuridad, agonistas de melatonina e intervenciones conductuales, que incluyen terapia de ritmo social e interpersonal y terapia cognitivo conductual para el insomnio, adaptada a los trastornos bipolares (Gottlieb et al., 2019).

En su publicación en el año 2019, la *International Society of Bipolar Disorders (ISBD)*, proporcionó una serie de recomendaciones de cronoterapia, las cuales están basadas en la revisión de literatura, donde se demostró eficacia, riesgos mínimos y un perfil de tolerancia positivo (Gottlieb et al., 2019).

La terapia de luz brillante, es recomendada solamente en el episodio agudo de depresión, así como también, la terapia de privación de sueño y vigilia, pero no como profilaxis o mantenimiento. La terapia de oscuridad, es efectiva sólo en el tratamiento de la fase aguda manía, pero no como profilaxis o mantenimiento. La terapia de ritmo social e interpersonal, es recomendada en la fase aguda de depresión bipolar, así como también, como mantenimiento y profilaxis de manía y depresión bipolar. La terapia cognitivo conductual para el insomnio, adaptada a los trastornos bipolares, fue únicamente

recomendada para mantenimiento y profilaxis de manía. Finalmente, los agonistas de melatonina no fueron recomendados para ninguno de los casos mencionados (Gottlieb et al., 2019).

Poblaciones especiales

Trastorno bipolar en el paciente pediátrico

La información acerca del trastorno afectivo bipolar en el paciente pediátrico, fuera de los Estados Unidos de América (EUA) es muy limitada (Goldstein et al., 2017). Sin embargo, existen 17 estudios, siete en EUA, con 31,443 jóvenes, entre 7 y 21 años de edad, de los cuales 576 cumplen con criterios del espectro de trastorno bipolar (Goldstein et al., 2017). Lo cual representa, una prevalencia de 2.06% (intervalo de confianza de 95% entre 1.44 y 2.95%) (Goldstein et al., 2017).

Diagnosticar trastorno bipolar en pacientes pediátricos, requiere un cambio en el estado de ánimo que no son característicos del individuo. Además, dichos cambios deben ser más extremos de lo considerado como apropiado en el desarrollo normal. Los cambios deben ser persistentes, durante el tiempo suficiente para satisfacer el criterio de duración y por lo tanto causar un impacto en el funcionamiento (Goldstein et al., 2017).

Cuando existen enfermedades coexistentes, como el trastorno con déficit de atención e hiperactividad (TDAH), el cual empeora episodicamente y con síntomas compatibles con manía (p.ej. disminución en la necesidad de dormir), el diagnóstico de trastorno bipolar debe ser considerado (Goldstein et al., 2017).

A pesar del nuevo y controversial diagnóstico, en el DSM-5 de *trastorno de disregulación disruptivo del estado de ánimo* (TDDEA), no puede ser diagnosticado formalmente si el paciente tiene trastorno bipolar. El fenotipo de TDDEA, comúnmente se yuxtapone con todos los subtipos de trastornos bipolar, así como también, con otras condiciones como el trastorno oposicional desafiante (TOD). Por lo que, el clínico debe evaluar la posibilidad de la presencia de trastorno afectivo bipolar, incluso si TDDEA fue diagnosticado y viceversa. La

confianza en el diagnóstico de TDDEA en las pruebas de campo del DSM-5 fue baja, lo que sugiere que es un reto identificar esta enfermedad con precisión clínica (Goldstein et al., 2017).

Actualmente, existen dos opiniones controversiales en el diagnóstico de trastorno bipolar en el paciente pediátrico: 1) es crónico y no episódico y 2) no existe evidencia de continuidad diagnóstica en la vida adulta. Empero, la evidencia señala que, cuando se define en función de la presencia episódica, se continua mostrando evidencia de la enfermedad prospectivamente. Se ha demostrado que las comorbilidades dependen altamente de la edad. También, las comorbilidades en la adolescencia tardía son similares a las de la edad adulta. Finalmente, la superposición de síntomas de manía y TDAH, no deberían ser simplemente tomados como doble (Goldstein et al., 2017).

En cuanto al tratamiento del trastorno bipolar en el paciente pediátrico, se ha demostrado que los antipsicóticos de segunda generación son efectivos. Sin embargo, los pacientes pediátricos son “extra sensibles” a los efectos adversos metabólicos. También, los estabilizadores del estado de ánimo, son menos eficaces que en los adultos, y los estimulantes en el tratamiento de la comorbilidad TDAH, en el contexto de estabilizador del estado de ánimo, son usualmente eficaces y seguros. Finalmente, las intervenciones nutricionales adjuntas han demostrado ser prometedoras (Goldstein et al., 2017).

Tratamiento del trastorno bipolar en el embarazo y lactancia

Los riesgos de teratogenicidad y los beneficios del tratamiento psiquiátrico, necesitan ser discutidos con la paciente y su pareja lo más pronto posible. Como principio, la terapia de mantenimiento, debe pausarse durante el embarazo, en especial en el primer trimestre si es posible. Esto no es siempre una opción, mucho menos en las mujeres con alto riesgo de recurrencia. Actualmente, no existen datos controlados que comparen cual tratamiento es más efectivo o seguro, especialmente en las primeras fases del embarazo, por lo tanto, las guías

generales tienen lugar. De ser posible, la psicofarmacología debe ser evitada en el primer trimestre y también, debe tenerse en cuenta, que la terapia electro-convulsiva, siempre es una opción para pacientes severamente enfermas (Fountoulakis et al., 2017).

Si se decide continuar con algún régimen de medicamentos, considere que algunas pacientes pueden requerir dosis de medicamentos más altas, debido a los cambios fisiológicos del embarazo. También, se aconseja disminuir los medicamentos pocas semanas antes del parto (Fountoulakis et al., 2017). Los medicamentos con efectos teratogénicos conocidos son: litio, valproato, carbamazepina y lamotrigina, esta última en dosis mayores de 200 mg al día. El valproato y la carbamazepina, deben ser evitados en todos los casos; continuar con litio, puede ser justificado en pacientes selectas, con el consentimiento informado, ya que en el pasado, las malformaciones cardíacas fueron sobre estimadas (Fountoulakis et al., 2017). Los antipsicóticos atípicos y la lamotrigina en dosis menores de 200 mg al día son opciones razonables, a pesar que los datos actuales de seguridad en el embarazo son limitados. La terapia electro-convulsiva siempre es una opción, debido a que es relativamente segura y con ningún efecto teratogénico (Fountoulakis et al., 2017).

Después del parto lo más razonable es reiniciar el tratamiento de mantenimiento de inmediato, por la alta recurrencia en el posparto. Además, se debe evitar amamantar debido a que casi todos los psicofármacos son excretados en la leche materna. Algunas pacientes deciden amamantar, pero esto debe ser hecho solo después de una discusión cuidadosa sobre los riesgos y beneficios, y el infante debe ser cercanamente monitoreado. En este caso, es mejor usar medicamentos con vida media corta y tomarlos después de amamantar para minimizar la exposición del infante. Desafortunadamente, la literatura del tratamiento en el período posparto es limitada y por lo tanto, la guía general debe ser usada. Los medicamentos divalproato y carbamazepina son considerados compatibles con la alimentación del infante con leche materna, en comparación con litio (Fountoulakis et al., 2017).

Agitación en el paciente con trastorno afectivo bipolar

La agitación, se presenta más frecuentemente en los períodos de manía aguda o episodios maníacos mixtos, pero es inusual en los períodos de depresión, especialmente en los estados depresivos mixtos. La presencia de agitación, representa una barrera a la terapia, previene el establecimiento de una alianza terapéutica, y es un riesgo para la salud y la vida del paciente y de los que lo rodean (Fountoulakis et al., 2017).

Es importante proveer un ambiente relajante y reducido de estímulos, así como también, intentar generar una buena relación con el paciente. En caso que esto falle, puede que sea necesario tratamiento involuntario, siempre cumpliendo con las leyes locales. Las intervenciones farmacológicas basadas en la evidencia recomiendan (Fountoulakis et al., 2017):

1. Haloperidol intramuscular (5 a 10 mg; a los 0, 30 y 60 minutos).
2. Olanzapina intramuscular (10 mg, primeras dos dosis; 5 mg, tercera dosis).
3. Loxapina inhalada (5 o 10 mg, una dosis en 24 horas).

Combinación del antipsicótico con:

1. Clonazepam inyectado (1 a 2 mg; a los 0, 30 y 60 minutos).
2. Lorazepam inyectado (2 mg, primeras dos dosis; 1 mg, tercera dosis).

En caso que el paciente acepte medicamentos orales y el médico desea evitar medicamentos inyectados, un antipsicótico en monoterapia o en combinación con una benzodiazepina puede ser la opción. El valproato también es una opción viable, la dosis oral de inicio (dosis de carga) es de 20 a 30 mg/kg/día (Fountoulakis et al., 2017).

Las combinaciones de medicamentos inyectables y orales pueden también ser una opción, dependiendo de la disponibilidad. Las benzodiazepinas no deberían

ser usadas como monoterapia fuera del cuarto de emergencias, en el marco de pacientes con trastorno afectivo bipolar (Fountoulakis et al., 2017).

Trastorno bipolar resistente al tratamiento

Las siguientes sugerencias del tratamiento del trastorno afectivo bipolar resistente a tratamiento, están basadas en *The CINP Guidelines on the Definition and Evidence-Based Interventions for Treatment-Resistant Bipolar Disorder* (Fountoulakis et al., 2020).

En dichas guías, se define a la manía aguda resistente a tratamiento como una reducción no significativa en la escala *Young Mania Rating Scale* (YMRS) o *Mania Rating Scale* (MRS) o un incremento significativo en las escalas *Mondgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) o *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS), o puntuaciones que excedan seis en las escalas MADRS y HDRS, durante una duración de 8 a 10 semanas (Fountoulakis et al., 2020).

Depresión bipolar resistente a tratamiento, se define como una reducción no significativa en las puntuaciones de MADRS o HDRS, un incremento significativo en las puntuaciones de las escalas de YMRS o MRS o una puntuación mayor a cinco en las escalas YMRS y MRS en un período de 10 a 12 semanas (Fountoulakis et al., 2020).

Finalmente, la resistencia en la etapa de mantenimiento del trastorno bipolar, se define como una ausencia de cambios en la frecuencia de los episodios, puntuaciones de MADRS y HDRS mayores a seis, o puntuaciones de YMRS y MRS mayores a siete entre episodios (Fountoulakis et al., 2020).

Algoritmo en el tratamiento de manía aguda resistente

Paso 1. Considere comenzar con aripiprazol, asenapina, quetiapina o valnoctamida.

Paso 2. Considere usar haloperidol u olanzapina.

Paso 3. Considere usar fenitoína.

Paso 4. Considere usar alopurinol, carbamazepina, clozapina, terapia electro-convulsiva, ácido fólico, levetiracetam, L-tiroxina, oxcarbazepina o pregabalina.

No recomendados. Donepezilo, gabapentina, lamotrigina, lovastatina, nifedipino, paliperidona, ramelteon, risperidona, topiramato, verapamilo y ziprasidona.

Algoritmo en el tratamiento de depresión bipolar resistente

Paso 1. Considere comenzar con litio más lamotrigina, terapia electro-convulsiva, terapia con luz, modafinilo, pramipexol o terapia magnética tras craneal.

Paso 2. Considere usar pioglitazona.

Paso 3. Considere usar amitriptilina, bupropion, clozapina, diltiazem, gabapentina, L-sulpirida, N-acetil cisteína, ketamina, L-tiroxina, lurasidona, ácidos grasos omega-3, oxcarbazepina, paroxetina, pramipexol, privación de sueño, tranilcipromina y venlafaxina.

No recomendados. Agomelatina, aripiprazol, celecoxib, estimulación cerebral profunda, galantamina, imipramina, inositol, levetiracetam, lisdexanfetamina, memantina, pregnenolona, S-adenosil-L-metionina, topiramato y ziprasidona.

Algoritmo de tratamiento del trastorno bipolar resistente en fase de mantenimiento

Paso 1. Considere comenzar con risperidona en inyectable de acción prolongada.

Paso 2. Considere continuar con aripiprazol y ziprasidona.

Paso 3. Considere continuar con gabapentina o fenitoína.

Paso 4. Considere usar colina, cromo, clozapina, terapia electro-convulsiva, levetiracetam, litio más lamotrigina o valproato, L-tiroxina, magnesio, ácidos grasos n3, nimo-dipino, olanzapina, primidona, ramelteon o triptófano.

No recomendados: aripiprazol más lamotrigina, memantina, N-acetil cisteína, pramipexole o verapamil.

Referencias bibliográficas

1. American Psychiatric Association. (2013). Bipolar and Related Disorder. In *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th Editio, pp. 123–154).
2. Fountoulakis, K. N., Grunze, H., Vieta, E., Young, A., Yatham, L., Blier, P., Kasper, S., & Moeller, H. J. (2017). The international college of neuropsychopharmacology (CINP) treatment guidelines for bipolar disorder in adults (CINP-BD-2017), Part 3: The clinical guidelines. In *International Journal of Neuropsychopharmacology* (Vol. 20, Issue 2, pp. 180–195). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw109>
3. Fountoulakis, K. N., Yatham, L. N., Grunze, H., Vieta, E., Young, A. H., Blier, P., Tohen, M., Kasper, S., & Moeller, H. J. (2020). The CINP Guidelines on the Definition and Evidence-Based Interventions for Treatment-Resistant Bipolar Disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 23(4), 230–256. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz064>
4. Gitlin, M. J. (2018). Antidepressants in bipolar depression: an enduring controversy. In *International Journal of Bipolar Disorders* (Vol. 6, Issue 1, p. 25). SpringerOpen. <https://doi.org/10.1186/s40345-018-0133-9>
5. Goldstein, B. I., Birmaher, B., Carlson, G. A., DelBello, M. P., Findling, R. L., Fristad, M., Kowatch, R. A., Miklowitz, D. J., Nery, F. G., Perez-Algorta, G., Van Meter, A., Zeni, C. P., Correll, C. U., Kim, H. W., Wozniak, J., Chang, K. D., Hillegers, M., & Youngstrom, E. A. (2017). The International Society for Bipolar Disorders Task Force report on pediatric bipolar disorder: Knowledge to date and directions for future research. *Bipolar Disorders*, 19(7), 524–543. <https://doi.org/10.1111/bdi.12556>
6. Gottlieb, J. F., Benedetti, F., Geoffroy, P. A., Henriksen, T. E. G., Lam, R. W., Murray, G., Phelps, J., Sit, D., Swartz, H. A., Crowe, M., Etain, B., Frank, E., Goel, N., Haarman, B. C. M., Inder, M., Kallestad, H., Jae Kim, S., Martiny, K., Meesters, Y., ... Chen, S. (2019). The chronotherapeutic treatment of bipolar disorders: A systematic review and practice recommendations from the ISBD task force on chronotherapy and chronobiology. *Bipolar Disorders*, 21(8), 741–773. <https://doi.org/10.1111/bdi.12847>
7. James, S. L., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdela, J., Abdelalim, A., Abdollahpour, I., Abdulkader, R. S., Abebe, Z., Abera, S. F., Abil, O. Z., Abraha, H. N., Abu-Raddad, L. J., Abu-Rmeileh, N. M. E., Accrombessi, M. M. K., ... Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392(10159), 1789–1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)
8. Secretaría de Salud. (2018). 048. Trastorno afectivo bipolar, una de las primeras causas de consulta. <https://www.gob.mx/salud/prensa/048-trastorno-afectivo-bipolar-una-de-las-primeras-causas-de-consulta>

Manejo integral del paciente con trastorno bipolar de ciclos rápidos

Yolanda Pica Ruiz

En 1974 Dunner y Fieve¹ introdujeron el concepto de *ciclos rápidos* como una variante en el curso del trastorno bipolar (TB), ellos afirmaron que se observaba desde la época en la que no existían los fármacos. Los estudios actuales han llevado a que se incluyan en el DSM-5 bajo la clasificación de “especificador”, que se refiere a un “subtipo”, en el cual, el paciente con trastorno bipolar I o II, presenta cuatro o más episodios de la enfermedad en los doce meses anteriores, que cumplen los criterios para episodio maníaco, hipomaníaco o de depresión mayor sin que haya patrón o secuencia en particular. Los episodios están separados por remisiones parciales o totales de un mínimo de dos meses o por un cambio a un episodio de la polaridad opuesta (p.ej., episodio de depresión mayor a episodio maníaco), pueden suceder en cualquier combinación y orden. Los episodios maníacos e hipomaníacos se consideran de la misma polaridad. A excepción del hecho de que suceden con más frecuencia, los episodios que siguen un patrón de ciclos rápidos no difieren de los que se producen en un modelo que no lo sigue. Los episodios del estado de ánimo que cuentan para definir un patrón de ciclos rápidos excluyen los episodios causados por una sustancia (p. ej., cocaína, corticoesteroides) u otra afección médica.²

Algunos pacientes experimentan ciclos más cortos que tienen una duración de días y se denominan ciclos ultrarrápidos y cuando duran menos de un día ciclos ultradianos,^{3,4} sin embargo, estos conceptos no están incluidos en el DSM-5.

En este tema existe una controversia planteada por el grupo de S. Nassir Ghaemi,⁵ la cual continúa en la actualidad, él afirma que la descripción de este tipo de evolución aparece en la década de los 1970, época en la que se empezó el uso de antidepresivos en pacientes que sufren TB planteando que en su experiencia y análisis de estudios, este grupo de medicamentos pueden actuar como “desestabilizadores”, por lo que subraya la importancia del diagnóstico temprano en los pacientes, que al debutar con cuadros de depresión, son manejados como trastornos unipolares, lo cual los pone en riesgo de volverse “cicladores rápidos” ya que si en realidad sufren trastorno bipolar es mejor centrar el tratamiento en medicamentos estabilizadores del afecto, y en caso de episodios depresivos evitar fármacos antidepresivos y apoyarse en intervenciones psicoterapéuticas.

Debido a que este grupo de pacientes no se incluyen en varios estudios por la complejidad de sus síntomas, su manejo sigue siendo uno de los retos más grandes de la psiquiatría pues varios aspectos de su diagnóstico, tratamiento y pronóstico siguen en discusión.

Prevalencia

Se estima que los ciclos rápidos se presentan en los pacientes que sufren TB entre 12 y 24 %, algunos autores lo consideran un fenómeno transitorio en muchos pacientes.⁶

Un estudio dirigido por María Antonietta Furio, de la Universidad de Barcelona como parte del proyecto “*Bipolar Disorders: Improving Diagnosis, Guidance and Education*” en 2020 (BRIDGE-II-MIX, por sus siglas en inglés), puso énfasis en analizar al grupo de pacientes que sufren ciclos rápidos, se llevó a cabo entre junio de 2009 y julio 2010 en 239 hospitales de ocho países, se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, estado civil, historia psiquiátrica (número de hospitalizaciones, intentos de suicidio, respuesta a fármacos antidepresivos), comorbilidades médicas, funcionamiento global; se formularon diagnósticos basados en el DSM-5, se reclutaron un total de 2811 pacientes que se encontraban cursando un episodio de depresión mayor al inicio del estudio, 726 (25.8%) llenaron los criterios diagnósticos para trastorno bipolar tipo I y II. De este grupo 159 (21.9%) llenaban los criterios del DSM-5 para especificador de ciclos rápidos, lo cual corresponde a lo analizado por otros autores.⁷

Descripción clínica

Los pacientes con trastorno bipolar que sufren ciclos rápidos (TB-CR) se asocian con tendencia a la cronicidad y una pobre respuesta a los medicamentos estabilizadores del afecto.⁸

Un análisis llevado a cabo por STEP-BD (*Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder*) sugiere que exponer a los pacientes a antidepresivos tricíclicos, IMAO y duales incrementa la frecuencia de episodios e induce a cambios súbitos al polo opuesto, el análisis que llevó a cabo este grupo sugiere que mantener tratamiento con antidepresivos en pacientes que cursan con ciclos rápidos se asocia a disminución en la efectividad y en empeorar el curso de la enfermedad, agregando un mal pronóstico.⁹

El cuadro clínico descrito por el estudio BRIDGE-II-MIX es el siguiente:⁷ altos índices de agitación psicomotriz, pensamientos recurrentes de muerte, disminución del interés en actividades placenteras, cambios en el peso que puede ser pérdida y con mayor frecuencia ganancia, fatiga y falta de energía, sensación de no ser dignos de ser apreciados por sus seres queridos

y disminución de la concentración. Pese a que clásicamente este grupo de pacientes se han descrito como una predominancia en el sexo femenino y de TB tipo II, en este estudio se presentó por igual en ambos sexos y con prevalencia similar en los dos grupos de TB tipo I y II. Otro hallazgo de este estudio es que estos pacientes tienen una prevalencia mayor de síntomas hipomaníacos y maníacos, así como afecto irritable, impulsividad y estados de agitación psicomotriz.

Su respuesta a los antidepresivos puede considerarse atípica pues con mayor frecuencia reportan irritabilidad en lugar de mejoría en el estado de ánimo.

La evolución a largo plazo es más complicada que en el otro grupo de pacientes, se involucran en actividades de riesgo, con índices altos de impulsividad y mayor número de intentos de suicidio.

Los pacientes con ciclos rápidos tienen más comorbilidades que los que no los tienen, presentan alto índice de trastornos de ansiedad, como trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad generalizada, fobia social y trastorno de pánico. Con frecuencia también presentan abuso de sustancias tóxicas, trastornos alimenticios como bulimia nerviosa y obesidad.

Debido a lo anterior su pronóstico es reservado pues al tener tantos síntomas su funcionamiento global empeora a lo largo de la vida.

Etiología

Un estudio que correlaciona: maltrato infantil, TB-CR y riesgo poligénico nos ofrece información reciente acerca de esta variante de TB.

El grupo de Monica Aas, realizó un meta-análisis de 19 estudios centrados en pacientes que sufren TB y experiencias adversas en la infancia, partiendo de que los pacientes con antecedentes de maltrato infantil al desarrollar TB inician a edades más tempranas, con mayor número de intentos suicidas y ciclos rápidos. De este grupo seleccionaron 402 pacientes con diagnóstico de TB-I y TB-II, a quienes les realizaron un estudio de genotipo con muestras de ADN buscando mediciones de riesgo poligénico a la vez que aplicaban el cuestionario

de trauma infantil (*Childhood Trauma Questionnaire*, CTQ), que sirve para medir la intensidad y frecuencia de los eventos adversos en la infancia. Al realizar un cuidadoso análisis estadístico encontraron una relación directa entre el maltrato infantil, una medida de riesgo poligénico y el desarrollo de TB-CR.

Se considera que es de los primeros estudios con un diseño similar y afirma que en pacientes que no tienen un riesgo alto para el desarrollo de TB el maltrato infantil puede precipitar su presentación y que además se agregue el especificador de ciclos rápidos.¹⁰

De acuerdo a varios estudios de investigación hay una asociación entre la función tiroidea y el TB-RC. Este grupo de pacientes tienen anomalías tiroideas con mayor frecuencia que los individuos sanos. La disfunción tiroidea también se asocia con pobre respuesta a tratamiento en pacientes con depresión bipolar y ciclos rápidos.¹¹ La levotiroxina (T4) periférica y su transportador la transtiretina son las principales determinantes de la disponibilidad de la hormona tiroidea en el cerebro, lo cual apoya la hipótesis de que al haber mayores niveles circulantes hay una bioactivación a través de la deiodinasa tipo II, situaciones biológicas que mejoran el metabolismo cerebral y disminuyen el riesgo de recaídas a episodios de depresión.¹²

Diagnóstico diferencial

La principal entidad con la que se debe hacer diagnóstico diferencial es el trastorno límite de la personalidad (TLP), uno de los aspectos centrales que los hacen diferentes son la calidad de sus relaciones interpersonales, en los pacientes con TB-CR son estables, en los pacientes con TLP son intensas y conflictivas. En cuanto a los cambios en el estado de ánimo que se presentan en los dos grupos de pacientes, quienes sufren TLP tienen sensación crónica de vacío y ansiedad flotante y los pacientes con TB-CR, como ya se mencionó tienen cuadros claros de depresión mayor, manía o hipomanía que están separados por remisiones parciales o totales.¹³

Sin embargo, existe la posibilidad de que un paciente cumpla con los criterios para cursar los dos

trastornos, lo cual evidentemente hace más complicada a la evolución y el tratamiento.

También se recomienda diferenciarlos de los pacientes con TB con síntomas mixtos, muchos pacientes con depresión bipolar experimentan al mismo tiempo algunos síntomas de hipomanía o manía, pero a diferencia de los pacientes que sufren de ciclos rápidos en este subgrupo no se encuentra remisión parcial o completa, se presentan los síntomas mezclados al mismo tiempo.¹⁰

Tratamiento

Se deben considerar los siguientes aspectos:

1. Manejo crónico del TB-CR.
2. Riesgo suicida.
3. Intervenciones psicosociales.
4. Psicoeducación.
5. Aspectos particulares a considerar en el TB-CR.

Debido a la naturaleza crónica, con recaídas, de curso refractario, con dificultades para mantener un trabajo estable, abuso de alcohol, mayor frecuencia de intentos de suicidio y baja respuesta a los tratamientos farmacológicos que son estándar en el TB, manejar pacientes que sufren ciclos rápidos se convierte en una intervención terapéutica compleja.¹⁴

Una vez que se ha realizado el diagnóstico es central tener una alianza terapéutica con el paciente con la finalidad de mejorar la adherencia al tratamiento y la evolución. Quienes tratan a los pacientes con TB-CR, deben invitarlos a que participen en la planeación del tratamiento y compartan la toma de decisiones. Es recomendable que se incluyan como parte del equipo de cuidado del paciente a miembros de la familia o amigos cercanos. La evidencia científica ha demostrado que las intervenciones son más efectivas cuando se combina farmacoterapia y psicoeducación. La monitorización regular de los síntomas afectivos y otras medidas que se relacionan con la recuperación del paciente como sueño, cognición, funcionamiento y calidad de vida. En

algunos pacientes llevar un récord diario de los síntomas afectivos como el diario del Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH)¹⁵, ayuda a identificar en forma temprana signos de recaída, así como a establecer relaciones entre el afecto, el tratamiento y el estilo de vida del paciente tales como dieta, ejercicio y manejo del estrés. Hay aplicaciones en línea que pueden mejorar la adherencia como la *Self-Monitoring and Psychoeducation In Bipolar Patients* (SIMPLE) que a través de un teléfono inteligente proporciona pruebas del estado de ánimo semanales y diarias, con recordatorios para tomar los medicamentos y acudir al doctor.¹⁵

Terapia de mantenimiento para TB-CR

Todos los pacientes con TB requieren tratamiento de mantenimiento para prevenir episodios subsecuentes, reducir los síntomas residuales y restaurar el funcionamiento y la calidad de vida. Cada vez se ha demostrado con evidencias científicas que los pacientes con TB que tienen más recaídas presentan reducción en la sustancia gris y el volumen de la sustancia blanca en el cerebro, lo que empeora su funcionamiento cognitivo y disminuye su recuperación.

Los tratamientos farmacológicos que recomienda la ISBD (*International Society for Bipolar Disorders* 2018) se evalúan utilizando el criterio de evidencia robusta de eficacia de acuerdo con los estudios randomizados, controlados, doble ciego que integran metaanálisis en todo el mundo y los clasifican en cuatro niveles de evidencia científica, se recomienda escoger los fármacos que se encuentran en los niveles más altos porque además son los que cumplen con medidas de seguridad y tolerancia.¹⁵

Gracias a que los mismos fármacos que son efectivos en manía aguda o en episodios depresivos tienen eficacia profiláctica esto facilita que una vez que se ha resuelto la fase aguda se puede continuar con el mismo agente en la fase de mantenimiento. Sin embargo, hay excepciones a este principio: la eficacia de terapia antidepresiva adjunta no se ha examinado en forma sistemática en estudios doble ciego y en especial en pacientes con ciclos rápidos se ha asociado a tener el

riesgo de producir cambios súbitos a manía/hipomanía o a inestabilidad en el afecto.

La jerarquía en que están clasificados los fármacos que se recomiendan para la fase de mantenimiento del TB, es:

Primera línea: litio, quetiapina, divalproato, lamotrigina, asenapina, aetiapina+Li/DVP, aripiprazol+Li/DVP, aripiprazol y aripiprazol mensual.

Segunda línea: olanzapina, risperidona de larga acción inyectable, risperidona, carbamazepina, paliperidona, lurasidona + Li/DVP, ziprasidona + Li/DVP.

Tercera línea: aripiprazol + lamotrigina, clozapina, gabapentina y olanzapina fluoxetina.

Como no recomendados están: perfenazina y antidepresivos tricíclicos.

La recomendación de la guía CANMAT e ISBD para pacientes que sufren TB-CR es, de los fármacos estabilizadores que han demostrado ser efectivos en fase aguda y de mantenimiento se consideran: litio, divalproato, olanzapina y quetiapina. La lamotrigina no se diferenció como mejor que el placebo en los estudios controlados en estos pacientes.¹⁵

Riesgo suicida

La terapia electroconvulsiva es considerada altamente efectiva en el tratamiento de la depresión bipolar en los pacientes con TB-CR, de acuerdo al proyecto algorítmico de Harvard¹⁶, se considera una opción urgente cuando el cuadro clínico indica que el paciente tiene un riesgo alto de suicidabilidad: síntomas catatónicos, negativa a aceptar la vía oral y condiciones médicas que limitan el uso de medicamentos psicotrópicos.

Hay estudios con infusiones intravenosas de ketamina sumadas a un estabilizador del afecto con respuesta positiva en 50 a 80 %, la cual duró de 7 a 10 días disminuyendo la suicidalidad, la dosis repetida en los siguientes 6 a 12 días fue bien tolerada, considerando los efectos indeseables de síntomas disociativos, sin embargo, en este estudio 8 de 9 sujetos recayeron en depresión después de 19 días de la última dosis de ketamina¹⁶; por lo anterior el rol de la ketamina se puede

ubicar para pacientes hospitalizados, con resistencia a tratamiento y que no aceptan o no son candidatos a terapia electroconvulsiva. Puede producir una mejoría rápida y entonces los pacientes pueden aceptar otros tratamientos para mantenimiento. No hay suficientes estudios acerca de la seguridad y efectividad de la ketamina o esketamina, usadas por periodos prolongados.

Intervenciones psicosociales

Aunque la farmacoterapia es fundamental para el tratamiento de mantenimiento del TB-CR, a menudo es insuficiente para prevenir las recaídas. En las últimas dos décadas se han realizado varios estudios controlados que han examinado la eficacia de agregar tratamientos psicosociales para reducir las recurrencias, usando estos tratamientos la reducción de recaídas se mide en el 15%.¹⁵ Por tanto, es una intervención que se le debe ofrecer a todos los pacientes. De acuerdo a la evidencia científica se clasifican en niveles: primera línea, psicoeducación; segunda línea, terapia cognitivo conductual; tercera línea, terapia interpersonal y de ritmo social. Nos enfocaremos en psicoeducación, por ser la de primera línea.

Psicoeducación

La psicoeducación incluye amplia información acerca de la naturaleza de la enfermedad bipolar, su tratamiento y las estrategias claves para que la enfrente tanto el paciente como su familia. Los modelos más frecuentes ayudan a desarrollar habilidades para detectar y manejar los pródromos de manía y depresión, como lidiar con el estrés, disminuir los efectos del estigma y la negación de la enfermedad dándoles sugerencias para mantener apego al tratamiento farmacológico y desarrollar hábitos sanos (por ejemplo: disminuyendo el uso de alcohol, tabaco, drogas, estimulantes como cafeína, hacer ejercicio en forma regular y establecer hábitos de sueño). Un objetivo clave es la creación de estrategias de enfrentar la prevención de las recaídas afectivas personalizadas.¹⁵

La psicoeducación se puede realizar en forma individual o en grupo. Los modelos antiguos son cara a cara con el terapeuta, los actuales incluyen herramientas por video, aplicaciones en teléfonos inteligentes y libros de trabajo. El programa de Barcelona que ha sido estudiado científicamente en forma minuciosa y se considera con un nivel de evidencia 1, se lleva a cabo con los pacientes bipolares en fase de eutimia, es un programa de 21 sesiones en seis meses incluye lecturas, libros de trabajo y reuniones con otros pacientes que se encuentran en condiciones similares.¹⁵

Aspectos particulares a considerar en el TB-CR

Debido a que el TB-CR es considerado como la variante más maligna de la enfermedad, los pacientes pueden llegar a presentar hasta 12 episodios por año, además el curso clínico es refractario a responder a los medicamentos estándares, por lo que hay sugerencias particulares: Patricia Walshaw y su grupo realizaron un estudio muy completo en la clínica de TB de la Universidad de Pensilvania donde de un grupo de 166 pacientes reclutaron 32, quienes cumplieron los criterios de tener TB-CR, haber fallado al tratamiento con litio y ser eutiroides, los dividieron en tres brazos de tratamiento: 1) 16 pacientes recibieron tratamiento con T4 (levotiroxina), 2) 10 pacientes recibieron T3 (triyodotironina) y 3) 9 pacientes recibieron placebo. Se considera el primer estudio de este tipo y los resultados mostraron los efectos benéficos de T4 al reducir los periodos de depresión y manía, aumentando el tiempo en eutimia, por lo que los autores lo recomiendan como un tratamiento adjunto en los pacientes que sufren TB-CR.¹⁴

Las otras recomendaciones en particular para este grupo de pacientes incluyen lo siguiente:

- a. Siempre tener un monitoreo de la función tiroidea.
- b. Evitar el uso de fármacos antidepresivos.
- c. Evitar el uso de fármacos estimulantes.
- d. Basar el tratamiento en fármacos estabilizadores considerando la opción de usar combinaciones

de dos medicamentos de este grupo favoreciendo a los de primera línea.¹⁴

Conclusiones

Es fundamental que al tratar pacientes con cuadros de depresión exploremos cuidadosamente la historia familiar, pues cuando existen antecedentes en varias generaciones, se ensombrece el pronóstico en el caso de depresiones unipolares y se abre la posibilidad de que no se haya realizado el diagnóstico en los ancestros que hayan sufrido TB y por lo tanto, estemos ante un paciente que esté iniciando con un cuadro de depresión pero subyacente se trate de TB y el uso no reflexivo de antidepressivos ponga en riesgo a nuestro paciente de evolucionar con cierta facilidad a un TB-CR.

Recomiendo investigar factores de mal pronóstico que pueden orientar al diagnóstico temprano de TB: his-

toria de abuso infantil, inicio temprano y comorbilidad con ansiedad y abuso de sustancias.

Puntos clave

1. Algunos pacientes experimentan ciclos más cortos que tienen una duración de días y se denominan ciclos ultrarrápidos y cuando duran menos de un día ciclos ultradianos, sin embargo, estos conceptos no están incluidos en el DSM-5.
2. El tratamiento debe ser integral, tomando en cuenta las recomendaciones farmacológicas internacionales (ISBD) para el TB, intervenciones psicosociales (psicoeducación, reducción de conductas de riesgo) e indagar factores de mal pronóstico.

Referencias bibliográficas

1. Dunner DL, Fieve RR. (1974). Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiatry*, 30: 229-33
2. Asociación Americana de Psiquiatría. (2013). Guía de Consulta de los Criterios Diagnósticos del DSM 5. Arlington, VA. Edit. Asociación Americana de Psiquiatría. P. 95.
3. Bauer M, Calabrese JR, Dunner DL y cols. (1994). Multisite data reanalysis of the validity of rapid cycling as a course modifier for Bipolar Disorder in DSM-IV. *Am J Psychiatry*; 151: 506-515.
4. Kramlinger KG, Post RM. (1996). Ultra-rapid and ultradian cycling in bipolar illness. *Br J Psychiatry*; 168: 314-323
5. Ghaemi N. (2008). Treatment of Rapid-Cycling Bipolar Disorder: Are Antidepressants Mood Destabilizers? *Am J Psychiatry*; 165:3: 300-3024
6. Colom F, Vieta E. (2009). The road to DSM-V. Bipolar disorder episode and course specifiers. *Psychopathology*; 42: 209-218
7. Furio MA, Popovic D, Vieta E, Stulakin Y, Hagin M, Torrent C, Azorin JM, Angst J, Bowden, Mosolov S, Young HA y Perugi G. (2020). Characterization of rapid cycling bipolar patients presenting with major depressive episode within the BRIDGE-II-MIX study. *Bipolar Disorders*; 00: 1-9.
8. El-Mallakh RS, Vöhringer PA, Ostacher MM y cols. (2015). Antidepressants worsen rapid-cycling course in bipolar depression: a STEP-BD randomized clinical trial. *J Affect Disord*; 184: 318-321.
9. Ghaemi SN, Ostacher MM, El-Mallakh RS, y cols. (2010). Antidepressant discontinuation in bipolar depression: a systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD) randomized clinical trial of long-term effectiveness and safety. *J Clin Psychiatry*; 71: 372-380.
10. Aas M, Bellivier F, Bettella F, Henry Ch, Gard S, Kahn J-P, Trine V.L, Aminoff RS, Melle I, Leboyer

- M, Jamain S, Andreassen AO y Etain B. (2019). Childhood maltreatment and polygenic risk in bipolar disorders. *Bipolar Disorders*; 22: 174-181.
11. Walshaw PD, Gyulai L, Bauer M, Bauer SM, Calimlim B, Sugar AC, Whybrow CP. (2018). Adjunctive thyroid hormone treatment in rapid cycling bipolar disorder: A double-blind placebo-controlled trial of levothyroxine (L-T4) and triiodothyronine (T3). *Bipolar Disorders*; 20: 594-603.
 12. Nuñez AN, Frye AM. (2019). Adjunctive thyroid hormone treatment in rapid cycling bipolar disorder: A double-blind placebo-controlled trial of levothyroxine (L-T4) and triiodothyronine (T3). *Bipolar Disorders*; 21: 684-685
 13. Sampath H, Sharma I, Dutta S. (2016). Treatment of suicidal depression with ketamine in rapid cycling bipolar disorder. *Asia-Pacific Psychiatry*; 8: 98-101.
 14. Walshaw PD, Gyulai L, Bauer M, Bauer SM, Calimlim B, Sugar AC, Whybrow CP. (2018). Adjunctive thyroid hormone treatment in rapid cycling bipolar disorder: A double-blind placebo-controlled trial of levothyroxine (L-T4) and triiodothyronine (T3). *Bipolar Disorders*; 20: 594-603.
 15. Yatham NL, Kennedy HS, Parikh VS, Schaffer A, Bond JD, Frey NB, Sharma V, Goldstein IB, Rej S, Beaulieu S, Alda M, MacQueen G, Milev VR, Ravindra A, O'Donovan C, McIntosh D, Lam WR, Vazquez G, Kapczinski F, McIntyre SR, ... y Berk M. (2018). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*; 20: 97-170.
 16. Wang D, Osser ND. The Psychopharmacology Algorithm Project at the Harvard South Shore Program: An update on bipolar depression. (2019). *Bipolar Disorders*; 22: 472-489.

Trastorno límite de la personalidad: guías para su manejo farmacológico

Enrique Camarena Robles, Carlos Armando Herrera Huerta

INTRODUCCIÓN

Un punto de partida conveniente sería preguntarnos si el nombre trastorno límite de la personalidad (TLP) es el más apropiado. Como suele suceder con muchas de las categorías diagnósticas acuñadas a finales del siglo XIX y principios del XX, el TLP ha quedado en el vocabulario de todos los profesionales de salud mental del orbe, y por el momento no hay un nombre que lo sustituya. En el ámbito anglosajón se le conoce como *bordeline disorder*: un significado prácticamente equivalente. Fueron Charles H. Hughes (1884) y Adolf Stern (1938) los que hablaron por primera vez del término, el primero como campo fronterizo de la personalidad (entendiéndose que en un campo los límites son menos precisos) y el segundo como trastorno límite de la personalidad, haciendo alusión al hecho de que los síntomas podrían estar “enfascados” entre la neurosis y la psicosis. Estos últimos son dos conceptos que hoy en día están claramente comprendidos, delimitados y categorizados, situación que antaño no existía cuando los dos autores acuñaron el término. El trastorno ha sido estudiado a profundidad en el campo clínico, y en las últimas cuatro décadas resalta su presencia en el área de la neurobiología.

La polémica científica y académica que mantuvo esta entidad influyó que fuera incluida en la década de los 1980 en el DSM-III. Aunque es innegable el valor de los sistemas nosológicos internacionales de los tras-

tornos mentales en la creación de un lenguaje unitario en términos sintomáticos entre los profesionales de la salud, no sucede lo mismo con el TLP: existe poca concreción conceptual, hay solapamiento sintomático con otros trastornos de la personalidad, del estado de ánimo y del control de los impulsos. El diagnóstico categorial sin duda facilita el trabajo del clínico en el entorno hospitalario, pero también es cierto que se sacrifica la riqueza psicopatológica del trastorno.

En los últimos años ha habido dos tendencias claras para entender y definir al trastorno: el considerarlo como un espectro (emulando lo aplicado para el trastorno afectivo bipolar y las psicosis del espectro de la esquizofrenia), o el considerar varios subtipos o variantes del trastorno. En el campo del psicoanálisis, Otto Kernberg en 1967 realizó una importante aportación al diagnóstico del TLP, al definirla como una organización de la personalidad, entre un nivel intermedio entre los pacientes más graves con una organización psicótica y aquellos más sanos con una organización neurótica, que coincidía en cierta forma con la visión semántica de Stern, pero dándole un enfoque psicodinámico.

Hoy en día el TLP tiene su lugar dentro del campo de la psicopatología, distinguiéndolo de otros trastornos, como es el caso de la esquizofrenia y el trastorno depresivo mayor. Se han logrado identificar situaciones clínicas particulares y propias del trastorno, lo cual ayuda ubicarlo como una entidad nosológica compleja pero separada de otras categorías diagnósticas. O como más

recientemente ha apuntado el recién fallecido J. Akiskal (2004), “el TLP, más que ser un trastorno específico de la personalidad, representa un conjunto de trastornos de la personalidad”. Asimismo, Millon (1996) indicaba que “el propio término presagia problemas de definición. Por lógica, todo aquello que en principio se conoce por lindar con algo, como es natural, no puede constituir en sí mismo una entidad propia”.

Hernández Espinosa (1996) definió la concepción tradicional de la personalidad límite como una personalidad fronteriza entre la neurosis y la psicosis, donde participan las características de ambas sin ser plenamente ni una, ni otra, volviendo al abordaje de Stern de principios del siglo pasado.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La mayoría de los autores consideran que el TLP es un síndrome heterogéneo difícil de demarcar, que se diferencia en sus causas etiológicas y en sus formas clínicas y conductuales de presentación, no sólo de un individuo a otro sino, incluso, de una etapa a otra en la evolución del mismo paciente. Esto conlleva que su definición diagnóstica resulte a menudo problemática, pese a la existencia de criterios que lo categorizan como el DSM-5. El profesional de la salud se enfrenta a una realidad compleja ante el paciente con TLP, por su diversidad y fluctuación sintomática. Cabe decir que estas dificultades contrastan con la elevada prevalencia del TLP, que puede variar de 2 a 3.5% de la población abierta estudiada. Es decir, su prevalencia dobla a la de la esquizofrenia, y la mayoría de los autores coinciden en que es más frecuente en el sexo femenino en una proporción de 3:1.

No sobra decir que cada país puede aplicar diferentes metodologías a la hora de medir su incidencia y prevalencia, y de ahí la diversidad de los resultados estadísticos publicados en la literatura. Aun así, vale citar algunas estadísticas nacionales e internacionales. Según la Fundación de la Universidad Nacional Autónoma de México, lo padece 2% de la población mundial. Los datos de la Secretaría de Salud de México

calculan 1.5% de la población mexicana, con predominio en el sexo femenino. Reportes internacionales señalan una prevalencia del TLP que lo sitúa entre 1.1 y 4.6% y la media se establece en 2% (APA, 1994; Mattia y Zimmerman, 2001). Sin embargo, cuando acudimos a estudiar las referencias de las estadísticas de los servicios ambulatorios, este porcentaje se eleva a 10%, y cuando obtenemos datos estadísticos de las unidades hospitalarias especializadas el porcentaje puede situarse hasta en 40%.

MODELOS ETIOPATOGÉNICOS

En psicopatología se tiende a separar radicalmente la perspectiva estructural de la descriptiva, plasmándose ese divorcio en el desorden que nos ocupa: **nos referimos a los conceptos de organización límite y TLP**. La primera corresponde a una perspectiva estructural de corte psicodinámico, mientras que la segunda implica una formulación descriptiva.

Siendo un trastorno de personalidad, podríamos afirmar por definición que el peso de factores psicosociales es el que más valor tiene en su génesis. Sin embargo, esta afirmación puede ser cuestionada a la luz de las investigaciones recientes en donde se han encontrado factores neurobiológicos de peso (incluyendo el genético). Seguramente, en cada caso analizado habrá diferencias, es decir, en algunos pacientes con TLP los factores psicodinámicos tendrán más peso, y en otros serán los neurobiológicos los que expliquen más el trastorno.

En el momento actual, el modelo más aceptado es el que considera al TLP como un trastorno del desarrollo resultado de una relación transaccional entre la vulnerabilidad constitucional del individuo y la irrupción de estresores psicosociales en periodos de mayor riesgo (infancia y adolescencia), durante el proceso madurativo (Grosjean y Tsai 2007). Dentro de este enfoque se sitúan dos de los modelos, con mayor relevancia en la actualidad, **la teoría biosocial** (Linehan 1993) y **la teoría de la mentalización** (Bateman y Fonagy 2010).

No es nada infrecuente encontrar en la evaluación clínica de los pacientes con TLP dos antecedentes de

su infancia: el trastorno por déficit de la atención con hiperactividad (TDAH) y el trastorno oposicionista desafiante (TOD). Característicamente el TDAH es un hallazgo frecuente en el paciente adulto con un perfil disejecutivo (fallas en la planeación, priorización y organización), mientras que para el TOD su constelación de rasgos le da el cariz distintivo al TLP (rabia, negativismo, oposicionismo ante la autoridad o sus pareces). La conjugación psicopatológica de ambas entidades explica la causalidad de la inestabilidad en las relaciones interpersonales y el desprendimiento de frecuente de las ligas laborales y de pareja.

BASES BIOLÓGICAS

La complejidad del fenotipo de la categoría diagnóstica TLP hace difícil poder delimitar su mapa biológico, por lo que se recomienda tomar como referencia las dife-

rentes dimensiones o componentes que constituyen la psicopatología del trastorno (Anderson, 2010). En este sentido tradicionalmente se ha reconocido el correlato psicobiológico de dos componentes base o eje de la psicopatología del TLP, la agresión impulsiva, como manifestación típica de la impulsividad, y la inestabilidad afectiva (Siever y David, 1991). Sin embargo, hay otros síntomas eje que también se les ha tratado de encontrar una correlación psicobiológica, como las serias dificultades para el desapego, las manifestaciones disociativas, los cuadros micropsicóticos y las deficiencias neuropsicológicas .

Las cuatro grandes áreas donde se han desarrollado los estudios son: identificación de genes alterados, heredabilidad del trastorno a través de los estudios de gemelos homocigotos y heterocigotos, posibles neurotransmisores afectados y observación de cambios estructurales a través de la imagenología estática (cuadro 15-1).

Cuadro 15-1. Principales hallazgos de anormalidades neurobiológicas en pacientes con TLP mediante técnicas de neuroimagen funcionales y morfológicas (López-Ibor y Carrasco 2009).

Estudios morfológicos	Estudios funcionales
a) En RMN se encontró una disminución de volumen de hasta 6.2% a nivel frontal en comparación con controles sanos	b) Hipoactividad a nivel frontal (orbitofrontal y cíngulo anterior)
c) En RMN alteraciones del cuerpo calloso: mayor delgadez en el istmo del cuerpo calloso, más demostrable a mayor número de antecedentes traumáticos en la infancia	d) Alteraciones de metabolismo amigdalár (pico de creatinina entre 11 a 17%)
e) A nivel de corteza parietal también se ha observado un mayor volumen del giro poscentral izquierdo y del volumen precúneo derecho; aumenta en función del incremento de síntomas disociativos	f) RMNf, imágenes (neutras y estimulantes): activación en ínsula, COF bilateral, cíngulo anterior izquierdo, CPFm y áreas parietal y parahipocampal
g) Menor volumen de sustancia gris en hipocampo (proporcional al número de hospitalizaciones), relacionado con el comportamiento agresivo	h) Pacientes con TLP + TEPT: mayor actividad del lóbulo temporal anterior derecho
i) Relación inversa en el volumen hipofisario y la frecuencia de conductas parasuicidas	j) Disminución de 19 % del N-Acetil-Aspartato: valor indirecto de muerte neuronal
k) Volumen amigdalino y síntomas depresivos crónicos	l) Hipoactividad a nivel frontal (orbitofrontal y cíngulo anterior)
m) Mayor compromiso de la sustancia blanca frontal (altos niveles de anisotropía)	

RMN: resonancia magnética nuclear, RMNf: resonancia magnética nuclear funcional

Algunas investigaciones han señalado diversos genes alterados y los sistemas de neurotransmisión que representan (cuadro 15-2). Especial mención merece el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Este eje representa un sistema fundamental de respuesta al estrés, y la evidencia científica creciente alude a que es disfuncional en la población de pacientes con TLP. Se ha demostrado que tanto en el trastorno por estrés postraumático (TEPT) por en el TLP, la exposición aguda al estrés en el primero y crónica en el segundo alteraría el funcionamiento de este eje. Es bien reconocido en múltiples publicaciones los antecedentes de maltrato psíquico y físico durante la infancia (incluyendo el abuso sexual) de los pacientes con el trastorno. A tal grado que algunos autores consideran al TLP como una variante del TEPT.

Cuadro 15-2. Principales alteraciones moleculares en pacientes con trastorno límite de la personalidad.

a) Sistema serotoninérgico

- Transportador de la serotonina (SCL6A4)
- Receptor de la serotonina 1A (HTR1A)

b) Sistema dopaminérgico

- Transportador de la dopamina (SCL6A3)
- Receptores de la dopamina
- Tiroxinahidroxilasa (polimorfismo VAL81MET)
- Dopadescarboxilasa

c) Enzimas de degradación de monoaminas

- Monoaminoxidasa A (MAO A)
- La catecol O-metiltransferasa (COMT)

d) Sistemas de transmisión del glutamato y el NMDA (N-metil-D-aspartato) como uno de sus receptores.

e) N factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC)

- Vasopresina
- Receptor de sodio dependiente de voltaje SCN9A

f) Sistema opioide

- Reducción de la sensibilidad de los receptores de endorfinas
- Nivel bajo de opioides endógenos

g) Glucocorticoides

- Fallas en la metilación del receptor de los glucocorticoides (GR) alterado por los traumas infantiles (teoría epigenética)

Bandelow intentó explicar el origen del TLP a través del sistema opioide endógeno (SOE), según la cual los cambios neurobiológicos tendrían como sustrato una alteración de dicho sistema, consistente en una posible reducción de la sensibilidad a los receptores de endorfinas o un nivel bajo de opioides endógenos, además de una respuesta excesiva mediada por los dichos receptores (Bandelow and Wedekind, 2015).

HEREDABILIDAD

Los estudios genéticos en TLP han estimado la heredabilidad de este trastorno, mostrando una concordancia de 35% en gemelos monocigóticos y de 7% en dicigóticos (Torgersen 2000). Sin embargo y a pesar de la extensa evidencia de una base genética del TLP, a través de estudios de adopción, gemelos y estudios familiares (Amad et al., 2014; Bassir Nia et al., 2018), no podemos definir un modelo genético exacto del mismo, hecho que se ve dificultado y se entiende porque el trastorno es el resultado de las interacciones muy complejas entre factores genéticos y ambientales, con numerosos genes aportando un pequeño efecto (Pérez-Rodríguez et al., 2018). La epigenética explica cómo factores externos adversos cambian la expresión de los genes sin afectar la secuencia del ADN. Como ejemplo encontramos la metilación del ADN, responsable de la silencianción y sobreexpresión de genes (Yang et al., 2014), que está mediada por los factores ambientales.

Un gran número de autores están de acuerdo en la participación de un sustrato genético con base en lo descrito con antelación, hay varios sistemas neurobioquímicos afectados que, al estar en influidos por medios adversos en la infancia, como el maltrato físico o psíquico intenso, junto con el abandono (con los respectivos sentimientos de desamparo), dan como resultados los síntomas centrales del TLP. Esto explicaría por qué no todos los niños víctimas de maltrato llegan a tener este trastorno, quizás otros, como trastornos de personalidad, depresión y una gama de trastornos neuróticos, pero no TLP. Inclusive algunos, demostrado por sus biografías, llegaron a ser hombres muy destacados (figura 15-1).

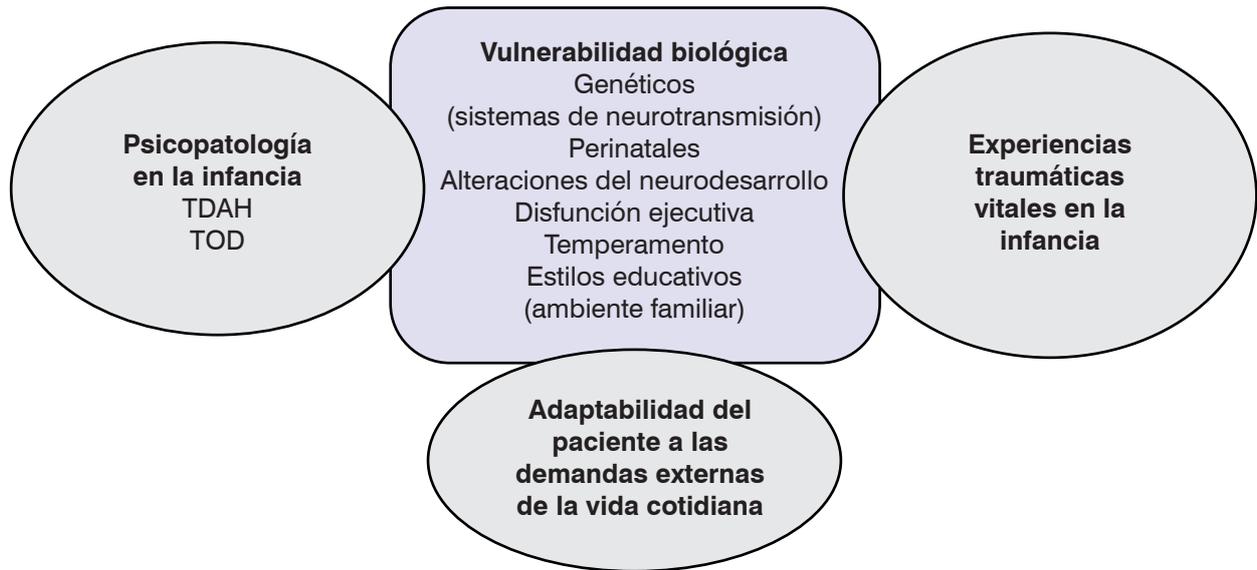


Figura 15-1. Elementos neurobiopsicológicos más estudiados en el trastorno límite de la personalidad.

CAMBIOS ESTRUCTURALES EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los estudios en neuroimagen más consistentes en los hallazgos reportados ponderan a la región prefrontal como la más afectada en pacientes con TLP, lo que tiene una notable concordancia con las alteraciones neuropsicológicas que, sistemáticamente, se suelen encontrar en la clínica. Ruocco (2005) realizó un meta análisis de las alteraciones neuropsicológicas en TPL, destacando disfunciones cognitivas en diversos dominios: atención; memoria de trabajo, memoria semántica y episódica, memoria procedural (incluyendo habilidades sociales, condicionamiento al miedo y habituación); sistemas ejecutivos (planificación, resolución de conflictos, adaptación a cambios ambientales); y en dominios de cognición social (reconocimiento emocional, interpretación de las emociones, mentalización). Otros investigadores han observado un mayor índice de amnesia anterógrada en respuesta a estímulos negativos, efecto que no se producía ante estímulos positivos funcional.

TRATAMIENTO

No hay consenso en cuál es el tratamiento idóneo del TLP. Además, no existe ningún fármaco aprobado por

la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (AEEM) y la *Food and Drug Administration* (FDA) con una indicación específica para el tratamiento del TLP. La primera se inclina por el uso de uno o pocos psicotrópicos, y la segunda aconseja el uso de varios de ellos. Los psicofármacos más estudiados y que han dado mejores resultados, son los **antipsicóticos atípicos, los antidepresivos y los estabilizadores del estado de ánimo**, pasando a segundo término las benzodiazepinas por su potencial adictivo, particularmente en los pacientes con TLP, que con mucha frecuencia cursan con diversos trastornos por consumo de sustancias.

Es quizás junto con el trastorno afectivo bipolar y la esquizofrenia, una de las entidades nosológicas donde se recurre a la utilización de dos a más psicofármacos para su tratamiento. Los síntomas objetivo son aquellos que llegan a ser más disfuncionales, como es el caso de la depresión, la ansiedad y la impulsividad. Aquí los antidepresivos a dosis más altas que las convencionales para el manejo de la depresión y otros trastornos han resultado ser efectivos. Para el manejo de la agresividad heterodirigida y autoinfligida, así como la disforia, se aconseja el uso de los **estabilizadores del estado de ánimo**, siendo los más estudiados los derivados del **ácido valproico, el carbonato de litio, el topiramato, la lamotrigina y la oxcarbazepina** (figura 15-2). Donde hay un claro acuerdo es el manejo de los inhibidores

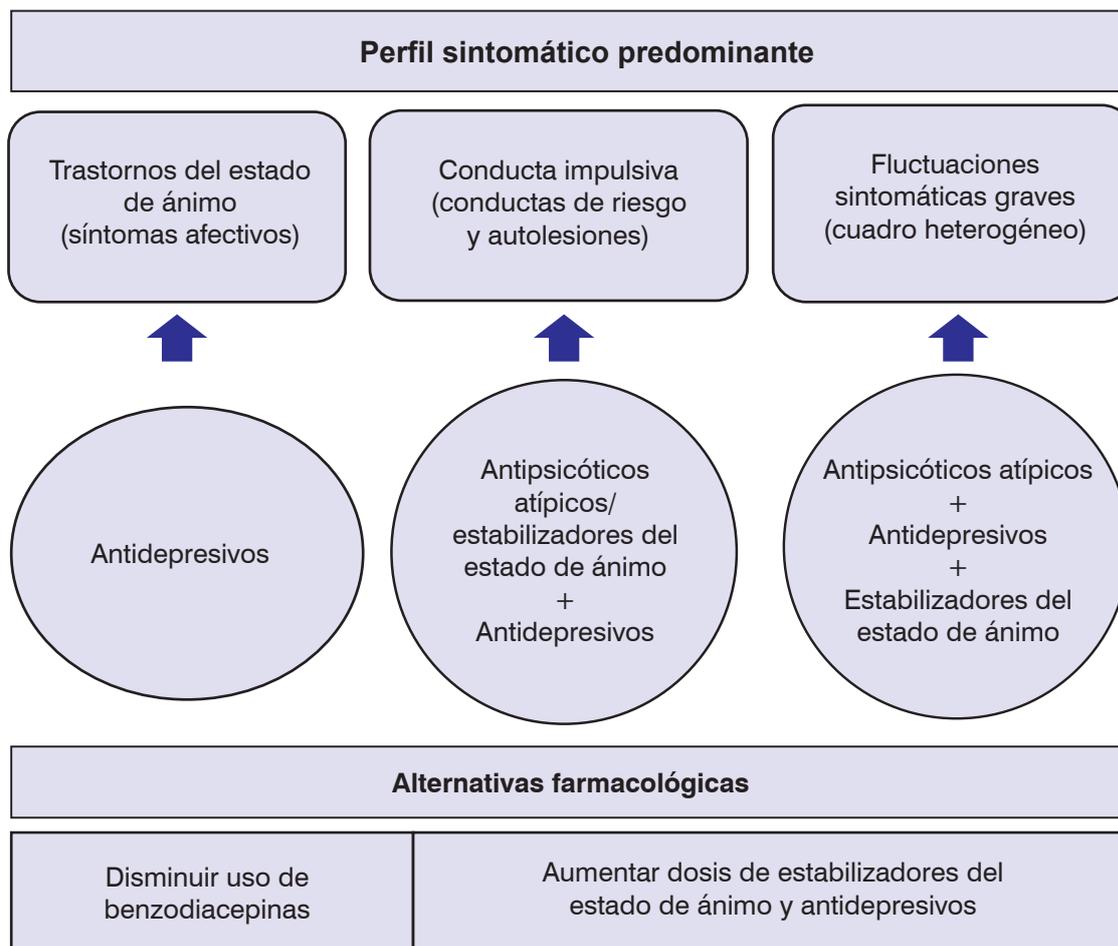


Figura 15-2. Esquemas farmacológicos dirigidos a la sintomatología nuclear del paciente con trastorno límite de la personalidad.

selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), cuando hay síntomas depresivos, cumpliendo estos últimos una doble función sobre los síntomas afectivos, ansiosos y de la impulsividad. Ripoll (2013) realizó una revisión bibliográfica de los ensayos clínicos aleatorizados de los tratamientos farmacológicos empleados en el TLP. Sus conclusiones ponderan al **aripiprazol** y a la **olanzapina** como efectivos en la reducción de síntomas afectivos, impulsividad, agresividad, sensibilidad interpersonal y una mejora global del trastorno (cuadro 15-3).

En la experiencia cotidiana, el ensayo error, dentro de este espectro de posibilidades farmacológicas, es una práctica común entre los profesionales, ya que en ocasiones debemos probar uno o más ensayos hasta llegar a la combinación ideal para cada paciente. Así pues, el tratamiento debe ser individualizado en cada

caso, tomando en cuenta el perfil clínico, la respuesta individualizada y las contraindicaciones por los posibles efectos adversos, sobre todo si estamos usando polifarmacia. Recientemente se ha recomendado el uso de la naltrexona para tratar las conductas agresivas y los síntomas disociativos, así como ácidos grasos omega tres, pero se requieren más estudios para confirmar la utilidad de estas alternativas. En lo que sí hay acuerdo es que la mejor opción es la conjugación terapéutica: la combinación de tratamiento farmacológico con el psicoterapéutico. En los últimos años se ha puesto énfasis en la terapia dialéctica conductual, corriente psicoterapéutica desarrollada por Marsha Linehan en la década los 1990, que integra intervenciones clásicas de la terapia cognitiva conductual para la reestructuración del pensamiento y principios de la filosofía budista para la aceptación de emociones.

Cuadro 15-3. Psicofármacos en la clínica del trastorno límite de la personalidad (Ripoll 2013).

Principio activo	Dosis	Tipo de psicofármaco
Antidepresivos		
Fluoxetina	20 a 80 mg/d	Mejoría leve en los síntomas afectivos, ira y agresión impulsiva. Los efectos terapéuticos pueden ser mayores en hombres o pacientes con altos niveles de agresión impulsiva
Fluvoxamina	150 a 250 mg/d	Mejoría moderada en la inestabilidad afectiva, no en la impulsividad
Paroxetina	20 a 40 mg/d	Posible disminución de las conductas suicidas, sin efecto significativo sobre la depresión (los datos son limitados)
Antipsicóticos		
Haloperidol	3 a 7.8 mg/d	Efectos terapéuticos en paranoia, la agresividad, síntomas ansiosos/afectivos. El efecto es mayor que los antidepresivos tricíclicos, pero no a los IMAO. La adherencia suele ser mala por el empeoramiento del estado general en algunos pacientes por efectos sedantes, síntomas depresivos y síntomas parkinsonicos
Loxapina	14.5 mg/d	Aparente efecto terapéutico en síntomas depresivos y la ira (en relación con la clorpromazina), sin embargo, los datos son limitados
Aripiprazol	15 mg/d	Efectos terapéuticos en síntomas afectivos, agresión, paranoia y funcionamiento global
Olanzapina	2.5 a 10 mg/d	Efectos terapéuticos en la inestabilidad afectiva, impulsividad, agresión, hipersensibilidad interpersonal y gravedad sintomática general del trastorno. Cuenta con un alto riesgo de aumento de peso y efectos metabólicos
Estabilizadores del estado de ánimo		
Carbamazepina	Niveles plasmáticos terapéuticos	Potencial efecto terapéutico en la impulsividad. Puede empeorar síntomas de una depresión melancólica
Valproato semisódico	Dosis terapéutica máxima (cálculo ponderal)	Efectos terapéuticos principalmente en pacientes con altos niveles de agresividad impulsiva, en la hipersensibilidad interpersonal e irritabilidad
Lamotrigina	200 mg/d (dosis máxima tolerada)	Efectos terapéuticos en la ira, la inestabilidad afectiva y la impulsividad. Cuidar la aparición de rash cutáneo
Carbonato de litio	Niveles plasmáticos terapéuticos	Efectos terapéuticos en la inestabilidad afectiva y posiblemente en el funcionamiento general (datos limitados)
Topiramato	200 a 250 mg/d	Efectos terapéuticos sobre la ira, síntomas ansiosos, disfunción interpersonal, en la calidad de vida autorreportada. Puede ser útil para la pérdida de peso

REFLEXIONES

En general todos los autores están de acuerdo en que los trastornos de la personalidad son la expresión de características extremas de varias dimensiones sintomáticas y clínicas: un espectro dinámico y evolutivo. Pero si nos apegamos estrictamente al TLP y con base

en todos los reportes de su rica y compleja sintomatología, hay quienes opinan que en realidad debe considerarse como una entidad aparte de los trastornos de personalidad. Hay trastornos de la personalidad que se mantienen a lo largo del ciclo vital de un individuo y nunca buscan ayuda profesional, porque se encuentran

en una constante egosintonía de su psicopatología, sin generarles problemas que ameriten algún tratamiento, o porque el nivel de introspección de su trastorno es bajo, o bien, la misma estructura caracterial no tiene cabida a la más mínima autocrítica, como es el caso del trastorno narcisista de la personalidad. No es el caso del TLP, donde la elevada prevalencia del trastorno en los registros de los servicios ambulatorios como en los hospitales habla claramente de ello, desplazando inclusive a diagnósticos como el de la esquizofrenia y del trastorno afectivo bipolar. Es pues, sin duda, un trastorno grave, de repercusiones serias en la vida de los pacientes, de sus familiares y de la sociedad en su conjunto. Indudable es la necesidad de desarrollar estudios retrospectivos y prospectivos con elevado rigor científico para poder entender con mayor claridad su naturaleza clínica y sus límites nosológicos, ya sea como de una entidad patológica cuya variabilidad sintomática depende de la edad, o simplemente como producto de una combinación desafortunada de los núcleos psicopatológicos de trastornos del estado de ánimo y de los impulsos, fenómeno que se observa con elevada frecuencia en los pacientes con diagnóstico de TLP.

CONCLUSIONES

El trastorno límite de la personalidad es una alteración psiquiátrica grave que quizás quede ubicado en los

próximos años en una categoría diagnóstica aislada, sindrómica y espectral, que aqueja a un porcentaje relativamente alto de la población femenina, sin excluir a la masculina. En los últimos años ha pasado a ser un trastorno protagónico, tanto en los servicios de salud mental ambulatorios como los de mediana estancia. Es clara la asociación entre la exposición a medios ambientes adversos durante la infancia y el TLP, entre los que se encuentran el abuso sexual, el físico y el psíquico extremos. Se han hecho avances importantes en la identificación de las bases neurobiológicas del trastorno. Es patente que por lo menos en algunos casos la heredabilidad existe, pero es necesario hacer más estudios concluyentes. Los posibles genes candidatos son los pertenecientes a los sistemas serotoninérgico, dopaminérgico y noradrenérgico, lo que explica la desregulación afectiva, la autoagresividad y las conductas impulsivas. Uno de los sistemas neuronales más estudiados es el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Otro hallazgo es la falla en la metilación del receptor de los glucocorticoides (GR) alterado por los traumas infantiles (teoría epigenética). No hay un acuerdo unitario entre el mejor tratamiento farmacológico, aunque los antidepresivos, los antipsicóticos atípicos y los estabilizadores del estado ánimo son los que mejores resultados han dado. Se ha avanzado en la identificación de las estrategias psicoterapéuticas más efectivas, la terapia cognitivo conductual y la dialéctica conductual son las que han demostrado mayor efectividad (figura 15-3).

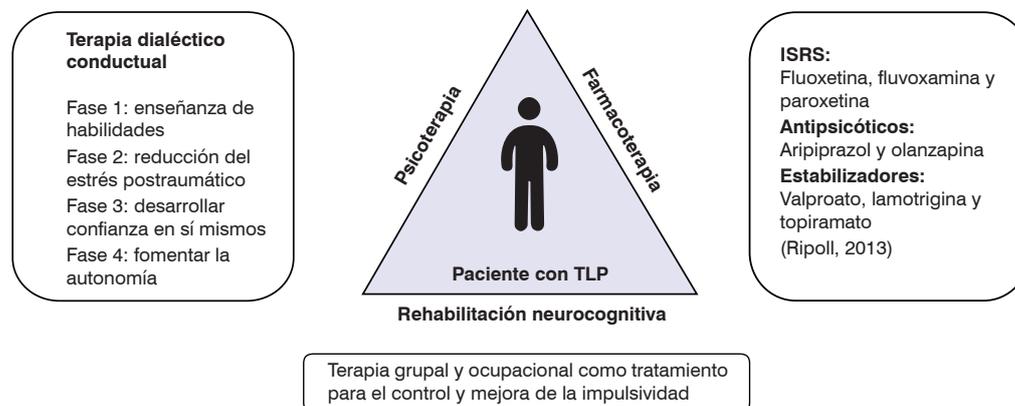


Figura 15-3. Tratamiento integral en los pacientes con trastorno límite de la personalidad.

PUNTOS CLAVE

- a) En el momento actual, el modelo más aceptado es el que considera al TLP como un trastorno del desarrollo, resultado de una relación transaccional entre la vulnerabilidad constitucional del individuo y la irrupción de estresores psicosociales en periodos de mayor riesgo (infancia y adolescencia), durante el proceso madurativo: teoría biosocial y teoría de la mentalización.
- b) Los focos terapéuticos nucleares para el TLP son: la inestabilidad afectiva, la agresividad e impulsividad, la disfunción en las relaciones interpersonales y las conductas suicidas.
- c) No hay consenso en cuál es el tratamiento idóneo del TLP. Además, no existe ningún fármaco aprobado por la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (AEEM) y la Food and Drug Administration (FDA) con una indicación específica para el tratamiento del TLP.
- d) Habitualmente se utilizan antidepresivos, antipsicóticos atípicos y estabilizadores del estado de ánimo en dosis convencionales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. Akiskal, H. S. (2004). Demystifying borderline personality: critique of the concept and unorthodox reflections on its natural kinship with the bipolar spectrum.
2. *American Psychiatric Association* (1994), "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)". Washington, DC: American Psychiatric Association.
3. American Psychiatric Association (2002), *Guía Clínica para el tratamiento del Trastorno Límite de la Personalidad*. Barcelona: Ars Medica.
4. American Psychiatric Association. (2001). *Practice guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder*. American Psychiatric Pub.
5. Azcárate, J. C., Bayón, C., Casas, R., Costi, C., Melendo, J. J., & Pérez, E. (2005). Recorriendo los límites. *Guía práctica para familiares y pacientes con trastorno límite de personalidad*. Madrid: Consejería de Sanidad y Consumo
6. Bateman, A., & Fonagy, P. (1999). Effectiveness of partial hospitalization in the treatment of borderline personality disorder: a randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 156(10), 1563-1569.
7. Beck, A. T., Davis, D. D., & Freeman, A. (2005). *Terapia cognitiva de los trastornos de la personalidad*. Artmed Editora.
8. Beck, A. T., Davis, D. D., & Freeman, A. (Eds.). (2015). *Cognitive therapy of personality disorders*. Guilford Publications.
9. Bohus, M., Haaf, B., Stiglmayr, C., Pohl, U., BoÈhme, R., & Linehan, M. (2000). Evaluation of inpatient dialectical-behavioral therapy for borderline personality disorder—a prospective study. *Behaviour Research and Therapy*, 38(9), 875-887.
10. Calvo Piñero, N., Caseras Vives, X., Gutiérrez Ponce de León, F., & Torrubia Beltri, R. (2002). Adaptación española del Personality Diagnostic Questionnaire-4+(PDQ-4+). *Actas Españolas de Psiquiatría*.
11. Cervera, G. (2005). *Trastorno Límite de la Personalidad. Paradigma de la comorbilidad psiquiátrica*. Ed. Médica Panamericana.
12. Cloninger, C. R., Przybeck, T. R., Svrakic, D. M., & Wetzel, R. D. (1994). *The Temperament*

- and Character Inventory (TCI): A guide to its development and use.
13. Costa, P. T., & McCrae, R. R. (1992). Revised neo personality inventory (neo pi-r) and neo five-factor inventory (neo-ffi), vol. 101. Odessa: *Psychological Assessment Resources*.
 14. Dolan-Sewell, R. T., Krueger, R. F., & Shea, M. T. (2001). *Co-occurrence with syndrome disorders*.
 15. Espinosa, V. H. (1996). Personalidad borderline y el criterio de realidad. *Temas de Psicoanálisis*, (1), 127-144.
 16. Eysenck H.J., Eysenck M.W (1985). *Personality and Individual Differences. A natural science approach*. Nueva York: Plenum.
 17. Fernández-Guerrero, M. J. (2017). *Los confusos límites del trastorno límite*. *Revista de la asociación española de neuropsiquiatría*, 37(132), 399-413.
 18. Ferrer Vinardell, M. (2014). *Trastorno límite de la personalidad: diferentes manifestaciones de un mismo trastorno*. Universitat Autònoma de Barcelona,
 19. First, M., Spitzer, R. L., Gibbon, M., & Williams, J. B. W. (1999). *Entrevista clínica estructurada para los trastornos del eje I del DSM-IV: SCID-I*. Versión Clínica. Ed. Masson. Barcelona.
 20. Gray, J. A. (1982). Précis of The neuropsychology of anxiety: An enquiry into the functions of the septo-hippocampal system. *Behavioral and brain sciences*, 5(3), 469-484.
 21. Grupo de trabajo del Consejo Asesor sobre Asistencia Psiquiátrica y Salud Mental. Servicio Catalán de la Salud (Departamento de Sanidad y Seguridad Social) (Ed.). (2006). *Trastorno límite de la personalidad (TLP)* (Cuaderno de Salud Mental ed., Vol. 8). CATSALUT, Barcelona
 22. Gunderson, J. G., & Links, P. S. (2001). *Borderline Personality Disorder: A Clinical Guide*. Washington: American Psychiatric Pub.
 23. Gunderson, J. G., & Links, P. S. (2002). *Trastorno límite de la personalidad: guía clínica*. Ars Medica.
 24. Gunderson, J. G., Kolb, J. E., & Austin, V. (1981). The diagnostic interview for borderline patients. *The American Journal of Psychiatry*.
 25. Gutiérrez, F., Torrens, N., Boget, T., Martin-Santos, R., Sangorrin, J., Pérez, G., & Salamero, M. (2001). Psychometric properties of the Temperament and Character Inventory (TCI) questionnaire in a Spanish psychiatric population. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 103(2), 143-147.
 26. Kernberg, O. F. (1993). *Severe personality disorders: Psychotherapeutic strategies*. Yale University Press.
 27. Koons, C. R., Robins, C. J., Tweed, J. L., Lynch, T. R., Gonzalez, A. M., Morse, J. Q., ... & Bastian, L. A. (2001). Efficacy of dialectical behavior therapy in women veterans with borderline personality disorder. *Behavior therapy* 32(2), 371-390.
 28. Linehan M.M. *Skills Training Manual for Borderline Personality Disorders*. Nueva York: Guilford Press, 1993.
 29. Linehan, M. M. (1993). *Skills training manual for treating borderline personality disorder*. Guilford Press.
 30. Linehan, M. M. (2003). *Manual de tratamiento de los trastornos de personalidad límite*. Madrid: Paidós.
 31. Linehan, M. M., Armstrong, H. E., Suarez, A., Allmon, D., & Heard, H. L. (1991). Cognitive-behavioral treatment of chronically parasuicidal borderline patients. *Archives of General Psychiatry* 48(12), 1060-1064.
 32. Linehan, M. M., Dimeff, L. A., Reynolds, S. K., Comtois, K. A., Welch, S. S., Heagerty, P., & Kivlahan, D. R. (2002). Dialectical behavior therapy versus comprehensive validation therapy plus 12-step for the treatment of opioid dependent women meeting criteria for borderline personality disorder. *Drug and alcohol dependence*, 67(1), 13-26.
 33. Linehan, M. M., Heard, H. L., & Armstrong, H. E. (1993). Naturalistic follow-up of a behavioral treatment for chronically parasuicidal borderline patients. *Archives of General Psychiatry*, 50(12), 971-974.
 34. Linehan, M. M., Schmidt, H., Dimeff, L. A., Craft, J. C., Kanter, J., & Comtois, K. A. (1999). Dialectical behavior therapy for patients with borderline personality disorder and drug-dependence. *American Journal on Addictions*, 8(4), 279-292.
 35. Linehan, M. M., Tutek, D. A., Heard, H. L., &

- Armstrong, H. E. (1994). Interpersonal outcome of cognitive behavioral treatment for chronically suicidal borderline patients. *American Journal of Psychiatry*, 151(12), 1771-1775.
36. López-Ibor, J. J., & Carrasco, J. L. (2009). Alteraciones neuropsicológicas en el trastorno límite de la personalidad: estrategias de detección. *Actas Esp Psiquiatr*, 37(4), 185-190.
37. Low, G., Jones, D., Duggan, C., Power, M., & MacLeod, A. (2001). The treatment of deliberate self-harm in borderline personality disorder using dialectical behaviour therapy: A pilot study in a high security hospital. *Behavioural and cognitive psychotherapy*, 29(1), 85-92.
38. Magnavita, J. J. (Ed.). (2004). *Handbook of personality disorders: Theory and practice*. John Wiley & Sons.
39. Matthew M., Mackay M., C. Wood., Brantley J (2017). *Manual Práctico de Terapia Dialéctico Conductual*. Ed. Descleé de Brouwer, S.A.
40. Millon, T., & Davis, R. O. (1996). *Disorders of personality: DSM-IV and beyond*. John Wiley & Sons.
41. Montoliú, J. M., Gunderson, J. G., & Gabbard, G. O. (2002). *Psicoterapia en los trastornos de personalidad* de John G. Gunderson y Glen O. Gabbard (Comps.). Editorial Ars Medica, Colección "Revisiones en Psiquiatría" (Psiquiatría Editores, SL Barcelona, 2.002). Aperturas psicoanalíticas: Revista de psicoanálisis, (12), 12.
42. Oldham, J. M., Skodol, A. E., & Bender, D. S. (2007). Oldham, JM. *Tratado de los trastornos de la personalidad* 2007. Elsevier España.
43. OMS, I. (1996). *Examen Internacional de los Trastornos de la Personalidad*. Madrid: Meditor.
44. Pfohl, B., Blum, N., & Zimmerman, M. (1997). *Structured interview for DSM-IV personality: Sidp-IV*. American Psychiatric Pub
45. Ripoll, L. H., Triebwasser, J., & Siever, L. J. (2011). Evidence-based pharmacotherapy for personality disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 14(9), 1257-1288.
46. Ripoll, L.H (2013). Psychopharmacologic treatment of borderline personality disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 15 (2), 213-221.
47. Roca Bennasar M (coordinador) (2004). *Trastornos de la Personalidad*. Barcelona: Psiquiatría editores, S. L.
48. Roth, A., & Fonagy, P. (1996). *What works for whom? A critical review of psychotherapy research*. New York: The Guilford Press.
49. Rothe, J. P. (Ed.). (2017). *The scientific analysis of personality*. Routledge.
50. Rubio-Larrosa, V. (2021). Los síntomas ocultos en el trastorno límite de la personalidad. *Trastorno límite*. <https://www.trastornolimito.com/tlp/los-sintomas-ocultos-en-el-trastorno-limite-de-la-personalidad>
51. Ruocco A (2005). The neuropsychology of borderline personality disorder: A meta-analysis and review. *Psychiatry Research* 137:191-202.
52. Szman, N., Díaz, M. D. P., & Sancho, A. R. (2004). *Trastorno borderline de personalidad*. Grupo Editorial Entheos.
53. Thomas, N., Gurvich, C., & Kulkarni, J. (2019). Borderline personality disorder, trauma, and the hypothalamus–pituitary–adrenal axis. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 15, 2601.
54. Torgersen, S., Lygren, S., Øien, P. A., Skre, I., Onstad, S., Edvardsen, J., ... & Kringlen, E. (2000). A twin study of personality disorders. *Comprehensive psychiatry* 41(6), 416-425.
55. Van den Bosch L.M., Verheul R., Schippers G.M. et al. Dialectical Behavior Therapy for borderline patients with and without substance use problems. Implementation and long term effects. *Addiction Behavior*, 2002;vol. 27 (6): 911-23.
56. Young, J. E. (1999). *Cognitive therapy for personality disorders: A schema-focused approach*. Professional Resource Press/Professional Resource Exchange.
57. Zanarini, M. C., Gunderson, J. G., Frankenburg, F. R., & Chauncey, D. L. (1989). The revised diagnostic interview for borderlines: discriminating BPD from other axis II disorders. *Journal of Personality Disorders* 3(1), 10-18.
58. Zuckerman, M. (1984). Sensation seeking: A comparative approach to a human trait. *Behavioral and brain sciences* 7(3), 413-434.

Abordaje psicoterapéutico en el trastorno límite de la personalidad

Lucero Ramírez Carbajal

INTRODUCCIÓN

El trastorno límite de la personalidad (TLP) es un trastorno mental caracterizado por un patrón global y persistente de inestabilidad en las relaciones interpersonales, distorsión de la autoimagen, alteración en la percepción de los afectos y dificultad para regular las emociones, que conlleva a cambios bruscos del estado de ánimo, pasando de un estado depresivo a un estado de intensa ira o ansiedad, impulsividad (intentos suicidas recurrentes, promiscuidad, consumo de sustancias psicoactivas, autolesión, gastos excesivos), temor al

abandono real o imaginario, sentimientos crónicos de soledad y vacío, búsqueda de la novedad. Cuando estos pacientes están en crisis acuden frecuentemente a los servicios de urgencias debido a síntomas como agresividad, impulsividad, ansiedad intensa, depresión severa, autolesiones, intentos o gestos suicidas, por lo que en dichas áreas el diagnóstico y tratamiento del TLP se vuelve un desafío para los médicos de urgencias.

El origen del TLP es multifactorial: la herencia biológica, los factores psicológicos y sociales son los tres rubros principalmente implicados en el desarrollo

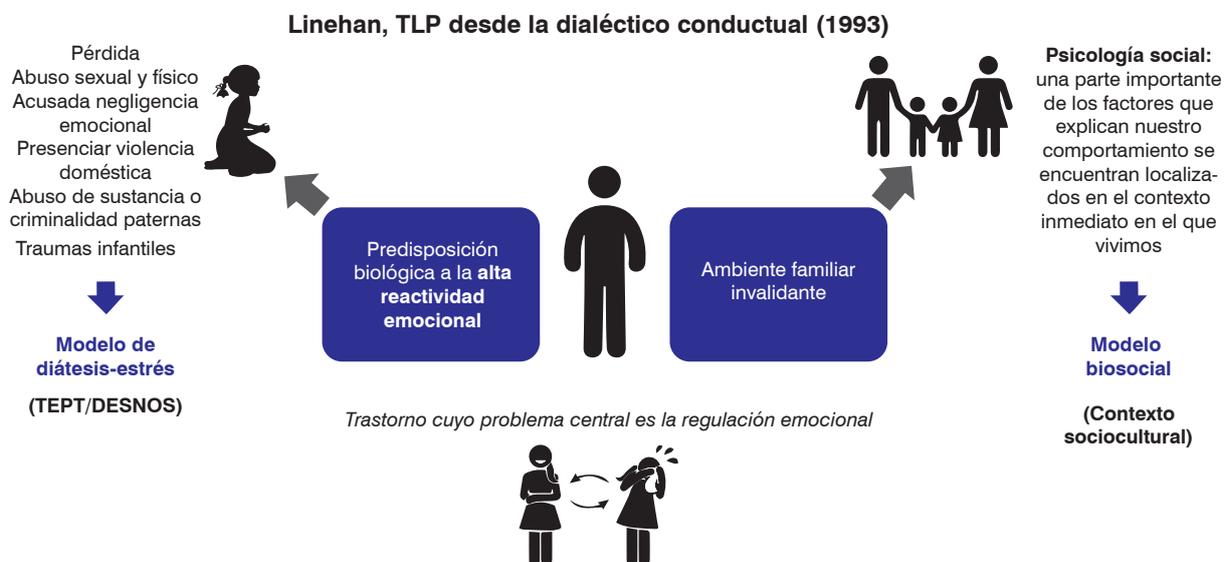


Figura 16-1. Conjugación de los modelos etiopatogénicos del trastorno límite de la personalidad.

de esta patología (Paris, 2007; Paris et al., 1994; Paris, 1997; White et al., 2003; Zanarini, 2000) (figura 16-1). En algún momento de la historia este trastorno se consideró como una enfermedad intratable; sin embargo, el estudio de Gunderson et al. informó una tasa de remisión de aproximadamente 45% a dos años y de 85% a 10 años, lo que indica que el diagnóstico correcto y el manejo adecuado y oportuno pueden permitir que el paciente lleve una vida normal (Gunderson, 2011; Biskin, 2015).

Debido a la gravedad y variabilidad de la psicopatología manifestada por este tipo de pacientes, el tratamiento representa un reto para los profesionales de la salud mental. Se estima una prevalencia del TLP de 1.6 a 2% en la población general, de 10% en las áreas de atención primaria, de 20% en los servicios de urgencias y hasta de 30% en áreas de hospitalización psiquiátrica. Frecuentemente los pacientes con TLP presentan un deterioro severo en su funcionalidad global, con una elevada comorbilidad con trastornos de ansiedad y trastornos depresivos, trastornos de la alimentación y trastornos por consumo de sustancias, por lo tanto, se trata de un trastorno mental de difícil manejo. Y lo es, por un lado, debido a que los tratamientos farmacológicos son sólo coadyuvantes para disminuir ciertos síntomas como la impulsividad y la inestabilidad emocional; y por el otro debido a que con los tratamientos psicoterapéuticos tampoco se han obtenido resultados muy satisfactorios, observándose una alta tasa de abandono de los mismos.

Teniendo en consideración la complejidad del TLP, sus consecuencias y las dificultades para su abordaje; los desafíos iniciales para el especialista de la salud mental incluyen realizar un diagnóstico preciso y un tratamiento adecuado. Utilizar una entrevista de diagnóstico estructurada o semiestructurada (First, Gibbon, Spitzer, Williams y Benjamin, 1997; Loranger, Sartorius, Andreoli y Berger, 1994) suele ser una solución muy práctica. Estos instrumentos requieren que los médicos hagan ciertas preguntas específicas de la disfunción para evaluar los trastornos de personalidad, lo que aumenta la probabilidad de identificar TLP (Ryder, Costa y Bagby, 2007).

Evaluar la gravedad del trastorno y el grado de deterioro del paciente guía al especialista a seleccionar un caso apropiado para su nivel de habilidad y experiencia; los casos graves deben remitirse a un psicoterapeuta con amplia experiencia en TLP. El especialista también debe estar alerta a diversas contraindicaciones conductuales, incluidas las hospitalizaciones frecuentes, el consumo de sustancias psicoactivas, los trastornos alimentarios, los problemas legales frecuentes y las características antisociales, debido a que los pacientes con estos marcadores probablemente impondrán cargas adicionales al psicoterapeuta (Arntz y van Genderen, 2009; Yeomans, Clarkin y Kernberg, 2002).

A continuación, presento una breve revisión sobre los esquemas terapéuticos más utilizados en la actualidad en el paciente con TLP.

ABORDAJE DEL PACIENTE CON TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD

Existen numerosos estudios que consideran que el personal médico y paramédico proyecta una actitud negativa hacia los pacientes con TLP, sobre todo hacia los pacientes con conducta autolesiva o suicida (Peso, Kendal, 2013; Bodner et al., 2015; Kate et al., 2012). Las principales razones para mostrar una actitud negativa hacia este tipo de pacientes incluyen el estigma, que los pacientes son considerados manipuladores, la falta de optimismo para la recuperación, la presión del trabajo, la mala capacidad de comunicación y las restricciones de tiempo (Peso, Kendal, 2013; Treloar, 2009). En un estudio realizado entre el personal médico y paramédico de un área de psiquiatría, las enfermeras mostraron un enfoque negativo, así como una menor compasión y esperanza por la recuperación de estos pacientes, seguidas por el psiquiatra y el psicólogo (Bodner et al., 2015; Kate et al., 2012; Black et al., 2011). Además, se observó que el personal del hospital general presenta una actitud más adversa hacia los pacientes con TLP que los empleados del departamento de psiquiatría (Bodner et al., 2015).

Una actitud negativa hacia el paciente con TLP en crisis los hace más volátiles, dificultando el diagnóstico y el tratamiento; además de conducir al médico a la toma de decisiones erróneas como hospitalizaciones innecesarias, evaluaciones de seguridad inadecuadas, uso innecesario de medicamentos, uso extremo de restricciones físicas y, en última instancia, una mayor responsabilidad (Bodner et al., 2015; Kate et al., 2012; Black et al., 2011). Por lo tanto, es necesario que el médico que atiende a un paciente con TLP esté atento a su manera de reaccionar.

MANEJO DEL PACIENTE CON TRASTORNO LÍMITE EN EL SERVICIO DE URGENCIAS

Cuando se trata a un paciente con TLP en un servicio de urgencias, el primer objetivo del médico debe ser la intervención en situaciones de crisis. Para los pacientes con agitación, generalmente se recomienda la farmacoterapia específica de síntomas y para los pacientes no agitados, la psicoterapia corta pero intensiva, principalmente la terapia conductual dialéctica (DBT), que tiene un efecto positivo. El tratamiento indicado para estos pacientes son los diferentes tipos de psicoterapia, sin embargo, los efectos de la psicoterapia suelen ser de pequeños a medianos. El manejo adecuado del riesgo junto con el desarrollo de una actitud positiva y empática hacia estos pacientes, los ayudará a “normalizarse” en un entorno de urgencias, después de lo cual se puede decidir el curso del tratamiento.

Los pacientes con TLP acuden a urgencias en estado de crisis, lo que incluye episodios súbitos de autolesión, intento suicida, agresividad, impulsividad, ansiedad intensa, alucinaciones de corta duración y delirios “episodios micro psicóticos” (Koehne Sands, 2008; Cailhol et al., 2008). Estas crisis suelen ser de corta duración, de naturaleza grave y de intensidad variable de un individuo a otro. Una vez que el paciente ha llegado al servicio de urgencias, el estado de crisis puede persistir o haber remitido, permaneciendo el paciente con un fuerte estrés emocional y poco cooperador con el personal médico. Con un estrés tan elevado y una difícil situación en el servicio de urgencias, identificar

la enfermedad, manejar al paciente y definir el curso del tratamiento se convierte en un desafío no sólo para el psiquiatra que lo atiende sino también para el personal que lo acompaña. Es necesario un diagnóstico preciso de la enfermedad para decidir el futuro régimen de tratamiento. Un paciente califica como TLP si cumple con los cinco criterios de los nueve mencionados en el DSM-5 (2013). Esto permite variaciones significativas en la presentación de los síntomas de un paciente con TLP a otro.

Identificar el TLP suele ser más difícil en el área de urgencias, debido a la superposición de ciertas características clínicas del trastorno bipolar (TB). La situación empeora aún más cuando el paciente en crisis muestra un comportamiento perturbador y no coopera. Por lo tanto, los médicos se enfrentan a un dilema diagnóstico y a la frustración. En el 2012 Borschmann et al., definieron la intervención en crisis como “*una respuesta inmediata de una o más personas a la angustia aguda experimentada por otra persona, que está diseñada para garantizar la seguridad y la recuperación y no dura más de un mes*”. La prioridad del médico en urgencias con un paciente con TLP es abordar cualquier síntoma agudo de angustia y calmar al paciente. Sin embargo, el procedimiento para tal intervención en crisis es subjetivo. En pacientes muy agitados el objetivo principal es calmarlos y el manejo de la agitación se puede lograr a través de la farmacoterapia, como la administración de benzodiazepinas y/o antipsicóticos; manejo conductual y técnicas psicológicas como desescalamiento o contención física (Nordstrom, Allen 2013). Recientemente, algunos estudios han informado que los antipsicóticos atípicos como la olanzapina, ziprasidona y loxapina son más efectivos para el tratamiento de las crisis agudas en pacientes con TLP que acuden al servicio de urgencias (Pascual et al., 2006; Damsa et al., 2007; Kruger et al., 2016; Roncero et al., 2016). La administración intramuscular de una dosis única de olanzapina dio como resultado una rápida reducción de la agitación en los pacientes con TLP y se toleró bien, y sólo 16% de los pacientes requirió una segunda dosis (Damsa et al., 2007). Roncero et al. han demostrado la eficacia de la loxapina para controlar la agitación en situaciones de emergencia. En su estudio, la inhalación de una dosis

única de loxapina (9.1 mg) fue suficiente para calmar a los pacientes con agitación aguda (Roncero et al., 2016). Sin embargo, es un fármaco que no se encuentra en México.

Es frecuente que los pacientes con TLP presenten un alto nivel de ansiedad, para ello la administración de benzodiazepinas, clonazepam, ha demostrado ser eficaz para reducir la ansiedad (Fagin, 2004; Asociación Estadounidense de Psiquiatría. Guía práctica para el tratamiento de pacientes con trastorno límite de la personalidad, 2001), lo contrario se ha informado respecto al alprazolam: agrava una respuesta hostil. En el caso del paciente cuya crisis ha remitido al llegar al servicio de urgencias, pero que aún experimenta un estrés emocional grave -como los que han intentado suicidarse- la psicoterapia es la mejor opción de tratamiento (Sledge et al., 2014). En esta situación la psicoterapia debe ser relativamente intensa y por un periodo breve, debe interrumpirse antes de que el paciente desarrolle una dependencia hacia el terapeuta.

La terapia conductual dialéctica (DBT) intensiva, consistente en sesiones de terapia individual con énfasis en el entrenamiento de habilidades proporcionado en grupos, habilidades de atención plena y consulta en equipo durante tres semanas, ha demostrado ser efectiva para pacientes con TLP en crisis, especialmente con intentos o gestos suicidas (McQuillan et al., 2005; Bernhardt et al., 2005). Soler et al. (2009) pusieron a prueba la eficacia diferencial del aprendizaje de habilidades para el manejo de los conflictos emocionales, el manejo de las relaciones interpersonales, el *mindfulness* para mejorar el autocontrol emocional y el aprendizaje de estrategias para aumentar la tolerancia a la frustración. En general los resultados mostraron que el aprendizaje de habilidades específicamente entrenadas con DBT estuvo relacionado con un menor número de abandonos de la terapia (34.5% en la DBT contra 63.4% en un grupo psicoterapéutico estándar); además mostró una mayor disminución de los síntomas ansiosos depresivos y de la impulsividad en comparación con el grupo psicoterapéutico estándar. Diversos ensayos clínicos recomiendan el uso de la terapia dialéctica conductual (DBT) en mujeres con diagnóstico de TLP, particularmente si presentan

tendencia suicida y conducta autolesiva, impulsividad y agresividad.

Muchos estudios sugieren que después de la intervención en crisis, estos pacientes deben continuar con otro tipo de psicoterapia, como la terapia centrada en esquemas (ST) y la terapia basada en la mentalización (MBT). En la actualidad la MBT está ampliamente sugerida e incluida en las guías de tratamiento del TLP, debido a la efectividad y validación mostrada por numerosos estudios clínicos. Además, varios estudios han encontrado que los efectos intensivos de MBT en pacientes ambulatorios son superiores al tratamiento convencional (Bateman Fonagy, 2009). De manera similar, la terapia centrada en esquemas (ST) es un modelo de psicoterapia que integra intervenciones cognitivas, experienciales y conductuales, lo que es muy eficaz para disminuir los síntomas graves del TLP (Reiss et al., 2014).

GESTIÓN DE RIESGOS

A menudo los pacientes con TLP presentan conductas disruptivas, como autolesiones, agresividad, impulsividad o intentos suicidas; lo cual pone en riesgo significativo tanto al paciente como a terceras personas. Por lo tanto, el tratamiento de un paciente con este trastorno debe considerar siempre la gestión de riesgos, especialmente a medida que el paciente se acerca al momento del egreso del hospital, esto implica tener una buena comunicación con el paciente. Se realizaron estudios donde encontraron que los pacientes con conductas disruptivas tenían menos probabilidades de contar con una red de apoyo primaria y tenían más problemas relacionados con el trabajo que un paciente sin conducta disruptiva (Theinhaus et al., 1995; Boggild et al., 2004). En estas circunstancias es labor del médico desarrollar una buena relación mediante una comunicación adecuada y discutir los problemas para encontrar soluciones alternativas junto con el paciente; incluirlos en hospital parcial ha demostrado ser eficaz en el manejo de crisis en el TLP (Bateman Fonagy, 1999; Paris 2004).

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO

Existen factores empíricamente fundamentados que son comunes a la mayoría de las psicoterapias, así como factores más específicos de los tratamientos del TLP basados en la evidencia, que tienen una probabilidad lógica y clínica de ser efectivos para abordar la psicopatología de un paciente con TLP.

En este apartado enumero algunos principios para organizar y realizar psicoterapia con un paciente con TLP. Estos principios se basan en factores comunes genéricos (Norcross y Wampold, 2011) e incorporan factores de tratamiento del TLP relevantes (Arntz y van Genderen, 2009; Bateman y Fonagy, 2006; Goldman y Gregory, 2010; Koerner, 2012; Yeomans et al., 2002) para crear un tratamiento estructurado, consistente y coherente que permita promover la alianza terapéutica, facilitar el cambio y disminuir la probabilidad de resultados negativos.

CREAR Y MANTENER LÍMITES

La falta de estructura es uno de los mejores predictores de un resultado negativo en cualquier paciente (Mohl, 1995). Para los pacientes con TLP es particularmente importante un tratamiento bien estructurado, dado que su vida es regularmente caótica. Crear y mantener un marco terapéutico es una magnífica manera de estructurar un tratamiento. Al hacerlo el terapeuta establece los límites del tratamiento y define las responsabilidades de ambos (terapeuta y paciente).

Con la creación del marco se orienta al paciente hacia el tratamiento, ya que se establecen los arreglos y acuerdos básicos con respecto a la programación de fecha, horario, duración y frecuencia de las sesiones, así como el costo, los métodos de pago apropiados, las vacaciones y las cancelaciones. También incluye la obtención del consentimiento informado y la identificación de los límites de la confidencialidad. Así mismo hay que explicar claramente la duración potencial del tratamiento (por ejemplo: “usted y yo trabajaremos juntos hasta el próximo...”). Es de primordial importancia en el caso del paciente con TLP marcar pautas claras sobre cómo

contactar al terapeuta fuera de las sesiones, incluyendo qué califica como crisis y qué hacer si se presenta una cuando el terapeuta no está disponible.

Una vez establecidos los límites, el terapeuta los debe mantener abordando las desviaciones del marco acordado (por ejemplo: la falta de pago, tardanzas o cancelaciones recurrentes, llamadas telefónicas frecuentes). Mantener el marco es una responsabilidad importante que requiere un enfoque firme y consistente, pero flexible (Bateman y Fonagy, 2006; Yeomans et al., 2002). Es válido negociar compromisos cuando las circunstancias cambian o si existe una indicación clínica para hacerlo. Si bien la alteración del marco es un proceso de colaboración, el terapeuta tiene la última palabra y debe transmitir expectativas de cumplimiento.

UN TERAPEUTA “SUFICIENTEMENTE BUENO”

Los atributos y actitudes de un psicoterapeuta se consideran factores comunes importantes (Norcross y Wampold, 2011). La evidencia sugiere que las habilidades de un terapeuta para ser genuino (Kolden et al., 2011), expresar empatía (Elliott et al., 2011) y brindar una consideración positiva (Farber y Doolin, 2011) contribuyen a obtener resultados positivos. Gunderson sugirió que para un trabajo exitoso con pacientes con TLP se requieren atributos adicionales como una actitud optimista, adaptabilidad, compostura y perseverancia.

Winnicott reconoció que un cuidador no puede atender perfectamente a un bebé; más bien, un cuidador “lo suficientemente bueno” está razonablemente sintonizado e intenta resolver los desajustes de manera oportuna. Aplicando este concepto a la psicoterapia, los médicos se esfuerzan por ser “suficientemente buenos”, esto implica reconocer los límites de sus conocimientos y habilidades, aprender de los errores, afrontar la incertidumbre y aceptar las debilidades humanas; demostrando compromiso con sus responsabilidades de manera confiable y madura. El médico reconoce la imposibilidad de estar disponible o ser empático todo el tiempo y que ciertos eventos (vacaciones, enferme-

dades) pueden frustrar a un paciente con TLP. Es decir, están razonablemente sintonizados y se esfuerzan por abordar los desajustes.

ACEPTACIÓN Y CAMBIO DE SALDO

El psicoterapeuta se enfrenta a una ineludible paradoja: debe sumergirse en el momento para empatizar con el paciente y distanciarse emocionalmente para mantener los límites o para ofrecer perspectivas para fomentar el cambio (Bateman y Fonagy, 2006). Filosóficamente, los terapeutas se esfuerzan por adoptar una postura dialéctica en la que simultáneamente aceptan al paciente y facilitan el cambio en él (Koerner, 2012). Desde el punto de vista práctico esto significa “moverse” entre la validación y el cambio durante una sesión (frecuentemente en la misma intervención) y navegar de manera flexible en esta contradicción (Koerner, 2012).

En el contexto terapéutico validar es reconocer y comprender la experiencia del paciente. El terapeuta escucha con atención, refleja con precisión lo que dice el paciente y luego comunica su comprensión de una manera empática. La validación parece reducir la excitación fisiológica y psicológica en el paciente y se cree que promueve respuestas más adaptativas (Shenk y Fruzzetti, 2011).

Encontrar validez en cada pensamiento, sentimiento o comportamiento de un paciente con TLP puede ser un desafío. Cuando surgen dificultades, los terapeutas deben considerar cómo la experiencia del paciente se ajusta a su psicología y circunstancias. La tarea paradójica es validar la experiencia del paciente sin aceptar componentes desadaptativos. Se requiere sensibilidad y franqueza; el terapeuta reflexiona, describe lo que tiene sentido y lo que no, y luego invita al paciente a considerar alternativas. La validación suele acercar al terapeuta y al paciente, y aunque en un principio esto puede gustarle al paciente, también puede provocarle una ansiedad considerable. El cambio implica abordar las formas habituales del paciente para confrontarse con los problemas y luego enseñar métodos efectivos de afrontamiento y habilidades de resolución de pro-

blemas. Si bien las formas de respuesta habituales del paciente pueden proporcionarle alivio, invariablemente son desadaptativas y el terapeuta debe abordar persistentemente estas conductas disfuncionales. El terapeuta debe centrarse en las consecuencias de la conducta más que en las motivaciones del paciente, también debe identificar con tacto los aspectos desagradables, incongruentes o autodestructivos. El siguiente paso es generar métodos de afrontamiento adaptativos o nuevas soluciones a los problemas. Las intervenciones que facilitan el cambio son componentes importantes de un tratamiento eficaz (Arntz y van Genderen, 2009; Koerner, 2012). El terapeuta y el paciente deben moderar sus expectativas sobre la naturaleza y el ritmo del cambio, ya que se produce de manera gradual y progresiva; la evidencia clínica sugiere que, si bien algunos síntomas pueden desaparecer en seis meses, puede llevar más de un año un cambio sostenido (Bateman y Fonagy, 2006; Yeomans et al., 2002). El cambio generalmente requiere intervenciones que el paciente considera invalidantes, lo que puede conducir a la ruptura de la alianza, por lo que el terapeuta aborda cualquier ruptura.

GESTIONAR LA CONTRATRANSFERENCIA

Pocos trastornos psiquiátricos pueden generar sentimientos tan fuertes y provocar reacciones tan intensas en un médico como el TLP. En la práctica privada los médicos pueden mostrarse reacios a tratarlos y algunas pruebas muestran que los médicos de instituciones públicas limitan los servicios y disminuyen las expresiones de empatía por los pacientes con TLP (Markham, 2003).

El paciente con TLP suele provocar reacciones intensas dentro del terapeuta que pueden ser difíciles de manejar. Si el paciente está angustiado, el terapeuta puede sentirse impotente, culpable y obligado a rescatarlo. Si la actitud del paciente es beligerante, el terapeuta puede sentirse incompetente, enojado y obligado a tomar represalias. Los pacientes con TLP exhiben una asombrosa habilidad para identificar las vulnerabilidades personales y profesionales de un terapeuta. Gabbard y Wilkinson (1994) argumentaron que incluso los médicos

experimentados quedan atrapados en representaciones de contratransferencia. Los terapeutas pueden reaccionar de diferentes maneras: hostil, pasivo-agresiva, seductora, simbiótica, rígida, de rechazo o sintiéndose culpable; lo que se asocia a un resultado deficiente.

Manejar efectivamente la contratransferencia mejora el tratamiento y promueve mejores resultados (Hayes, Gelso y Hummel, 2011). Ciertas habilidades como la autopercepción y la capacidad de retrasar reacciones internas facilitan el manejo de reacciones contratransferenciales. El autoconocimiento significa ser consciente de los problemas y conflictos propios y de cómo pueden influir en el tratamiento del paciente. Es importante no pasar por alto que cada paciente afecta de acuerdo a la propia psicología del terapeuta.

Los terapeutas se esfuerzan por posponer su propia reactividad (Koerner, 2012), la capacidad de retrasar la reacción inmediata tiene sus raíces en los conceptos de “sostener” (Winnicott, 1945) y “contener” (Bion, 1962). Como terapeutas debemos ser tan conscientes como podamos para aprovechar nuestras respuestas en beneficio del paciente, en lugar de simplemente responder para aliviar nuestra propia incomodidad. Esto a veces significa tomar la inactividad de un paciente sin tomar represalias o no abrazarlo a pesar de las súplicas después de una sesión difícil. El terapeuta mantiene límites, reflexiona, valida y aclara hasta que se encuentre emocionalmente centrado y el paciente esté en un espacio psicológico más adecuado para manejar lo que está sucediendo, lo cual puede darse en una sesión posterior. Mostrar moderación puede parecerle ineficaz al paciente ya que espera que el terapeuta haga algo, sin embargo, le muestra que alguien puede manejar los sentimientos que él encuentra intolerables. El paciente necesita experimentar repetidamente al terapeuta como una presencia emocionalmente estable, capaz de contener los sentimientos del paciente, mantener los límites y modelar comportamientos adaptativos. Un desafío particular ante el paciente con TLP es el manejo de la contratransferencia a las conductas autolesivas y suicidas, ya que tales comportamientos y amenazas evocan miedo, desesperación, odio, impotencia y resentimiento. El antídoto sigue siendo el autoconocimiento y el auto-

control; de la mejor manera posible el terapeuta debe identificar, comprender y procesar sus propias reacciones antes de actuar y partir de lo clínicamente indicado para el paciente y no de lo que alivia su propio malestar.

REPARACIÓN DE ALIANZA TERAPÉUTICA

Una ruptura en la colaboración entre el terapeuta y el paciente se llama ruptura en la alianza terapéutica. El paciente con TLP manifiesta un temor intenso ante el abandono real o imaginario, por lo que a menudo reacciona defensivamente “para restaurar una sensación de seguridad” ante cualquier situación percibida como peligrosa; esta reacción suele conducir a la ruptura de la alianza terapéutica. Si bien las rupturas con estos pacientes suelen ser dramáticas y desagradables, también pueden manifestarse como tardanzas frecuentes o ausencia en las sesiones. Puede parecer que las rupturas surjan “de la nada”, pero generalmente ocurren durante las ausencias físicas del terapeuta, por fallas en la empatía o en la sintonía. Independientemente del tipo de detonante, el terapeuta intenta reparar una ruptura.

Las prácticas terapéuticas con apoyo empírico pueden proporcionar un método eficaz para gestionar las rupturas (Safran et al., 2011). En primer lugar, el terapeuta hace la observación sobre una ruptura si el paciente aún no lo ha hecho. Si bien el paciente con TLP a menudo comunica sentimientos negativos respecto al terapeuta o al tratamiento, el terapeuta debe mantenerse “en sintonía con alguna sutil indicación de ruptura en la relación y tomar la iniciativa para explorar lo que está sucediendo”; a continuación, el terapeuta debe validar y analizar a fondo la experiencia del paciente con la ruptura. Para el paciente es muy útil compartir sus pensamientos y sentimientos, y la capacidad del terapeuta para escuchar y retrasar las reacciones inmediatas facilita el proceso. Si el terapeuta contribuyó de alguna manera a la ruptura, debe reconocerlo y validarlo; finalmente debe explorar las posibles razones del momento de la ruptura. Esto puede establecer una conexión entre la ruptura y la posible dinámica subyacente.

FOCOS CLÍNICOS

El paciente con TLP requiere de intervenciones específicas para abordar sus síntomas. Un enfoque consiste en dividir el trastorno en dominios clínicos relevantes y luego trabajar en estos dominios con intervenciones que se sabe son útiles o que probablemente lo serán (Livesley, 2012). Actualmente hay varios tipos de psicoterapia que se ha observado son más efectivos para los pacientes con TLP que las formas genéricas de psicoterapia: la terapia conductual dialéctica (Koerner, 2012), el tratamiento basado en la mentalización (Bateman y Fonagy, 2006), la psicoterapia centrada en la transferencia (Yeomans et al., 2002) y la terapia centrada en esquemas (Arntz y van Genderen, 2009). Estas intervenciones son consistentes con los hallazgos de Goldman y Gregory (2010) sobre qué técnicas específicas de TLP pueden contribuir al cambio del paciente.

El paciente típico con TLP presenta labilidad emocional, impulsividad, cogniciones distorsionadas y falta de autorreflexión. Por lo tanto, estos síntomas constituyen los focos clínicos pertinentes que los terapeutas pueden aplicar a la mayoría de los casos de TLP:

1. Regulación del afecto.
2. Control de impulsos conductuales.
3. Aclaración cognitiva.
4. Comprensión dinámica.

UNA INTERVENCIÓN PUEDE CENTRARSE EN CUALQUIERA DE ESTOS DOMINIOS

Si al comenzar la sesión el paciente se encuentra en un estado de desregulación emocional, expresando ideas suicidas y mostrándose suspicaz, podemos ordenar los focos clínicos de mayor a menor prioridad, por ejemplo, primero intervenimos en el comportamiento del paciente que interfiere con la terapia y después abordamos los síntomas que ocasionan disfunción en la vida diaria del paciente. De esta forma el terapeuta es activo, participa en el proceso y elabora intervenciones breves, claras y directas (Bateman y Fonagy, 2006). De

manera general el trabajo inicial está centrado en las luchas cotidianas del paciente. El objetivo primordial es desarrollar habilidades de afrontamiento más adaptativas para ayudar a la remisión de los síntomas. Los síntomas más floridos disminuyen gradualmente y el terapeuta identifica ciertos patrones y transmite curiosidad sobre su significado. En última instancia, el terapeuta conecta los problemas manifiestos del paciente y la dinámica de personalidad subyacente.

REGULACIÓN DEL AFECTO

Debido a la hiperreactividad y la inestabilidad emocional del paciente con TLP, frecuentemente se ve abrumado por las emociones, alterando su frágil equilibrio psicológico. Tienen gran dificultad para identificar, diferenciar y experimentar gradaciones de sentimientos; por lo que a menudo estos pacientes refieren tener sentimientos intensos que fluctúan rápidamente además de percibir múltiples emociones de manera simultánea. Típicamente la ira es la emoción “paraguas” que enmascara la frustración, la decepción y el dolor que sufre el paciente con TLP, siendo expresada la mayoría de las veces gritando, amenazando o golpeando.

La capacidad de regular el afecto se basa en un “conjunto integrado de habilidades que permiten al individuo mantener un nivel de excitación afectiva apropiado para afrontar eficazmente ciertas situaciones estresantes” (Reinecke y Ehrenreich 2005). Dichas habilidades incluyen etiquetado de afecto, monitoreo del estado de ánimo, identificación de señales y reconocimiento de puntos de escalada. El etiquetado afectivo implica que el terapeuta identifique y etiquete los sentimientos para ayudar al paciente a tolerarlos -incluso los desagradables-, y para experimentar gradaciones de afecto. Dado que la ira actúa como “emoción paraguas”, el terapeuta infiere sentimientos no verbalizados y articula el estado emocional del paciente (Koerner, 2012). Si las emociones no se etiquetan con precisión, no alcanzarán una representación semántica y probablemente permanecerán indiferenciadas y el paciente continuará con dificultad para regularlas. Identificar y etiquetar con precisión una emoción puede tener una

influencia reguladora al reducir la excitación (Kircanski, Lieberman y Craske, 2012).

El objetivo para que el paciente con TLP aprenda a controlar su estado de ánimo es ayudarlo a prestar más atención a sus sentimientos durante el día e identificar patrones asociados con los cambios de humor, esto lo conduce de manera natural a identificar señales internas de que está a punto de perder el control. Se le indica al paciente que observe cualquier señal somática, afectiva, cognitiva o conductual de que algo está sucediendo y una vez hecho esto deberá elegir una respuesta diferente, en lugar de reaccionar espontáneamente. Inicialmente esto puede significar alejarse de una situación y a medida que mejora la identificación de las señales, el paciente con TLP puede desarrollar la capacidad de permanecer en el momento.

Finalmente, hay que pedirle al paciente que identifique un punto de escalada, que es el momento preciso en el que un sentimiento se intensifica más allá de su capacidad de controlarlo. Identificar el punto de escalada le ofrece la oportunidad de prepararse para tal situación en el futuro. A corto plazo, esto puede implicar evitar el estímulo, pero a largo plazo significará desarrollar una respuesta modulada.

Desarrollar habilidades de regulación afectiva puede ayudar al paciente con TLP a desarrollar un lenguaje para sus emociones. Lo cual puede crear en el paciente una distancia emocional del momento presente y permitir que la representación de sentimientos sea menos necesaria en el comportamiento. El aumento de la competencia emocional puede promover el bienestar físico y psicológico además de mejorar el funcionamiento adaptativo (DeStano, Gross y Kubzansky, 2013; Nelis et al., 2011).

CONTROL DE IMPULSOS CONDUCTUALES

El paciente con TLP tiene una limitada capacidad para retrasar o controlar sus impulsos sin presentar una conducta que le permita descargar su emoción, la impulsividad conductual es una característica central del TLP (Sanislow, Grillo y McGlashan, 2000) y un control deficiente de los impulsos puede incluir acciones

autolesivas (bulimia, cortes, conducción imprudente, consumo de sustancias) que requieren una intervención directa (Arntz y van Genderen, 2009; Koerner, 2012).

El psicoterapeuta debe proporcionarle al paciente técnicas conductuales para calmarse (p. ej., ejercicios de respiración y relajación) además de sugerirle alternativas para hacerle frente a sus impulsos de acción. Actividades creativas como hacer ejercicio o escuchar música, pueden actuar como válvulas de presión para descargar impulsos. El terapeuta debe ser directivo y establecer límites si un comportamiento representa un alto riesgo de peligro para el paciente o terceras personas. Si el paciente no lleva a cabo una medida razonable para controlar su conducta autolesiva el terapeuta evalúa si continua o termina la terapia (Yeomans et al., 2002). El paciente con TLP tiene grandes dificultades para conducirse de manera razonable y responsable; se comporta en contra de sus mejores intereses.

Ayudar al paciente a identificar peligros potenciales, cursos de acción, así como a anticipar las consecuencias de sus actos, favorece el desarrollo de respuestas más adaptativas (Koerner, 2012; Yeomans et al., 2002). Para ello se requiere mucha delicadeza por parte del médico debido a que fácilmente el paciente se siente juzgado. Aun así, el terapeuta debe señalar con tacto y reiteradamente que la conducta tiene consecuencias. El enfoque hace énfasis en enseñar al paciente a esperar y no actuar sin medir las consecuencias de sus conductas. Si ya ha actuado impulsivamente, discutir respuestas alternativas puede ayudarlo a utilizar una opción distinta en el futuro.

ACLARACIÓN COGNITIVA

Generalmente los procesos cognitivos de un paciente con TLP están conservados, sin embargo, la prueba de realidad, la memoria, la atención, la concentración, la lógica y la capacidad conceptual se ven fácilmente comprometidas por la desregulación emocional, lo que puede dar como resultado alteración de la percepción, paranoia y desorganización del pensamiento. (Gergely, 2003; Judd, 2012; Seres et al., 2009). Lo cual puede

conducirlos a presentar brotes micropsicóticos o cuadros disociativos.

Cuando la capacidad cognitiva de un paciente con TLP se ve alterada se pueden realizar diversas intervenciones cognitivas para abordar el problema, tales como: ventajas y desventajas; análisis probatorio; generación de explicaciones alternativas; normalización. Los pacientes pueden experimentar la aclaración del terapeuta de una distorsión cognitiva de una manera hostil, cuando se les dice que su pensamiento es disfuncional. Por ello, se debe abordar el tema con mucha sensibilidad.

COMPRESIÓN DINÁMICA

El funcionamiento mental implícito, o la dinámica subyacente, influye en nuestras experiencias subjetivas. Una dinámica subyacente puede conceptualizarse como un esquema, relación de objeto, arquetipo o modelo de trabajo interno. Los esquemas son plantillas cognitivo-afectivas de uno mismo, de otros, de eventos y relaciones; por lo tanto, pueden ser saludables o patológicos (James, Southam y Blackburn, 2004). Dichos esquemas se originan en la niñez, normalmente codificados en la memoria procedimental y permiten a las personas procesar información rápidamente, organizarla e interpretarla para hacer frente a situaciones rutinarias y novedosas. Los esquemas están implícitos y operan fuera de nuestra conciencia. También están siempre activos, filtran automáticamente los estímulos internos y externos, y asumen protagonismo o se desvanecen en un segundo plano en función de circunstancias exigentes.

Un esquema patológico contiene impresiones y sentimientos dolorosos y abrumadores derivados de experiencias de la infancia que continúan existiendo inalteradas y sin representación semántica, en la adolescencia y la edad adulta (Arntz y van Genderen, 2009; Yeomans et al., 2002). Cuando los esquemas patológicos predominan como sucede en los trastornos de personalidad, toda la experiencia se filtra a través de estos lentes rígidos y anacrónicos. En el caso del paciente con TLP lo anterior contribuye a la inestabilidad emocional, la impulsividad conductual y las distorsiones cognitivas, además de interferir con su capacidad para adaptarse

adecuadamente a la vida. En estos pacientes existen una variedad de esquemas asociados al abandono/abuso; ira/impulsividad; víctima/victimario; protección separada; y castigo (Arntz y van Genderen, 2009; Bateman y Fonagy, 2006; Yeomans et al., 2002). Por lo anterior ciertas situaciones activan dichos esquemas y alteran fácilmente los pensamientos, sentimientos y comportamientos del paciente con TLP. Como los esquemas funcionan fuera de nuestra conciencia, el terapeuta ayuda al paciente a notar su activación y su efecto. El paciente con TLP tiene una capacidad limitada para reflexionar sobre sus propios pensamientos y comportamientos, o los de los demás. A menudo proyecta sus propios rasgos y miedos en otras personas, interpretando como “malévolos” los motivos de los demás.

Al identificar cómo funciona la mente del paciente, el terapeuta puede ayudarlo a desarrollar su capacidad para la “mentalización”. La tarea consiste en ampliar y profundizar la conciencia del paciente sobre una experiencia, centrándose en los estados mentales del yo y del otro (Bateman y Fonagy, 2006). Señalarle al paciente cuando dice algo vago, confuso, problemático o contradictorio puede ayudarlo gradualmente a describir lo que está ocurriendo en su mente y/o en la de otra persona. Las intervenciones que promueven la mentalización parecen mejorar el apoyo social del paciente con TLP, reducir la necesidad de atención institucional y disminuir las conductas parasuicidas (Goldman y Gregory, 2010).

Este proceso conduce naturalmente a un “análisis en cadena” (Koerner, 2012). Los eventos específicos, particularmente cuando el paciente estaba emocionalmente desregulado se revisan a fondo. El terapeuta ayuda al paciente a pensar en cómo surgió y se desarrolló la situación momento a momento. El terapeuta explora repetidamente los estados mentales, cómo el paciente se relaciona con las personas y cómo afronta los problemas. A través de este proceso, los pacientes con TLP pueden comenzar paulatinamente a percatarse de eventos precipitantes, controlar variables, puntos de escalada y evaluar cómo sus sentimientos se intensificaron o se convirtieron en soluciones desadaptativas. El objetivo es ayudar al paciente a reconocer patrones y

comprender cómo los esquemas subyacentes contribuyen a su disregulación emocional, impulsividad conductual y distorsiones cognitivas. El terapeuta hace esto a través de una interpretación que conecta los eventos precipitantes, las soluciones desadaptativas resultantes y los esquemas que parecen influir en la experiencia. Las interpretaciones son declaraciones tentativas y discretas que presentan un punto de vista alternativo o una posible explicación. El terapeuta hace una pausa después de hacer una interpretación, dando al paciente la oportunidad de responder. Después de recopilar suficiente información, el terapeuta ofrece una posible explicación del comportamiento.

Este proceso puede promover un cambio de personalidad duradero a medida que se encuentran e identifican las respuestas maladaptativas habituales a través de experiencias repetidas con el terapeuta. El conocimiento y los recuerdos arcaicos, desadaptativos codificados procedimentalmente, que habían operado automáticamente, se identifican y modifican en información más contemporánea, semánticamente codificada que permite respuestas más conscientes y adaptativas en lugar de reacciones inconscientes y desadaptativas (Viviani, Kächele y Buchheim, 2011).

TRATAMIENTO

El tratamiento para el paciente con TLP suele durar meses o años. El tratamiento habitual es la psicoterapia en conjunto con la farmacoterapia (Oldham, 2006; Lieb et al., 2010).. Las dos formas de psicoterapia más estudiadas en el paciente con TLP son la terapia cognitivo conductual (TCC) y la terapia dialéctico conductual (DBT).

Al considerar las opciones de tratamiento, los médicos deben ser conscientes de que la TCC es una adición eficaz y asequible a la atención existente. Davidson et al. evaluaron la efectividad de la adición de la TCC al tratamiento habitual durante uno a dos años e informaron que la adición de la TCC tiene un efecto pequeño ya que el número de hospitalizaciones y visitas de emergencia fue comparable entre ambos grupos (Davidson et al., 2006; Davidson et al., 2010). El mismo grupo también

evaluó el efecto a largo plazo de la TCC (dos a seis años) sobre el tratamiento habitual y únicamente observaron una disminución en los intentos suicidas.

Linehan et al. llevaron a cabo un ensayo clínico en el que sometieron durante dos años a terapia dialéctico conductual a pacientes con TLP con intentos suicidas y observaron que era eficaz para reducir el intento de suicidio, la duración de la hospitalización por ideación suicida, el riesgo médico y las visitas al servicio de urgencias psiquiátricas (Linehan et al., 2006). De manera similar, en adolescentes, la aplicación de DBT durante 52 semanas mostró una fuerte disminución a largo plazo en la incidencia de autolesiones y una rápida recuperación de la ideación suicida, la depresión y los síntomas límite (Mehlum et al., 2016; 2014). Se encontró que la aplicación de DBT individual y grupal combinada, una variación de DBT, durante 12 y 18 meses, era equivalente a DBT en la reducción del número de intentos de suicidio, comportamiento suicida y número de visitas de emergencia (Andion et al., 2012).

Actualmente la **terapia basada en la mentalización (MBT)** se ha convertido en un enfoque psicodinámico prometedor y se ha agregado a las pautas para el tratamiento de los pacientes con TLP. La mentalización está relacionada con la capacidad de interpretarse a sí mismo y a los demás en forma de emociones, sentimientos, deseos y valores. Los estudios sugieren que las alteraciones de la mentalización están asociadas con el TLP (Bateman, Fonagy, 1999). La MBT reduce de manera eficaz los síntomas depresivos, los intentos de suicidio y las autolesiones, que a su vez influyen en un aumento del funcionamiento social en los pacientes con TLP (Choi-Kain, Gunderson, 2008).

En los últimos años, la investigación en neuroimagen funcional describe a pacientes con TLP con la red frontolímbica disfuncional (Reinecke et al., 2005). Además, los pacientes con TLP grave presentan deterioro en la función de toma de decisiones (Svaldi, Philipsen, Matthies, 2012). En vista de los hallazgos anteriores, Cailhol et al. evaluaron las ventajas de la aplicación intermitente de la estimulación magnética transcraneal (EMT) de alta frecuencia en la corteza cerebral derecha para tratar el TLP (Cailhol et al., 2014). La TMS

redujo notablemente la ira y la inestabilidad afectiva en pacientes con TLP después de tres meses, lo que indica que es una técnica prometedora para controlar y tratar el TLP. Aunque esta técnica es segura, no tiene efectos secundarios y se aplica de forma intermitente, tiene su limitante en su elevado costo.

Independientemente del modelo terapéutico utilizado, debe quedar claro que el tratamiento del paciente

con TLP requiere estar basado en la relación terapéutica o *rapport*, que es un proceso a largo plazo y que los resultados dependen en gran parte del compromiso del paciente y la habilidad del terapeuta.

Finalmente, la evidencia de comparaciones directas (Clarkin et al., 2007) y metaanálisis (Kliem, Kröger y Kosfelder, 2010; Levy et al., 2013) indican que ningún tratamiento para el TLP es más eficaz que otro.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andion O, Ferrer M, Matali J, Gancedo B, Calvo N, Barral C, et al. Efectividad de la terapia conductual dialéctica individual y grupal combinada en comparación con la terapia conductual dialéctica individual: un estudio preliminar. *Psicoterapia (Chic)* (2012) 49 (2): 241–50.
2. Arntz, A. y van Genderen, H. (2009). *Terapia de esquema para el trastorno límite de la personalidad*. Malden, MA: Wiley-Blackwell.
3. Asociación Estadounidense de Psiquiatría. *Guía práctica para el tratamiento de pacientes con trastorno límite de la personalidad*. (2001).
4. Bateman A, Fonagy P. Efectividad de la hospitalización parcial en el tratamiento del trastorno límite de la personalidad: un ensayo controlado aleatorio. *Am J Psychiatry* (1999) 156 (10): 1563–9.
5. Bateman A, Fonagy P. Ensayo controlado aleatorio de tratamiento ambulatorio basado en la mentalización versus manejo clínico estructurado para el trastorno límite de la personalidad. *Am J Psychiatry* (2009) 166 (12): 1355–64.
6. Bateman A, Fonagy P. *Tratamiento basado en la mentalización para el trastorno de la personalidad: una guía práctica*. Prensa de la Universidad de Oxford (2006).
7. Bateman, A. y Fonagy, P. (2009). Ensayo controlado aleatorio de tratamiento ambulatorio basado en la mentalización versus manejo clínico estructurado para el trastorno límite de la personalidad. *American Journal of Psychiatry*, 166, 1355-1364.
8. Bernhardt K, Friege L, Gerok-Falke K, Aldenhoff JB. [Concepto de tratamiento hospitalario para crisis agudas de pacientes borderline sobre la base de la terapia dialéctico-conductual]. *Psychother Psychosom Med Psychol* (2005) 55 (9-10): 397-404.
9. Bion, WR (1962). *Aprendiendo de la experiencia*. Londres: Heinemann.
10. Biskin RS. El curso de por vida del trastorno límite de la personalidad. *Can J Psychiatry* (2015) 60 (7): 303–8.
11. Black DW, Pfohl B, Blum N, McCormick B, Allen J, North CS, et al. Actitudes hacia el trastorno límite de la personalidad: una encuesta a 706 médicos de salud mental. *CNS Spectr* (2011) 16 (3): 67–74. doi: 10.1017 / S109285291200020X
12. Bodner E, Cohen-Fridel S, Mashiah M, Segal M, Grinshpoon A, Fischel T, et al. Las actitudes del personal del hospital psiquiátrico hacia la hospitalización y el tratamiento de pacientes con trastorno límite de la personalidad. *Psiquiatría de BMC* (2015) 15: 2.
13. Boggild AK, Heisel MJ, Links PS. Factores sociales, demográficos y clínicos relacionados con la conducta disruptiva en el hospital. *Can J Psychiatry* (2004) 49 (2): 114–8.

14. Borschmann R, Henderson C, Hogg J, Phillips R, Moran P. Intervenciones de crisis para personas con trastorno límite de la personalidad. *Cochrane Database Syst Rev* (2012) 6.
15. Cailhol L, Damsa C, Bui E, Klein R, Adam E, Schmitt L, et al. [¿Es útil evaluar el trastorno límite de la personalidad en la derivación después de un intento de suicidio?]. *Encephale* (2008) 34 (1): 23–30.
16. Cailhol L, Roussignol B, Klein R, Bousquet B, Simonetta-Moreau M, Schmitt L, et al. Trastorno límite de la personalidad y rTMS: una prueba piloto. *Psychiatry Res* (2014) 216 (1): 155–7.
17. Choi-Kain LW, Gunderson JG. Mentalización: ontogenia, evaluación y aplicación en el tratamiento del trastorno límite de la personalidad. *Am J Psychiatry* (2008) 165 (9): 1127–35.
18. Clarkin, JF, Levy, KN, Lenzenweger, MF y Kernberg, OF (2007). Evaluación de tres tratamientos para el trastorno límite de la personalidad. *American Journal of Psychiatry*, 164, 922–928.
19. Damsa C, Adam E, De Gregorio F, Cailhol L, Lejeune J, Lazignac C, et al. Olanzapina intramuscular en pacientes con trastorno límite de la personalidad: un estudio observacional en una sala de emergencias. *Gen Hosp Psychiatry* (2007) 29 (1): 51–3.
20. Davidson K, Norrie J, Tyrer P, Gumley A, Tata P, Murray H, et al. La efectividad de la terapia cognitivo-conductual para el trastorno límite de la personalidad: resultados del ensayo del estudio del trastorno límite de la personalidad de la terapia cognitiva (BOSCOT). *J Pers Disord* (2006) 20 (5): 450–65.
21. Davidson KM, Tyrer P, Norrie J, Palmer SJ, Tyrer H. Terapia cognitiva versus tratamiento habitual para el trastorno límite de la personalidad: seguimiento prospectivo de 6 años. *Br J Psychiatry* (2010) 197 (6): 456–62.
22. DeSteno, D., Kubzansky, L. y Gross, JJ, 2013. Ciencia afectiva y salud: la importancia de la emoción y la regulación de las emociones. *Psicología de la salud*, 32, 474–486.
23. Elliott, R., Bohart, C., Watson, JC y Greenberg, LS (2011). Empatía. *Psicoterapia*, 48, 43–49.
24. Fagin L. Manejo de los trastornos de la personalidad en entornos hospitalarios agudos. Parte I: trastornos límite de la personalidad. *Adv Psychiatr Treat* (2004) 10: 93–9.
25. Farber, BA y Doolin, EM (2011). Consideración positiva. *Psicoterapia*, 48, 58–64.
26. Gergely, G. (2003). El desarrollo de estrategias de aprendizaje observacional teleológico versus mentalizador en la infancia. *Boletín de la Clínica Menninger*, 67, 113–131.
27. Goldman, GA y Gregory, RJ (2010). Relaciones entre técnicas y resultados para el trastorno límite de la personalidad. *Revista estadounidense de psicoterapia*, 64, 359–371.
28. Gunderson GJ. Desorden de personalidad límite. *N Engl J Med* (2011) 364: 2037–42.
29. Hayes, JA, Gelson, CJ y Hummel, AM (2011). Manejo de la contratransferencia. *Psicoterapia*, 48, 88–97.
30. James, IA, Southam, L. y Blackburn, IM (2004). Esquemas revisados. *Psicología clínica y psicoterapia*, 11, 369–372.
31. Kate EA, Saunders KH, Fortune S, Farrell S. Actitudes y conocimiento del personal clínico con respecto a las personas que se autolesionan: una revisión sistemática. *J Affect Disord* (2012) 139: 205–16. doi: 10.1016/j.jad.2011.08.024
32. Kircanski, K., Lieberman, MD y Craske, MG, (2012). Sentimientos en palabras: contribuciones del lenguaje a la terapia de exposición. *Psychological Science*, 23, 1086–1091.
33. Kliem, S., Kröger, C. y Kosfelder, J. (2010). Terapia conductual dialéctica para el trastorno límite de la personalidad: un metaanálisis que utiliza modelos de efectos mixtos. *Revista de consultoría y psicología clínica*, 78, 936–951
34. Koehne K, Sands N. Trastorno límite de la personalidad: descripción general para médicos de urgencias. *Austr Emerg Nurs J* (2008) 11 (4): 173–7.
35. Koerner, K. (2012). *Haciendo terapia dialéctica conductual: una guía práctica*. Nueva York: The Guilford Press.
36. Kolden, GG, Klein, MH, Wang, CC y Austin, SB

- (2011). Congruencia / autenticidad. *Psicoterapia*, 48, 65–71.
37. Kruger TH, Wollmer MA, Negt P, Frieling H, Jung S, Kahl KG. [Loxapina inhalada para el tratamiento de emergencia de pacientes agitados con trastorno límite de la personalidad: una serie de cinco casos]. *Nervenarzt* (2016) 87 (11): 1222–6.
 38. Levy, KN, Ellison, W., Temes, CM y Khalsa, S. (2013, abril). El resultado de la psicoterapia para el trastorno límite de la personalidad: un metanálisis. Documento presentado en la Conferencia Anual de la Sociedad Norteamericana para el Estudio de los Trastornos de la Personalidad, Boston, MA
 39. Lieb K, Völlm B, Rücker G, Timmer A, Stoffers JM. Farmacoterapia para el trastorno límite de la personalidad: revisión sistemática Cochrane de ensayos aleatorizados. *Br J Psychiatry* (2010) 196 (1): 4–12.
 40. Linehan MM, Comtois KA, Murray AM, Brown MZ, Gallop RJ, Heard HL, et al. Ensayo controlado aleatorio de dos años y seguimiento de la terapia conductual dialéctica frente a la terapia por expertos para las conductas suicidas y el trastorno límite de la personalidad. *Arch Gen Psychiatry* (2006) 63 (7): 757–66.
 41. Livesley, WJ (2012). Más allá de las terapias especializadas para el trastorno límite de la personalidad: la importancia del tratamiento integrado centrado en el dominio. *Psiquiatría psicodinámica*, 40, 47-74
 42. Loranger, AW, Sartorius, N., Andreoli, A. y Berger, P. (1994). El examen internacional de trastorno de personalidad: estudio piloto internacional de la Organización Mundial de la Salud / Administración de Salud Mental, Abuso de Alcohol y Drogas sobre trastornos de personalidad. *Archives of General Psychiatry*, 51, 215–224.
 43. Markham, D. (2003). Actitudes hacia pacientes con diagnóstico de ‘trastorno límite de la personalidad’: rechazo social y peligrosidad. *Journal of Mental Health*, 12, 595–612.
 44. McQuillan A, Nicastro R, Guenot F, Girard M, Lissner C, Ferrero F. Terapia conductual dialéctica intensiva para pacientes ambulatorios con trastorno límite de la personalidad que están en crisis. *Psychiatr Serv* (2005) 56 (2): 193–7.
 45. Mehlum L, Ramberg M, Tørmoen AJ, Haga E, Diep LM, Stanley BH, et al. Terapia conductual dialéctica en comparación con la atención habitual mejorada para adolescentes con comportamiento suicida y autolesivo repetido: resultados durante un seguimiento de un año. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* (2016) 55 (4): 295–300.
 46. Mehlum L, Tørmoen AJ, Ramberg M, Haga E, Diep LM, Laberg S, et al. Terapia conductual dialéctica para adolescentes con comportamiento suicida y autolesivo repetido: un ensayo aleatorizado. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* (2014) 53 (10):
 47. Miller FT, Abrams T, Dulit R, Fyer M. Síntomas psicóticos en pacientes con trastorno límite de la personalidad y trastorno del eje I concurrente. *Hosp Community Psychiatry* (1993) 44 (1): 59–61.
 48. Mohl, DC (1995). Resultado negativo en psicoterapia: una revisión crítica. *Psicología clínica*, 2, 1–27.
 49. Nelis, D., Kotsou, I., Quiodbach, J., Hansenne, M., Weytens, F., Dupuis, P. y Mikolajczak, M. (2011). El aumento de la competencia emocional mejora el bienestar psicológico y físico, las relaciones sociales y la empleabilidad. *Emotion*, 11, 354–366.
 50. Norcross, JC y Wampold, BE (2011). Relaciones terapéuticas basadas en la evidencia: conclusiones de la investigación y práctica clínica. *Psicoterapia*, 48, 98-102.
 51. Nordstrom K, Allen MH. Sistemas alternativos de administración de agentes para tratar la agitación aguda: progreso hasta la fecha. *Drogas* (2013) 73 (16): 1783–92.
 52. Oldham JM. Trastorno límite de la personalidad y tendencias suicidas. *Am J Psychiatry* (2006) 163 (1): 20–6.
 53. Paris J, Zweig-Frank H, Guzder J. Factores de riesgo psicológicos para el trastorno límite de la personalidad en pacientes femeninas. *Compr Psychiatry* (1994) 35 (4): 301–5.
 54. Paris J. ¿Es útil la hospitalización para pacientes suicidas con trastorno límite de la personalidad? *J Pers Disord* (2004) 18 (3): 240–7.
 55. Paris J. El trauma infantil como factor etiológico de los trastornos de la personalidad. *J Pers Disord*

- (1997) 11 (1): 34–49.
56. Paris J. Trastorno límite de la personalidad. *CMAJ* (2005) 172 (12): 1579–83.
 57. Pascual JC, Córcoles D, Castaño J, Ginés JM, Gurrea A, Martín-Santos R, et al. Hospitalización y farmacoterapia del trastorno límite de la personalidad en un servicio de urgencias psiquiátricas. *Psychiatr Serv* (2007) 58 (9)
 58. Pascual JC, Madre M, Soler J, Barrachina J, Campins MJ, Alvarez E, et al. Antipsicóticos atípicos inyectables para la agitación en el trastorno límite de la personalidad. *Farmacopsiquiatría* (2006) 39 (3): 117–8.
 59. Peso EJ, Kendal S. Actitudes del personal hacia pacientes hospitalizados con trastorno límite de la personalidad. *Práctica de salud mental* (2013) 17 (3): 34–8.
 60. Primero, MB, Gibbon, M., Spitzer, RL, Williams, JBW y Benjamin, LS (1997). *Entrevista clínica estructurada para los trastornos de la personalidad del eje II del DSM-IV (SCID-II)*. Arlington, VA: American Psychiatric Association.
 61. Reinecke, MA y Ehrenreich, J. (2005). Una formulación de desarrollo cognitivo del TLP. En A. Freeman M.H StoneD. Martín (Eds). *Tratamientos comparativos para el trastorno límite de la personalidad* (págs. 151-184). Nueva York: Springer Publishing
 62. Reiss N, Lieb K, Arntz A, Shaw IA, Farrell J. Respondiendo al desafío del tratamiento de pacientes con TLP grave: resultados de tres estudios piloto de terapia de esquema hospitalario. *Behav Cogn Psychother* (2014) 42 (3): 355–67.
 63. Ryder, AG, Costa, PT y Bagby, R. (2007). Evaluación de los rasgos del trastorno de personalidad SCID-II para el DSM-IV: coherencia, discriminación, relaciones con los rasgos generales de personalidad y deterioro funcional. *Revista de trastornos de la personalidad*, 21, 626–637.
 64. Safran, JD, Muran, JC y Eubanks-Carter, C. (2011). Reparación de rupturas de alianza. *Psicoterapia*, 48, 80–87.
 65. Sanislow, CA, Grillo, CM, y McGlashan, TH (2000), Factor de análisis de los criterios de personalidad borderline DSM-III-R en pacientes psiquiátricos. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1629-1633.
 66. Seres, I., Unoka, Z., Bódi, N., Áspán, N. y Kéri, S. (2009). La neuropsicología del trastorno límite de la personalidad: relación con las dimensiones clínicas y comparación con otros trastornos de la personalidad. *Revista de trastornos de la personalidad*, 23, 555–562.
 67. Shenk, CE y Fruzetti, AE (2011). El impacto de validar e invalidar respuestas sobre la reactividad emocional. *Revista de psicología social y clínica*, 30, 163-183.
 68. Sledge W, Plakun EM, Bauer S, Brodsky B, Caligor E, Clemens NA, et al. Psicoterapia para pacientes suicidas con trastorno límite de la personalidad: una revisión de consenso de expertos de factores comunes en cinco terapias. *Trastorno personal límite. Emot Dysregul* (2014) 1:16.
 69. Svaldi J, Philipsen A, Matthies S. Toma de decisiones arriesgada en el trastorno límite de la personalidad. *Psychiatry Res* (2012) 197 (1–2): 112–8.
 70. Thienhaus OJ, Ford J, Hillard JR. Factores relacionados con la decisión de los pacientes de acudir al servicio de urgencias psiquiátricas. *Psychiatr Serv* (1995) 46 (12): 1227–8.
 71. Treloar AJC. Una investigación cualitativa de la experiencia clínica de trabajar con el trastorno límite de la personalidad. *NZ J Psychol* (2009) 38 (2): 30–4.
 72. Viviani, R., Kächele, H. y Buchheim, A. (2011). Modelos de cambio en la psicoterapia del trastorno límite de la personalidad. *Neuropsicoanálisis*, 13, 147-160.
 73. White CN, Gunderson JG, Zanarini MC, Hudson JI. Estudios familiares del trastorno límite de la personalidad: una revisión. *Harv Rev Psychiatry* (2003) 11 (1)
 74. Yeomans, FE, Clarkin, JF y Kernberg, OF (2002). *Una introducción a la psicoterapia centrada en la transferencia para el paciente límite*. Lanham, MD: Rowman & Littlefield Publishers, Inc.
 75. Zanarini MC. Experiencias infantiles asociadas con el desarrollo del trastorno límite de la personalidad. *Psychiatr Clin North Am* (2000) 23 (1): 89–101.

Bases neurobiológicas de la psicofarmacología infantil

Diana Patricia Guízar Sánchez, Raúl Sampieri Cabrera, Elba Campos Lira

Introducción

Debido a su prevalencia, aparición temprana e impacto en los menores, las familias y las comunidades, los trastornos mentales en la infancia y adolescencia son un problema de salud pública. Pueden afectar negativamente el desarrollo saludable al interferir con la capacidad de los niños y adolescentes para lograr logros sociales, emocionales, cognitivos, hitos académicos y para funcionar en entornos diarios. Una evaluación diagnóstica integral y una formulación psicosocial es el primer paso necesario. Los pacientes con trastornos psicóticos a menudo requieren tratamiento farmacológico como intervención inicial, mientras que aquéllos con trastornos no psicóticos a menudo pueden tratarse con éxito primero con intervenciones no farmacológicas. Por ejemplo, la terapia conductual puede ser un primer paso eficaz en el tratamiento de pacientes con depresión mayor leve y trastornos de ansiedad, aunque no todos mejoran con intervenciones puramente psicosociales. Es importante destacar que la psicoterapia y la medicación no se excluyen mutuamente.

Los estimulantes, antidepresivos y antipsicóticos son tratamientos psicofarmacológicos importantes para niños y adolescentes. Con base en ensayos controlados aleatorios, los medicamentos estimulantes están bien establecidos para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Los medicamentos antidepresivos generalmente son compatibles

con el tratamiento de la ansiedad y los trastornos depresivos. Por último, los medicamentos antipsicóticos demuestran eficacia en la esquizofrenia, el trastorno bipolar y la agresión clínica en niños y adolescentes con y sin autismo.

Una consideración clave al elegir entre las opciones farmacológicas es la solidez de la evidencia que respalda la eficacia y seguridad del tratamiento y la edad del menor.

Neurotransmisión

El conocimiento de los cambios que se presentan durante el desarrollo y la maduración de los sistemas de neurotransmisión desde el nacimiento hasta la edad adulta, son de vital importancia en la elección de psicofármacos para el tratamiento de padecimientos neurológicos durante la infancia y la pubertad.

Estudios *in vivo* mediante tomografía por resonancia magnética funcional (RMf) han confirmado procesos de mielinización en la edad adulta, que se traduce en un incremento de la materia blanca. De forma opuesta, las estructuras que corresponden a la materia gris, alcanzan un punto máximo al inicio de la pubertad y a partir de esta etapa comienza un decaimiento de la misma.

Estos cambios también podemos verlos reflejados en los neurotransmisores, por ejemplo; las monoaminas son las primeras que se detectan en las etapas más tempranas de la gestación. Como en el caso de los

receptores de dopamina y serotonina, que participan en el desarrollo del sistema nervioso con papeles como la proliferación neuronal, neurogénesis o migración celular. Asimismo, se ha observado que la presencia de transportadores de dopamina en tejido humano es mayor durante la primera década de vida que aquellos presentes en el tejido adulto.

Los receptores D2 aumentan de forma transitoria durante los dos primeros años de vida, para disminuir a partir de los dos a cinco años, esta tendencia persiste desde los diez años, con una reducción de 2.2% por década. Por el contrario, los receptores dopaminérgicos D1 aumentan de forma más tardía, alcanzando niveles más altos en la adolescencia y edad adulta, favoreciendo la maduración de la corteza prefrontal y mejorando las funciones ejecutivas y cognitivas en dicha transición del ciclo vital.

En lo que respecta a la noradrenalina, el desarrollo de los receptores adrenérgicos, el transportador de noradrenalina y la densidad sináptica, destaca en la adolescencia para decaer en el adulto mayor, por lo que antidepresivos tricíclicos son poco eficaces en niños y adolescentes. Sin embargo, han mostrado tener efectividad en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) mediante la estimulación de los receptores alfa 2 adrenérgicos prefrontales incrementando la actividad de la noradrenalina (NA) endógena. No obstante, existen reportes de efectos secundarios a nivel cardiaco en niños que reciben este tratamiento ya que su sistema noradrenérgico desarrolla hipersensibilidad.

Por otro lado, los ISRS son eficaces en todas las edades ya que el sistema serotoninérgico madura antes que cualquier otra monoamina. Desde la quinta semana de gestación se detecta la serotonina, apareciendo mucho antes que la noradrenalina y dopamina. En humanos, el funcionamiento de la serotonina es más alto en el cerebro en desarrollo, casi al doble entre los dos y cinco años, declinando antes de la pubertad y alcanzando a los once años los niveles del adulto. Asimismo, los receptores para este neurotransmisor, presentan un nivel de expresión máximo en la niñez, por ejemplo, el

receptor 5HT2A. En la última década, se ha relacionado esta sobreexpresión con la alta susceptibilidad a los tratamientos serotoninérgicos antes de la adolescencia.

El sistema colinérgico se encuentra en desarrollo durante la gestación y primeros años de vida posnatal. Durante este periodo, los receptores nicotínicos desempeñan papeles importantes en el desarrollo, maduración y plasticidad neuronal.

Por último, destacar que en una etapa temprana del desarrollo existe un patrón excitatorio único, en el que intervienen tanto el ácido gama-aminobutírico (GABA) como el glutamato. Posteriormente, conforme avanza el desarrollo, las neuronas GABAérgicas van madurando, se configuran las redes glutamatérgicas y se establece el equilibrio clásico en la adolescencia tardía entre la excitación mediada por el glutamato y la inhibición mediada por las neuronas GABAérgicas a través del mecanismo conocido como *GABA switch*. En la última década, este fenómeno ha resultado de interés, ya que se ha sugerido la relación con el trastorno del espectro autista (TEA), en donde un desequilibrio excitatorio-inhibitorio puede estar afectando los sistemas sensoriales, emocionales y de la memoria, resultado en la alteración del *GABA switch* durante el desarrollo del cerebro. Actualmente los medicamentos aprobados por la FDA son risperidona y aripiprazol, ninguno con efecto sobre sistemas GABA-glutamatergicos ni efectos adversos considerables. En la última década se han realizado estudios clínicos para probar la efectividad de la bumetanida, pero hasta el 2020 ningún estudio clínico demostró sus efectos sobre este sistema.

A continuación, nos vamos a centrar en los diferentes grupos psicofarmacológicos más empleados en niños y adolescentes.

Farmacocinética

Determinar la dosis y la frecuencia de administración en niños basadas en datos obtenidos en adultos puede conducir a un tratamiento inapropiado, ya que, la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco pueden verse influidas por el desarrollo. A lo largo del desarrollo del niño, los procesos farmacocinéticos de

los psicofármacos sufren modificaciones, siendo estas más importantes los primeros 18 meses de vida, para igualarse a partir de los tres años de vida a los del adulto.

En el periodo neonatal y en los prematuros se produce un aumento del pH gastrointestinal y del tránsito gastrointestinal. Los fármacos alcalinos se absorben en el niño más rápidamente que en el adulto, mientras que los ácidos débiles se absorben de menor forma. El tiempo de tránsito intestinal y vaciamiento gástrico se prolongan hasta la adolescencia. La biodisponibilidad de los fármacos que son afectados por el pH, la motilidad gastrointestinal, transportadores o metabolismo intestinal es similar a la de los adultos a partir de los cinco años. En recién nacidos y lactantes, los factores más influyentes son el incremento en el agua corporal total y extracelular, junto con una menor cantidad de albúmina, que conduce a una mayor concentración en plasma de fármacos hidrosolubles. Los fármacos más lipofílicos presentan un volumen de distribución similar en niños y adultos, aunque la concentración a nivel del sistema nervioso central (SNC) pueda ser mayor por la mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

Respecto al metabolismo, en el recién nacido la capacidad del citocromo P450 (CYP450) se encuentra entre 50 y 70% respecto a la capacidad en el adulto. Entre los dos y tres años de edad, la actividad de algunas isoenzimas del citocromo P450, como CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, se iguala a la del adulto. Sin embargo, la actividad enzimática de la isoenzima CYP2D6, que metaboliza a la mayoría de antidepresivos tricíclicos y a varios inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), no llega a alcanzar los niveles de actividad del adulto hasta los doce años de edad, lo que puede explicar la menor metabolización de estos antidepresivos en niños menores de esta edad. En la eliminación también existen diferencias respecto al adulto. A las pocas semanas del nacimiento la filtración glomerular va aumentando, siendo similar a la del adulto a partir de los seis meses. La secreción tubular sigue un curso más lento y la reabsorción tubular es gradual hasta la adolescencia, de manera que la eliminación renal se iguala a la del adulto a los tres años.

Farmacodinámica

Como se comentó anteriormente, la mayoría de los fármacos actúan a través de neurotransmisores como la dopamina, la serotonina y la norepinefrina, cuyos receptores sufren cambios importantes durante el desarrollo. La densidad de receptores alcanza su punto máximo en los años preescolares y después va declinando progresivamente hasta la adolescencia tardía donde alcanza los niveles del adulto. El impacto de los cambios del desarrollo en la actividad farmacológica y las posibles implicaciones para la eficacia y seguridad son todavía poco conocidos. Sin embargo, se han observado diferencias en la eficacia y seguridad entre niños y adultos que sugieren que el desarrollo puede influir significativamente en los efectos de los fármacos.

Tratamiento psicofarmacológico de trastornos específicos

Tratamiento psicofarmacológico en depresión mayor y trastornos de ansiedad

Los antidepresivos se utilizan para tratar la depresión y los trastornos de ansiedad en los niños. Los trastornos discutidos en esta sección incluyen: trastorno depresivo mayor (TDM), trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno obsesivo compulsivo (TOC), fobia social (FS), trastorno de ansiedad por separación (TAS) y trastorno de estrés postraumático (TEPT).

Los medicamentos antidepresivos utilizados para tratar estos trastornos generalmente se incluyen en las siguientes clases principales: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (ISRNS) y antidepresivos tricíclicos (AT). Tras la finalización de una revisión de seguridad del uso de nueve antidepresivos en poblaciones pediátricas (fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram, bupropión, venlafaxina y nefazodona), la FDA emitió un recuadro de advertencia para indicar un mayor riesgo de ideación suicida e intentos de suicidio en niños y adolescentes tratados con ciertos antidepresivos.

Cuadro 17-1. Principales propiedades farmacocinéticas de medicamentos utilizados en pacientes pediátricos en psicoterapia. Información obtenida de <https://go.drugbank.com>

Medicamento	Blanco terapéutico	Absorción	Distribución	Metabolismo	Eliminación
Metilfenidato	Inhibidor del transportador de dopamina dependiente de sodio Inhibidor del transportador de noradrenalina dependiente de sodio Efecto desconocido sobre el receptor de 5-hidroxitriptamina 1A	Metilfenidato (liberación inmediata): el clorhidrato de metilfenidato se absorbe rápida y extensamente de los comprimidos tras la administración oral; sin embargo, debido al extenso metabolismo de primer paso, la biodisponibilidad es baja (aproximadamente 30%) y existen grandes diferencias individuales (11 a 52%)	Metilfenidato (liberación inmediata): el volumen de distribución aparente de metilfenidato en niños es de aproximadamente 20 L/kg, con una variabilidad sustancial (11 a 33 L/kg) En sangre, el metilfenidato y sus metabolitos se distribuyen entre el plasma (57%) y los eritrocitos (43%). El metilfenidato y sus metabolitos presentan una baja unión a las proteínas plasmáticas (aproximadamente 15%)	Se metaboliza por vía hepática. Más específicamente, se metaboliza rápida y extensamente por la carboxilesterasa CES1A1. A través de esta enzima, el metilfenidato se desesterifica a ácido ritalínico (ácido α -fenil-2-piperidina acético, PPAA), que tiene poca o ninguna actividad farmacológica	Después de la administración oral de una formulación de liberación inmediata de metilfenidato, 78 a 97% de la dosis se excreta en la orina y 1 a 3% en las heces en forma de metabolitos dentro de 48 a 96 horas. Solo aparecen pequeñas cantidades (<1%) de metilfenidato inalterado en la orina. La mayor parte de la dosis se excreta en la orina como ácido ritalínico (60 a 86%), y el resto se explica por metabolitos menores
Atomoxetina	Inhibidor del transportador de noradrenalina dependiente de sodio Quelante del transportador de serotonina dependiente de sodio Bloqueador del receptor de NMDA Inhibidor del canal 1 de potasio rectificador interno activado por proteína G Agonista parcial del receptor opioide de tipo κ	La atomoxetina se absorbe rápidamente después de la administración oral, con una biodisponibilidad absoluta de alrededor de 63% en metabolizadores rápidos (ME) y de 94% en metabolizadores lentos (MP). Las concentraciones plasmáticas máximas medias (C_{max}) se alcanzan aproximadamente de 1 a 2 horas después de la dosificación con una concentración máxima de 350 ng/ml con un AUC de 2 mcg.h/mL	El volumen de distribución informado de atomoxetina oral es de 1.6 a 2.6 L/kg A concentraciones terapéuticas, 98.7% de la atomoxetina plasmática se une a la proteína, y 97.5% de la misma se une a la albúmina, seguida de la glicoproteína ácida α -1 y la inmunoglobulina G	La atomoxetina sufre biotransformación principalmente a través de la vía enzimática del citocromo P450 2D6 (CYP2D6) El principal metabolito oxidativo que se forma independientemente del estado de CYP2D6 es la 4-hidroxi-atomoxetina, que se glucuronida rápidamente. La 4-hidroxiatomoxetina es equipotente a la atomoxetina como inhibidor del transportador de noradrenalina, pero circula en el plasma a concentraciones mucho más bajas (1% de la concentración de atomoxetina en EM y 0.1% de la concentración de atomoxetina en MP)	La atomoxetina se excreta principalmente como 4-hidroxiatomoxetina-O-glucurónido, principalmente en la orina (más de 80% de la dosis) y en menor medida en las heces (menos de 17% de la dosis). Sólo una pequeña fracción (menos de 3%) de la dosis de atomoxetina se excreta como atomoxetina inalterada, lo que indica una extensa biotransformación
Guanfacina	Agonista del receptor adrenérgico α -2A Quelante del receptor adrenérgico α -2B	La guanfacina tiene una biodisponibilidad oral de 80% La guanfacina oral de liberación inmediata de 1 mg alcanza una $C_{máx}$ de 2.5 ± 0.6 ng/mL con una T máx de 3.0 h y un AUC de 56 ± 15 ng/h/mL	Tiene un volumen de distribución de 6.3 L/kg Aproximadamente 70% de la guanfacina se une a proteínas en el suero	La guanfacina es oxidada por CYP3A4 a su principal metabolito, 3-hidroxi-guanfacina, la 4 3-hidroxi-guanfacina se glucuronida o se sulfata	Se elimina en la orina en $57.0 \pm 32.0\%$ en pacientes con función renal normal
Fluoxetina	Inhibidor del transportador de serotonina dependiente de sodio Antagonista del receptor de 5-hidroxitriptamina 2C Antagonista de la subunidad α -2 del receptor de acetilcolina neuronal Antagonista de la subunidad α -3 del receptor de acetilcolina neuronal Antagonista de la subunidad beta-4 del receptor de acetilcolina neuronal Efecto desconocido sobre la subunidad reguladora de cinasas dependientes de ciclina 1 Inhibidor del miembro 2 de la subfamilia H del canal dependiente de voltaje de potasio	La biodisponibilidad oral de fluoxetina es <90% como resultado del metabolismo hepático de primer paso	El volumen de distribución de fluoxetina y su metabolito varía entre 20 y 42 L/kg Aproximadamente 94% de la fluoxetina se une a proteínas plasmáticas La fluoxetina es muy lipofílica y se une a las proteínas plasmáticas, lo que permite que el fármaco y su metabolito activo, la norfluoxetina, se distribuyan al cerebro	La fluoxetina se metaboliza a norfluoxetina por CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 y CYP3A5 tras la ingestión	Se elimina principalmente en la orina

Continuación cuadro 17-1.

Medicamento	Blanco terapéutico	Absorción	Distribución	Metabolismo	Eliminación
Escitalopram	Inhibidor de: transportador de serotonina dependiente de sodio Receptor muscarínico de acetilcolina M1 Receptor de histamina H1 Receptor de 5-hidroxitriptamina 1A Receptor de 5-hidroxitriptamina 2A Receptores adrenérgicos alfa-1 Receptor de 5-hidroxitriptamina 2C Receptores alfa-2 adrenérgicos Receptor de dopamina D2. Transportador de noradrenalina dependiente de sodio Transportador de dopamina dependiente de sodio	Casi completa, con una biodisponibilidad absoluta estimada de aproximadamente 80%. La T_{max} se produce después de aproximadamente 4 a 5 horas	Parece distribuirse ampliamente en los tejidos, con un volumen aparente de distribución de aproximadamente 12 a 26 L/kg El escitalopram presenta una unión a proteínas relativamente baja, aproximadamente de 55 a 56%	El metabolismo de escitalopram es principalmente hepático, mediado principalmente por CYP2C19 y CYP3A4 y en menor medida, CYP2D6. La N-desmetilación oxidativa por el sistema enzimático CYP da como resultado S-desmetilcitalopram (S-DCT) y S-didesmetilcitalopram (S-DDCT); estos metabolitos no contribuyen a la actividad farmacológica del escitalopram y existen en el plasma en pequeñas cantidades relativas al compuesto original (28 a 31% y <5%, respectivamente)	Aproximadamente 8% de la dosis total se elimina en la orina como escitalopram inalterado y 10% se elimina en la orina como S-desmetilcitalopram
Sertralina	Inhibidor de: transportador de serotonina dependiente de sodio Transportador de dopamina dependiente de sodio Receptor <i>sigma</i> Transportador de noradrenalina dependiente de sodio	Las concentraciones plasmáticas máximas medias ($C_{máx}$) de sertralina se alcanzan entre 4.5 y 8.4 horas después de la administración Las concentraciones en estado estacionario se alcanzan después de 1 semana de administración (una vez al día) y varían mucho según el paciente	La sertralina se distribuye ampliamente y su volumen de distribución se estima en más de 20 L/kg Se une en gran medida a las proteínas séricas, aproximadamente en 98 a 99%	La sertralina se metaboliza fuertemente en el hígado y tiene un metabolito activo principal. Se somete a N-desmetilación para formar N-desmetilsertralina, que es mucho menos potente en su actividad farmacológica que la sertralina. Además de la N-desmetilación, el metabolismo de la sertralina implica N-hidroxilación, desaminación oxidativa y finalmente, glucuronidación. El metabolismo de la sertralina está catalizado principalmente por CYP3A4 y CYP2B6, con alguna actividad explicada por CYP2C19 y CYP2D6	Dado que la sertralina se metaboliza extensamente, la excreción del fármaco inalterado en la orina es una vía de eliminación menor, con 12 a 14% de sertralina inalterada excretada en las heces
Venlafaxina	Inhibidor de: Transportador de serotonina dependiente de sodio Transportador de noradrenalina dependiente de sodio Transportador de dopamina dependiente de sodio	La venlafaxina se absorbe bien, con al menos 92% de una dosis única	Volumen de distribución de: 7.5 ± 3.7 L/kg de venlafaxina 5.7 ± 1.8 L/kg [O-desmetilvenlafaxina (metabolito activo) (ODV)]. El grado de unión de venlafaxina al plasma humano es de $27 \pm 2\%$ a concentraciones que oscilan entre 2.5 y 2215 ng/mL. El grado de unión del ODV al plasma humano es de $30 \pm 12\%$ a concentraciones que oscilan entre 100 y 500 ng/mL. No se esperan interacciones farmacológicas inducidas por la unión a proteínas con venlafaxina	Sufre un extenso metabolismo de primer paso en el hígado a su principal metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina ODV, y dos metabolitos menores menos activos, N-desmetilvenlafaxina y N, O-didesmetilvenlafaxina. La formación de ODV es catalizada por el citocromo P450 (CYP) 2D6, mientras que la N-desmetilación es catalizada por CYP3A4, 2C19 y 2C9 ODV posee una actividad antidepresiva comparable a la de venlafaxina	La eliminación renal de venlafaxina y sus metabolitos es la vía principal de excreción. Aproximadamente 87% de una dosis de venlafaxina se recupera en la orina en 48 horas como venlafaxina inalterada (5%), ODV no conjugada (29%), ODV conjugada (26%) u otros metabolitos inactivos menores (27%)

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): los ISRS son los antidepresivos más utilizados en la población pediátrica debido a su eficacia demostrada, bajo perfil de efectos secundarios y buena tolerabilidad. Se informa que los ISRS son útiles en una variedad de trastornos depresivos y de ansiedad que incluyen, entre otros, TDM, TAG y TOC. En el cuadro 17-2 se presentan los principales ISRS con las indicaciones aprobadas por la FDA, así como las indicaciones reportadas estudios clínicos con población pediátrica.

Inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (ISRNS): son el segundo grupo de antidepresivos ampliamente estudiado en el TDM y los trastornos de ansiedad. El grupo de ISRNS incluye venlafaxina, desvenlafaxina, y duloxetina. Ninguno de los ISRNS está aprobado por la FDA para el tratamiento del TDM en esta población, pero la duloxetina está aprobada por la FDA para el tratamiento del TAG en niños y adolescentes.

Antidepresivos tricíclicos: son eficaces en el tratamiento de adultos con trastornos del estado de ánimo y de ansiedad; sin embargo, en niños no se ha documentado su efectividad antidepresiva. La clomipramina está aprobada por la FDA para el trastorno obsesivo compulsivo en mayores de diez años a dosis de

25 a 200mg una o dos veces al día. La imipramina está aprobada por la FDA para el tratamiento de la enuresis nocturna en niños mayores de seis años.

Ansiolíticos: las benzodiazepinas no han demostrado una eficacia superior a placebo en estudios clínicos controlados en niños y adolescentes con trastornos de ansiedad, por lo que no se consideran psicofármacos de primera elección en estos casos. Las razones son las siguientes:

- Pueden provocar un fenómeno paradójico de desinhibición conductual con irritabilidad, agresividad e impulsividad, en especial en niños con TDAH.
- Provocan dependencia, tolerancia y cuadros de abstinencia, especialmente con benzodiazepinas de vida media corta.
- Existe un riesgo elevado de abuso en adolescentes.

Trastorno bipolar y trastornos psicóticos

Estabilizadores del estado de ánimo: el principal uso psiquiátrico de estabilizadores del estado de ánimo en

Cuadro 17-2. Indicaciones de los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina en población infantil y adolescentes.

Fármaco	Indicación FDA	Otras indicaciones	Dosis
ISRS			
Citalopram		TDM ²	10 a 40 mg al día
Escitalopram	TDM > 12 años ¹	FS	5 a 20 mg al día
Fluoxetina	TDM > 8 años ¹ TOC > 7 años ²	TAG ² , FS ² , TAS	10 a 60 mg al día
Fluvoxamina	TOC > 7 años ²	TDM, TAS, FS ¹ , TAG ¹	25 a 300 mg al día
Sertralina	TOC (6 a 17 años) ¹	TDM ² , TAG ¹ , FS ¹ , TAS	25 a 200 mg al día
IRNS			
Venlafaxina		TDM > 12 años ⁵ , FS	37.5 a 300 mg al día
Duloxetina	TAG (7 a 17 años)	Dolor crónico	30 a 120 mg al día

Trastorno depresivo mayor (TDM), trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno obsesivo compulsivo (TOC), fobia social (FS), trastorno de ansiedad por separación (TAS) y trastorno de estrés postraumático (TEPT). Nivel de la evidencia: Tipo I¹: fuerte evidencia de al menos una revisión sistemática de múltiples ensayos clínicos bien diseñados, controlados y aleatorizados. Tipo II²: fuerte evidencia de al menos un ensayo clínico adecuadamente diseñado, controlado y aleatorizado. Tipo III³: evidencia de ensayos clínicos bien diseñados, sin aleatorización, grupo único, pre-post, cohorte, series temporales o estudios de casos y controles emparejados. Tipo IV⁴: evidencia de estudios no experimentales bien diseñados, de más de un centro o grupo de investigación. Tipo V⁵: opiniones de autoridades respetadas, basadas en la evidencia clínica, estudios descriptivos, reportes de consenso de expertos.

niños y adolescentes es el trastorno bipolar (TBP). El litio es el estabilizador del estado de ánimo más antiguo y estudiado para el tratamiento de TBP. El litio y varios antipsicóticos (aripirazol, risperidona, olanzapina, lurasidona, asenapina y quetiapina) tienen la aprobación de la FDA para el tratamiento del TBP en la infancia, pero no los anticonvulsivantes. Sin embargo, existen ensayos clínicos de que informan sobre la eficacia y seguridad de los mismos.

El litio se asocia con malestar gastrointestinal y niveles elevados de tirotrópina, pero generalmente es neutro en ganancia de peso. Es importante controlar los niveles en sangre (0.8 a 1.4 mEq/L), la función renal y tiroidea y los electrocardiogramas (ECG).

Antipsicóticos: además de los estabilizadores del estado de ánimo, la FDA aprobó varios medicamentos antipsicóticos para el tratamiento de episodios agudos mixtos y maníacos de TBP, incluidos aripirazol, risperidona, olanzapina y quetiapina (cuadro 17-4).

Los antipsicóticos clásicos son bloqueantes de receptores dopaminérgicos D2 y útiles en el trata-

miento de cuadros psicóticos, manía, alteraciones de conducta y síndrome de Tourette. El haloperidol es el único antipsicótico clásico aprobado en niños. Sin embargo, su uso está limitado debido a los frecuentes efectos adversos extrapiramidales que presentan. En casos de que estos efectos extrapiramidales aparezcan, se utilizará biperideno por vía oral a dosis de 1.2 mg/día en una o varias tomas en niños de 3 a 15 años y en casos graves vía intramuscular, en menores de un año se administrará 1 mg, de 1 a 6 años 2 mg y hasta 10 años 3 mg, pudiéndose repetir la dosis a los 30 minutos hasta un máximo de 5 mg.

La mayoría de los antipsicóticos atípicos además de bloquear los receptores dopaminérgicos D2 son también antagonistas de los receptores serotoninérgicos 5HT₂. La risperidona y el aripirazol tienen indicación aprobada por la FDA para el tratamiento de la agresividad e irritabilidad en niños y adolescentes con trastorno por espectro autista (TEA) y además de éstos, la olanzapina, quetiapina y paliperidona están aprobadas para el tratamiento de la esquizofrenia y la fase maniaca del trastorno bipolar I en adolescentes.

Cuadro 17-3. Estabilizadores del estado de ánimo. Indicaciones y dosis.

Fármaco	Indicación FDA	Otras indicaciones	Dosis
Litio	TBP > 7 años ³	Agresividad ²	Iniciar 600 a 900 mg diarios (divididos en dos o tres tomas al día), titular hasta el nivel mínimo objetivo de 1.0 mEq/L Dosis máxima: 40 mg/k/día
Acido valproico		TBP ² Agresividad ²	Iniciar con 125 mg dos veces al día y titular hasta el nivel mínimo máximo de 125 ug/mL Iniciar con 25 mg día
Lamotrigina		Depresión bipolar ⁵	Dosis máxima 152 a 240 mg al día (iniciar con dosis menores si va acompañado de valproato o si es < 12 años)
Carbamazepina		TBP ⁵	Iniciar 200 mg diario por la tarde Incrementar a 1200 mg al día dividido en dosis
Oxcarbazepina		TBP ⁵	150 a 1200 mg (dividido en dos tomas al día)

Nivel de la evidencia: Tipo I¹: fuerte evidencia de al menos una revisión sistemática de múltiples ensayos clínicos bien diseñados, controlados y aleatorizados. Tipo II²: fuerte evidencia de al menos un ensayo clínico adecuadamente diseñado, controlado y aleatorizado. Tipo III³: evidencia de ensayos clínicos bien diseñados, sin aleatorización, grupo único, pre-post, cohorte, series temporales o estudios de casos y controles emparejados. Tipo IV⁴: evidencia de estudios no experimentales bien diseñados, de más de un centro o grupo de investigación. Tipo V⁵: opiniones de autoridades respetadas, basadas en la evidencia clínica, estudios descriptivos, reportes de consenso de expertos

Cuadro 17-4. Antipsicóticos: indicaciones y dosis.

Fármaco	Indicación fda	Otras indicaciones	Dosis
Risperidona	Esquizofrenia > 13 años ² TBP (episodio maniaco y mixto) > 10años ¹ Irritabilidad asociada con TEA > 5 años ¹	Síndrome de Tourette ¹	1 a 6 mg
Aripiprazol	Esquizofrenia > 13 años ² TBP (episodio maniaco y mixto) > 10 años ² Irritabilidad asociada con TEA > 5 años ¹ Síndrome de Tourette > 6 años ¹		10 a 30 mg 10 a 30 mg 5 a 15 mg <50 kg- 5 a 10 mg ≥50 kg- 10 a 20 mg
Haloperidol	Síndrome de Tourette > 3 años ¹ Psicosis > 3 años ² Hiperactividad, problemas graves de conducta, hiperexcitabilidad explosiva > 3 años ²		
Olanzapina	Esquizofrenia > 13 años ² TBP (episodio maniaco y mixto) > 13años ²		10 mg
Quetiapina	Esquizofrenia > 13 años ² TBP (episodio maniaco y mixto) > 10años ²		400 a 800 mg 400 a 600 mg
Paliperidona	Esquizofrenia > 12 años ²		<51 kg- 3 a 6 mg ≥51 kg- 3 a 12 mg
Olanzapina/ Fluoxetina	TBP (episodio depresivo) > 10 años ²		3/25-12/50

Nivel de la evidencia: Tipo I¹: fuerte evidencia de al menos una revisión sistemática de múltiples ensayos clínicos bien diseñados, controlados y aleatorizados. Tipo II²: fuerte evidencia de al menos un ensayo clínico adecuadamente diseñado, controlado y aleatorizado. Tipo III³: evidencia de ensayos clínicos bien diseñados, sin aleatorización, grupo único, pre-post, cohorte, series temporales o estudios de casos y controles emparejados. Tipo IV⁴: evidencia de estudios no experimentales bien diseñados, de más de un centro o grupo de investigación. Tipo V⁵: opiniones de autoridades respetadas, basadas en la evidencia clínica, estudios descriptivos, reportes de consenso de expertos

La risperidona es el antipsicótico atípico mejor estudiado en niños y adolescentes, existiendo aprobación de su indicación en el tratamiento de la psicosis, la irritabilidad y agresividad en los TEA, así como en el tratamiento sintomático de la agresividad, irritabilidad y conducta desafiante de niños y adolescentes.

Sus principales efectos secundarios son metabólicos, más que extrapiramidales. Tanto la clozapina como la olanzapina y en algunos estudios la quetiapina, aumentan más el peso que la risperidona. Se alcanzará menor incremento ponderal aun con aripiprazol.

Debido a la mala tolerabilidad metabólica de olanzapina, no se considera como agente de primera línea

en la edad infantil. La dosis en niños es de 2.5 mg/día y en adolescentes de 5 mg/día.

Otro importante efecto secundario es la hiperprolactinemia, relacionada fundamentalmente con risperidona, pero también con otros antipsicóticos, como olanzapina. Por el contrario, el aripiprazol no produce síndrome metabólico, no modifica los niveles de prolactina o puede incluso disminuirlos, pero se relaciona con una mayor frecuencia de acatisia. En esquizofrenia o fase maniaca de trastorno bipolar I, la dosis de inicio es de 2 mg/día hasta alcanzar una dosis óptima de 10 mg/día y máximo 30 mg/día. En caso de sustituir otro antipsicótico por aripiprazol, habrá que mantener ambos durante al menos dos semanas.

Tratamiento psicofarmacológico del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)

En los pacientes con TDAH podemos emplear, teniendo en cuenta las indicaciones aprobadas: estimulantes, no estimulantes y otros como bupropion o clonidina (cuadro 17-5).

El mecanismo de acción de los estimulantes tiene como objetivo aumentar las concentraciones de dopamina y noradrenalina a nivel intersináptico. El mecanismo principal es la inhibición de la recaptación de dopamina y noradrenalina intersináptica en la corteza prefrontal.

El metilfenidato actúa bloqueando al transportador de dopamina y así la recaptación presináptica de dopamina. En menor medida, también bloquea la recaptación de noradrenalina, aumentando la concentración de ambas catecolaminas en el espacio extraneuronal. La lisdextroanfetamina comparte este mecanismo de acción, aumentando además la liberación de la dopamina desde las vesículas presinápticas y bloqueando la entrada de la misma desde el citoplasma a las propias vesículas, incrementando la disponibilidad catecolaminérgica en el espacio intersináptico. De esta manera, se corrige la

hipodopaminergia en el núcleo accumbens mejorando la sensibilidad a las recompensas naturales y la hiperactividad en el estriado y mejora el control inhibitorio de la corteza prefrontal y con ello las funciones ejecutivas y la impulsividad (ver figura 17-1).

Los no estimulantes se emplean como alternativa a los anteriores en casos de no eficacia o ante la aparición de afectos secundarios. La atomoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación presináptica de noradrenalina. En la corteza prefrontal, aumenta los niveles de noradrenalina y dopamina debido a que a este nivel el transportador de dopamina es prácticamente inexistente y su función la realiza también el transportador de noradrenalina. En regiones subcorticales, sólo aumenta los niveles intersinápticos de noradrenalina, aunque en menor medida que los psicoestimulantes, sin alterar la transmisión dopaminérgica por lo que se ha asociado a un menor riesgo de abuso en relación con los psicoestimulantes.

Las presentaciones son de 10, 18, 25, 40, 60, 80 y 100 mg (dosis máxima diaria) en cápsulas y en solución. La liberación es inmediata, con efecto prolongado por lo que no existirá riesgo de efecto rebote. La dosis de inicio recomendable es de 0.5 mg/kg/día (la primera

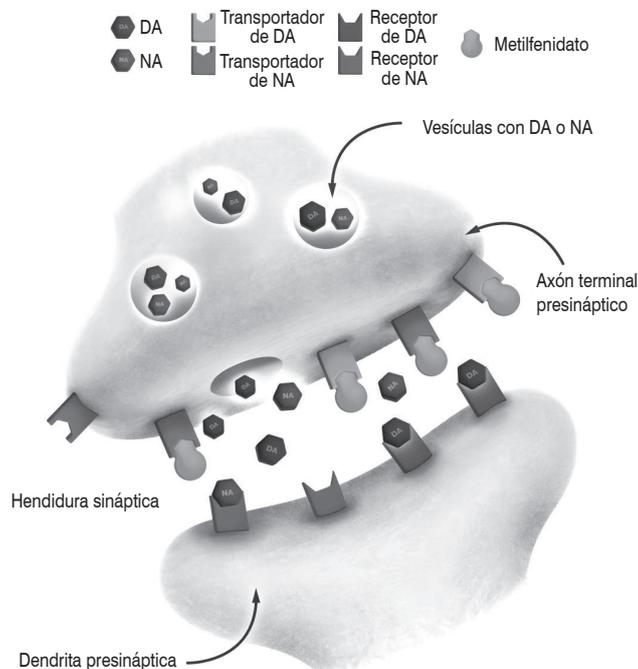


Figura 17-1. Mecanismo de acción del metilfenidato.

Cuadro 17-5. Tratamiento para el trastorno por déficit de atención.

Fármaco	Indicaciones	Dosis	Efectos adversos
Estimulantes			
Metilfenidato liberación inmediata	TDAH > 6 años ¹	1.25 a 1.5 mg/kg/día en tres tomas para preescolares	
Metilfenidato liberación prolongada	TDAH > 6 años ¹	0.5 a 1 mg/kg/día para escolares 0.3 a 1.2 mg/kg/día no rebasar 72 mg/día en adolescentes	Palpitaciones, arritmia, taquicardia, aumento de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial, dolor de cabeza, disminución del apetito
Lisdextro-amfetamina	TDAH > 3 años ¹	30 a 70 mg/d dependiendo de la respuesta, iniciar 30 mg/día e incrementar cada 2 a 4 semanas en escolares y adolescentes	Disminución del apetito, insomnio, cefalea, mareo, disminución de peso, boca seca, diarrea, estreñimiento, dolor en la parte superior abdominal, náusea, irritabilidad, fatiga
No Estimulantes			
Atomoxetina	TDAH > 6 años ¹	1.2 a 1.5 mg/kg/día en escolares. 1.2 a 1.8 mg/kg/día en adolescentes	Disminución del apetito, dolor de cabeza, aumento de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial
Otros			
Clonidina	TDAH > 6 años ¹ Síndrome de Tourette ¹	3 a 5 mcg/kg/día en escolares 3 a 5 mcg/kg/día en adolescentes	Sequedad de boca y sensación de fatiga
Guanfacina	TDAH > 6 años ¹	mg/kg/día Dosis máxima 7 mg/kg/día	Somnolencia, fatiga y dolor abdominal
Bupropion	TDAH ² TDM ⁵	3 a 6 mg/kg/día en escolares y adolescentes. Si pesan más de 35 kg 150 a 300 mg/día	Urticaria, anorexia, insomnio, agitación, ansiedad, cefalea, temblor, mareo, acúfenos, aumento de presión arterial, disminución del umbral convulsivo
<p>Nivel de la evidencia: Tipo I¹: fuerte evidencia de al menos una revisión sistemática de múltiples ensayos clínicos bien diseñados, controlados y aleatorizados. Tipo II²: fuerte evidencia de al menos un ensayo clínico adecuadamente diseñado, controlado y aleatorizado. Tipo III³: evidencia de ensayos clínicos bien diseñados, sin aleatorización, grupo único, pre-post, cohorte, series temporales o estudios de casos y controles emparejados. Tipo IV⁴: evidencia de estudios no experimentales bien diseñados, de más de un centro o grupo de investigación. Tipo V⁵: opiniones de autoridades respetadas, basadas en la evidencia clínica, estudios descriptivos, reportes de consenso de expertos</p>			

semana) y 1 a 1.2 mg/kg/día (el resto del tratamiento) aunque pautas de ascenso más lentas se acompañan de una mejor tolerancia. Su vida media plasmática es de unas 5 horas en metabolizadores rápidos y de 22 horas en metabolizadores lentos. El efecto se alcanza en dos a tres semanas por lo que puede ser útil al inicio del tratamiento la combinación con psicoestimulantes. Es un fármaco de primera elección en TDAH con comorbilidad

con abuso de sustancias, ansiedad, tics, síndrome de Tourette y en casos de ineficacia de psicoestimulantes.

La guanfacina de liberación retardada es un agonista muy selectivo de los receptores adrenérgicos $\alpha 2A$ (predominantes en la corteza prefrontal, cerebelo e hipocampo), con escasa afinidad por otros receptores adrenérgicos $\alpha 2B$ y $\alpha 2C$ (predominantes en el estriado). La clonidina tiene un mecanismo de acción similar. Sin embargo, la unión más selectiva de la guanfacina a los

receptores adrenérgicos $\alpha 2A$ postsinápticos se sugiere como la responsable de un menor efecto depresivo sobre el SNC, una actividad menos hipotensora y un perfil farmacocinético más adecuado en comparación a la clonidina.

Debe ser iniciado lentamente, vigilando tolerabilidad y efectividad. Se recomienda evitar incrementos superiores a 1 mg/semana; ante la aparición de efectos adversos, podemos incrementar la dosis más lentamente hasta una dosis máxima de 7 mg/día. El beneficio clínico dependerá del peso del paciente y la mayor eficacia se ha registrado con dosis aproximadas de 0.1 mg/kg/día. Se recomienda administrar por la mañana, trasladando la toma a la noche en caso de somnolencia. Es especialmente útil en aquellos casos de TDAH con comorbilidad con agresividad o tics, especialmente en trastornos del espectro autista (TEA).

La clonidina, agonista de los receptores adrenérgicos $\alpha 2$, se une por igual a los receptores $\alpha 2A$, $\alpha 2B$ y $\alpha 2C$, así como a los $\alpha 1$ y β adrenorreceptores. Se utiliza sin aprobación en TEA, TDAH y en el síndrome de Gilles de la Tourette.

Trastornos primarios y secundarios del sueño

Melatonina: la melatonina es una hormona indol que se sintetiza enzimáticamente a partir del aminoácido triptófano en la glándula pineal. Su secreción está regulada por el núcleo supraquiasmático (SCN) en el hipotálamo. Las alteraciones del sueño son muy frecuentes en los niños y sin el tratamiento adecuado, pueden volverse crónicas. La melatonina puede ser segura y eficaz no solo en el caso de trastornos primarios del sueño, sino también para trastornos del sueño asociados con diversas patologías neurológicas y psiquiátricas. Sin embargo, todavía existe incertidumbre sobre los regímenes de dosificación. Por lo tanto, la dosis de melatonina debe individualizarse sobre la base de múltiples factores, incluida la gravedad, el tipo de problema del sueño y la patología neurológica asociada.

Su administración será 30 a 60 minutos antes de acostarse. La dosis diaria es de 1.5 a 3 mg en niños y 5 a 10 mg en adolescentes. La melatonina causa eventos adversos generalmente menores, de corta duración y fácilmente manejables, la mayoría de los cuales están relacionados con la fatiga, el estado de ánimo o el desempeño psicomotor y neurocognitivo.

Conclusiones

Cuando se utilizan adecuadamente, los medicamentos pueden tener un papel importante en el tratamiento de los niños y adolescentes con diversos trastornos mentales. Se debe insistir en el papel clave de una evaluación diagnóstica exhaustiva e integral antes de considerar el empleo de medicación, así como la necesidad de vigilancia constante durante el tratamiento. Siempre será fundamental tener en cuenta que el tratamiento farmacológico no será el único aplicado. La plasticidad cerebral y la influencia de los factores ambientales tienen gran relevancia en la psicopatología infantil, por lo que resulta lógico que las intervenciones psicosociales serán decisivas en el pronóstico del paciente pediátrico. Cobra especial relevancia los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos para el entendimiento molecular de las terapias en el organismo del niño y adolescente y sus posibles implicaciones a mediano y largo plazo.

Puntos clave

1. Una evaluación diagnóstica integral y una formulación psicosocial es el primer paso necesario.
2. Los pacientes con trastornos psicóticos a menudo requieren tratamiento farmacológico como primera intervención.
3. La terapia conductual puede ser un primer paso eficaz en el tratamiento de pacientes con depresión mayor leve y trastornos de ansiedad. Sin embargo, no todos los niños mejoran con intervenciones puramente psicosociales.

4. La absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco pueden verse influidas por el desarrollo.
5. Los estimulantes, antidepresivos y antipsicóticos son tratamientos psicofarmacológicos importantes para niños y adolescentes.
6. Los medicamentos estimulantes están bien establecidos para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).
7. Los medicamentos antidepresivos generalmente son compatibles con el tratamiento de la ansiedad y los trastornos depresivos.
8. Los medicamentos antipsicóticos demuestran eficacia en la esquizofrenia, el trastorno bipolar y la agresión clínica en niños y adolescentes con y sin un diagnóstico de trastorno del espectro autista.

Referencias bibliográficas

1. Cardwell, G. S., Findling, R. L., & Robb, A. S. (2020). Psychiatric Diseases in Children and Adolescents. *Handbook of experimental pharmacology* 261, 397–413. https://doi.org/10.1007/164_2019_262
2. Chan, E., Fogler, J. M., & Hammerness, P. G. (2016). Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adolescents: A Systematic Review. *JAMA* 315(18), 1997–2008. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.5453>
3. Cipriani, A., Zhou, X., Del Giovane, C., Hetrick, S. E., Qin, B., Whittington, C., Coghill, D., Zhang, Y., Hazell, P., Leucht, S., Cuijpers, P., Pu, J., Cohen, D., Ravindran, A. V., Liu, Y., Michael, K. D., Yang, L., Liu, L., & Xie, P. (2016). Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet* (London, England), 388(10047), 881–890. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30385-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30385-3)
4. Esposito, S., Laino, D., D'Alonzo, R., Mencarelli, A., Di Genova, L., Fattorusso, A., Argentiero, A., & Mencaroni, E. (2019). Pediatric sleep disturbances and treatment with melatonin. *Journal of translational medicine* 17(1), 77. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1835-1>
5. Giedd, J. N., Raznahan, A., Alexander-Bloch, A., Schmitt, E., Gogtay, N., & Rapoport, J. L. (2015). Child psychiatry branch of the National Institute of Mental Health longitudinal structural magnetic resonance imaging study of human brain development. *Neuropsychopharmacology* 40(1), 43-49.
6. Harvey, R. C., James, A. C., & Shields, G. E. (2016). A Systematic Review and Network Meta-Analysis to Assess the Relative Efficacy of Antipsychotics for the Treatment of Positive and Negative Symptoms in Early-Onset Schizophrenia. *CNS drugs* 30(1), 27–39. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0308-1>
7. Klein, M. O., Battagello, D. S., Cardoso, A. R., Hauser, D. N., Bittencourt, J. C., & Correa, R. G. (2019). Dopamine: functions, signaling, and association with neurological diseases. *Cellular and molecular neurobiology* 39(1), 31-59.
8. Pitzer, M. (2019). The development of monoaminergic neurotransmitter systems in childhood and adolescence. *International Journal of Developmental Neuroscience* 74, 49-55.
9. Strawn, J. R., Mills, J. A., Sauley, B. A., & Welge, J. A. (2018). The Impact of Antidepressant Dose and Class on Treatment Response in Pediatric Anxiety Disorders: A Meta-Analysis. *Journal of*

- the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 57(4), 235–244.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.01.015>
10. Sultan, R. S., Correll, C. U., Schoenbaum, M., King, M., Walkup, J. T., & Olfson, M. (2018). National Patterns of Commonly Prescribed Psychotropic Medications to Young People. *J Child and Adolescent psychopharmacology* 28(3), 158–165. <https://doi.org/10.1089/cap.2017.0077>
 11. Wishart, D. S., Feunang, Y. D., Guo, A. C., Lo, E. J., Marcu, A., Grant, J. R., Sajed, T., Johnson, D., Li, C., Sayeeda, Z., Assempour, N., Iynkkaran, I., Liu, Y., Maciejewski, A., Gale, N., Wilson, A., Chin, L., Cummings, R., Le, D., Pon, A., ... Wilson, M. (2018). DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic acids research* 46(D1), D1074–D1082. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1037>
 12. Yuge, K., Nagamitsu, S., Ishikawa, Y., Hamada, I., Takahashi, H., Sugioka, H., Yotsuya, O., Mishima, K., Hayashi, M., & Yamashita, Y. (2020). Long-term melatonin treatment for the sleep problems and aberrant behaviors of children with neurodevelopmental disorders. *BMC psychiatry* 20(1), 445. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02847-y>
 13. Zhang, L., Huang, C. C., Dai, Y., Luo, Q., Ji, Y., Wang, K. & Li, F. (2020). Symptom improvement in children with autism spectrum disorder following bumetanide administration is associated with decreased GABA/glutamate ratios. *Translational psychiatry* 10(1), 1-12.

Prevención terciaria del suicidio en niños y adolescentes

Juan Carlos Martínez Aguayo

Las conductas suicidas podrían considerarse una continuidad que va desde aspectos cognitivos como la ideación suicida, hasta los conductuales, como el intento suicida (IS) o el suicidio. El suicidio en occidente es la segunda o tercera causa de fallecimiento en jóvenes de 15 a 24 años; y mientras las muertes por accidentes automovilísticos han disminuido, las tasas de suicidio se incrementaron entre el 2000 y 2016 en 30%, siendo transversal a todo grupo etario. En adolescentes de 15 a 19 años, la tasa de suicidio entre 2000 y 2007 tendió a la estabilidad, 8 por 100.000, incrementándose la tendencia entre 2007 y 2014, para nuevamente alcanzar su nivel más alto entre 2014 y 2017 con tasas para este último año de 11,8 por 100 000 (17.9 por 100 000 en hombres y 5.4 por 100.000 en mujeres).

Se debe que distinguir entre IS (definidos como autolesiones cuya finalidad es la muerte), autolesiones no suicidas (ALNS) y autolesiones con intención indeterminada. El enfoque en Europa es considerar la autolesión como una categoría amplia, que incluye IS, ALNS y autolesión con intención ambigua. Esto por las dificultades para determinar la intención, y el mayor riesgo de IS y muertes entre jóvenes que se autolesionan independientemente de la intención. De hecho, la ALNS es un fuerte predictor de IS, pudiendo incrementar el riesgo de 7 a 10 veces. Del mismo modo, un IS previo podría predecir suicidio consumado, incrementando el riesgo 25 veces. En niños y adolescentes es el predictor de mayor peso, variando ampliamente entre 10 a 100

veces. Aproximadamente 25 a 30% de quienes IS repetirá la conducta, siendo cada vez más recurrente y severa; y entre 1 a 6% de los ingresos hospitalarios por esta causa fallecen por suicidio en el transcurso del año siguiente.

Otro factor de riesgo de relevancia indiscutible son los trastornos mentales, presentes en 82 a 95% de las autopsias psicológicas de adolescentes, versus 23 a 48% en adolescentes fallecidos por otras causas.

En este grupo, los diagnósticos más comunes en varones son depresión mayor, comportamiento antisocial, trastornos de conducta y abuso de sustancias (alcohol en 25 a 50%); en mujeres, depresión mayor y trastorno límite de personalidad (TLP). Otros diagnósticos involucrados son trastorno afectivo bipolar, esquizofrenia, esquizoafectivo, desórdenes de ansiedad (trastorno de pánico, ansiedad generalizada), estrés postraumático, de la conducta alimentaria y de adaptación.

Los predictores clínicos en depresión incluyen, además de la comorbilidad con uso de sustancias, TLP y antisocial. Los síntomas más comúnmente presentes en suicidas deprimidos en comparación con controles deprimidos incluyen desesperanza, ansiedad psíquica, insomnio, abuso de alcohol, pérdida de interés o placer, pérdida de peso o apetito, sentimientos de inutilidad o culpa inapropiada e ideación suicida. Se ha señalado que un número importante de suicidios ocurre durante el primer episodio depresivo; por ende, los adolescentes deberían ser un grupo de cuidado.

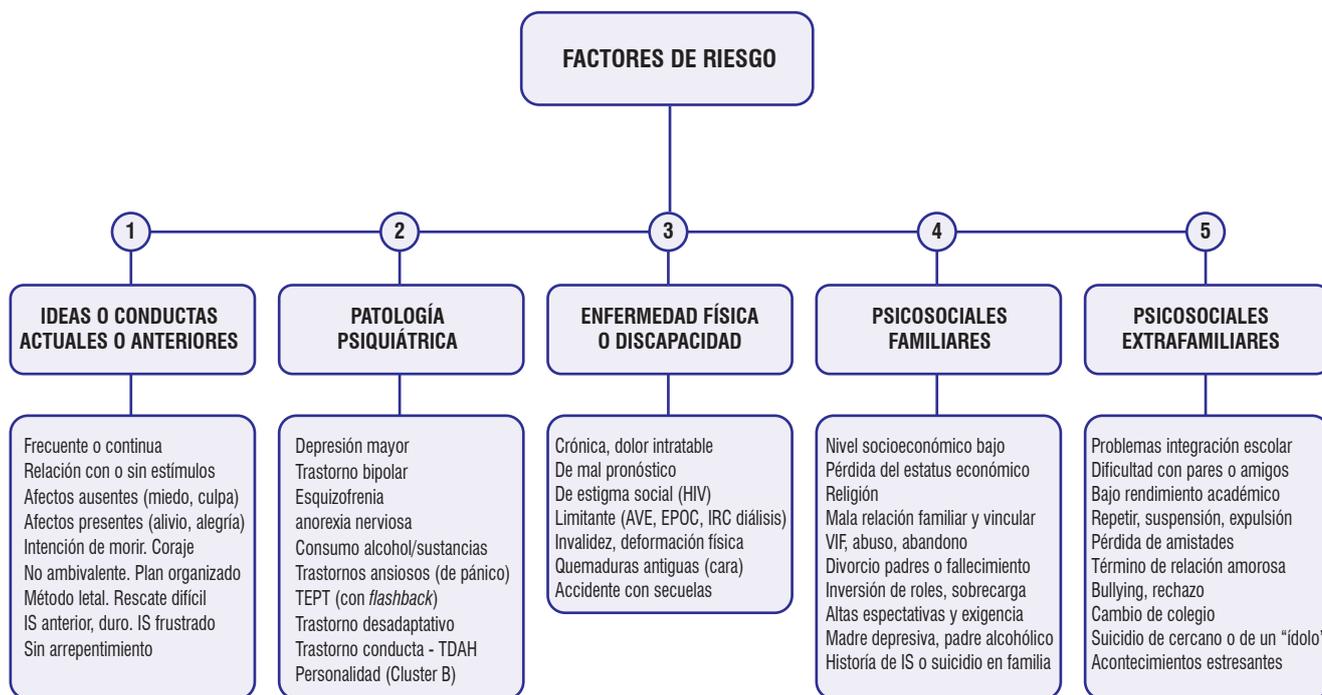


Figura 18-1a.

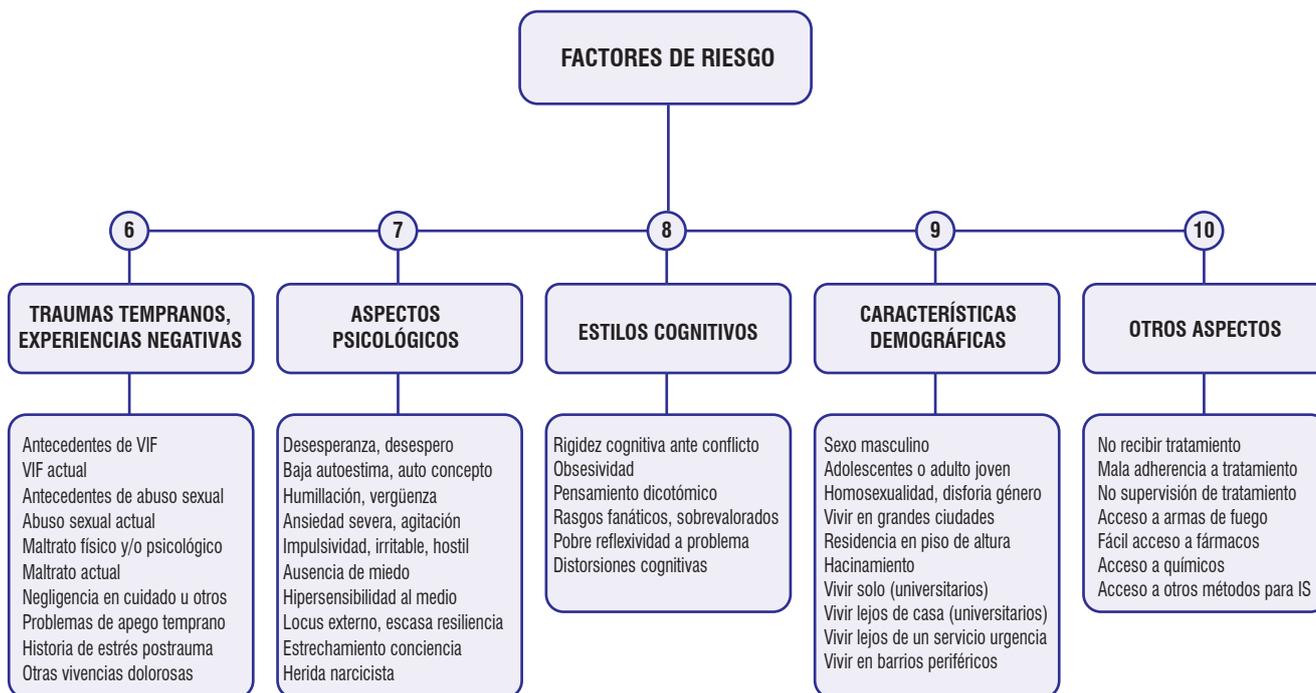


Figura 18-1b.

Las figuras 18-1a y 18-1b señalan algunos de los factores de riesgo para suicidio.

Las víctimas de suicidio sin trastorno psiquiátrico, comparado con suicidas diagnosticados, tienen tasas más bajas de tratamiento previo, menos IS, menos

familiares con enfermedad afectiva, menos estresores el último año, pero mayor acceso a un arma cargada en casa. Las víctimas de suicidio sin diagnóstico en

comparación con personas sin patología, mostraron una mayor tasa de trastorno psiquiátrico familiar, ideas o comportamientos suicidas en el pasado, problemas legales o disciplinarios en el último año y armas de fuego cargadas en el hogar. Incluso las víctimas de suicidio sin un trastorno aparente muestran alguna evidencia de factores de riesgo psiquiátricos en comparación con los controles comunitarios. Un factor importante, como se ha señalado, es la disponibilidad de armas de fuego, que incrementa el riesgo tres a cuatro veces. Probablemente, en estos el suicidio haya sido impulsivo y el intervalo entre un estresor y el inicio de la conducta suicida pudo ser muy breve: minutos, no horas o días. La impulsividad puede ser incluso un estado mental temporal anormal que se afianza durante un momento, provocándose la muerte; ya que la emoción nubla la razón y se reacciona desadaptativamente con un campo reducido de conciencia.

El IS en niños y adolescentes es el primer intento de muerte, la puerta de entrada al suicidio y muchas veces, es la razón por la cual se consulta a un especialista en salud mental. Un adecuado manejo disminuirá el riesgo y modificará el pronóstico. De ahí la importancia de la prevención y de la prevención terciaria en quienes han realizado un IS, ya que muchos volverán a intentarlo.

Prevencción de la conducta suicida

Prevenir es la preparación y disposición que se hace anticipadamente para evitar un riesgo o la ocurrencia de algo. Como acto, el suicidio, no puede predecirse con exactitud, pero puede prevenirse en un importante número de ellos. En la figura 18-2, se describen tres niveles de prevención.

La prevención primaria, es generar en la población una “cultura antisuicida” y reducir el número de suicidios, psicoeducando sobre todo a padres y profesores en el caso de niños y adolescentes. La secundaria, es identificar, evaluar, diagnosticar y manejar pacientes de riesgo. La terciaria, apunta a toda medida tendiente a evitar recidivas en quienes han IS, la cual considera diversos aspectos como los descritos en el cuadro 18-1.

Cuando a un adolescente se le pregunta directamente sobre ideación o comportamiento suicida podría negarlo, ahí podrían ser de utilidad los cuestionarios autoadministrados en que se aborda dicha temática. Pese a ello, las escalas no tienen evidencia suficiente para apoyar su uso, ya que puede proporcionar una falsa seguridad y por lo tanto, resultar potencialmente peligroso.

La literatura relativa al tratamiento de la conducta suicida en niños y adolescentes es escasa, debiendo

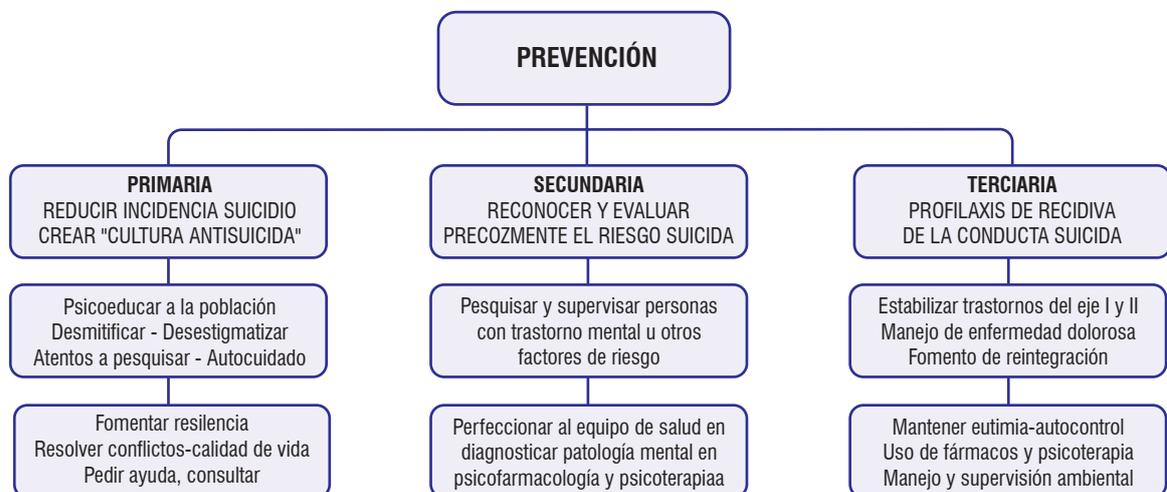


Figura 18-2. Niveles de prevención del suicidio.

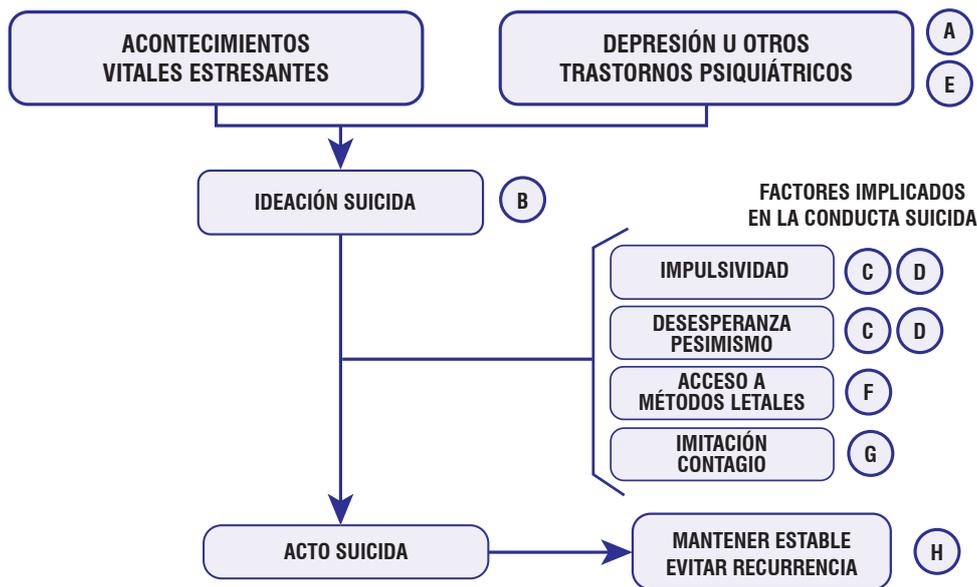
Cuadro 18-1. Medidas de prevención terciaria para el suicidio.

MEDIDAS DE PREVENCIÓN TERCIARIA			
1	Mantener estable los trastornos mentales y síntomas como impulsividad	3	Psicoterapia para resignificar vivencias traumáticas
2	Tratar el dolor crónico, secuela física funcional y estéticas por el IS	4	Flexibilizar rigidez mental, manejo de distorsiones cognitivas
5	Mejorar autoestima, frustración, capacidad adaptativa/resiliencia	6	Fortalecer vínculos familiares y asegurar redes de apoyo
7	Reintegración al mundo social, escolar y rutina resolviendo estresores	8	Asegurar que gatillantes del IS hayan sido controlados o resueltos
9	Mantener fuera del alcance cualquier intento suicida	10	Educar a sus cercanos a reconocer cambios que pudiesen indicar recurrencia
11	Asegurar adherencia a psicofármacos y psicoterapia	12	Mantener controles a largo plazo con el equipo de salud a cargo

IS: intento suicida

mayoritariamente extrapolarse la experiencia obtenida en pacientes adultos. A diferencia de otras condiciones psicopatológicas, su manejo no tiene una estructura determinada ni un algoritmo de abordaje farmacológico y las directrices empíricas de abordaje o guías de tratamiento son inexistentes para este grupo.

La psicoterapia se orienta a brindar herramientas de autocuidado, resolución de conflictos intra y extrapsíquicos, resignificar vivencias, modificar patrones cognitivos, estilos de relación, capacidad adaptativa, autoconcepto, autorregulación, entre otros. Estudios han mostrado reducciones en conductas autolesivas (con o



Tipos de intervención preventiva

- A.- Programa de atención y concienciación para médicos de atención primaria, público en general, agentes comunitarios, sociales o de organizaciones. (Prevención primaria).
- B.- Detección de individuos en riesgo elevado. (Prevención secundaria).
- H.- Evitar nuevas conductas suicidas logrando la estabilidad tanto de la patología base como de sus comorbilidades y factores de riesgo asociados; incluyendo observación clínica directa y regular. (Prevención terciaria).

Tratamiento

- C.- Farmacoterapia: antidepresivos, incluidos los ISRS; antipsicóticos.
- D.- Psicoterapia: programas de prevención del alcoholismo; terapia cognitivo conductual.
- E.- Seguimiento preventivo de intentos suicidas.
- F.- Restricción del acceso a métodos letales.
- G.- Información a los medios de comunicación de las pautas a seguir en los casos de suicidio.

Figura 18-3. Tipos de intervención preventiva y tratamiento según factores de riesgo, factores implicados y estresores relacionados a intento suicida.

sin intención suicida) después de la terapia cognitivo conductual con adolescentes, modificándose la técnica estándar con elementos específicos para suicidio como desarrollar “razones para vivir”, “autorregularse” y desarrollar “habilidades para resolver problemas de crisis suicidas”.

La figura 18-3, resume los tipos de intervención preventiva y tratamiento según factores de riesgo, factores implicados y estresores relacionados a IS.

La farmacoterapia ha sido tradicionalmente enfocada al control de los trastornos psiquiátricos asociados a suicidio. Una mirada más amplia podría orientar su uso a tres nichos principales: 1) al manejo de las patologías psiquiátricas subyacentes; 2) a controlar ciertos síntomas (como impulsividad, irritabilidad, agresividad, angustia, alteraciones del sueño); 3) a la profilaxis con medicamentos que tengan por sí mismos un “efecto antisuicida”. No obstante, los factores de riesgo se entrecruzan, potencian o incluso pueden ser independientes a las categorías diagnósticas.

En la figura 18-4, se resumen los tipos de estrategias orientadas al manejo de quien ha intentado suicidio, de quien podría reiterar, o de aquella ideación suicida persistente e incluso delirante.

Si 90 a 95% de los suicidios ocurren en el contexto de un trastorno mental, lo lógico sería pensar que dicho riesgo podría ser controlado, tratando la patología

de base. Lo cierto es que el uso de psicofármacos no se traduce necesariamente en una disminución de las conductas suicidas.

¿Existirá un fármaco capaz de ejercer un verdadero efecto antisuicida? Y si es así, ¿cómo podría biológicamente actuar sobre una conducta multifactorial? ¿Cómo depurar uno a uno el valor de los diferentes factores de riesgo en un paciente del “mundo real”? ¿Cómo podría un fármaco intervenir sobre la voluntad, ahuyentar el dolor y la desesperanza, mejorar la capacidad para tolerar estresores psicosociales que actúan como gatillantes, inmunizar ante recuerdos traumáticos de abuso o maltrato, modificar estructuras de pensamiento, entre otros?

Son preguntas que no podemos responder y que ningún estudio podría evaluar con exactitud, ante la imposibilidad de abarcar el gran número de elementos involucrados en el suicidio para su adecuado manejo y prevención.

Fármacos con efecto antisuicida

Antidepresivos

La depresión está presente en 2 a 3% de los niños y en 6 a 8% de los adolescentes explicando, en parte, entre 46 a 64% de los suicidios en adolescentes. Pese a que

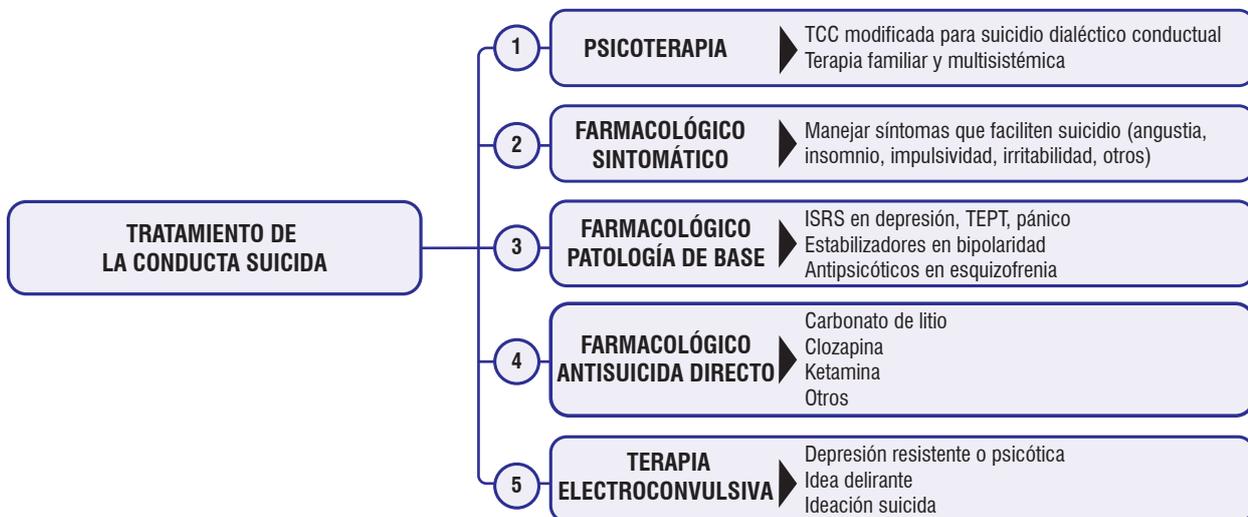


Figura 18-4. Tipos de estrategias orientadas al manejo de quien ha intentado suicidio, de quien podría reiterar, o de aquella ideación suicida persistente e incluso delirante.

el riesgo individual de suicidio es multifactorial, el tratamiento de la depresión podría ser un factor gravitante en la prevención del suicidio.

En Estados Unidos, el suicidio juvenil tras incrementarse entre los años 1970 y 1980 disminuyó 20 a 30% tras la incorporación de los ISRS desde 1988; estimándose que en adolescentes por cada 1% de aumento en la prescripción antidepresiva habría una disminución de 0.23 suicidios por 100.000 cada año ($p < 0,001$).

Usando un modelo de análisis de decisiones, Cougnard y cols. (2009) calcularon que el tratamiento AD de niños y adolescentes evitaría el 31.9% de los suicidios de sujetos deprimidos, similar a lo encontrado en los grupos de edad adultos (32.2%) y geriátricos (32.3%).

A pesar del aumento en las tasas de prescripciones y su aprobación para varios trastornos, el uso de AD en niños y adolescentes es controversial por dos razones en particular. La primera se refiere a la eficacia y tolerabilidad en depresión mayor a la luz de una alta tasa de respuesta a placebo que oscila entre 22 y 62%. La segunda, por un *black box warning* emitido por la FDA en 2004, que informaba el riesgo de un incremento de conductas suicidas en niños y adolescentes tratados con ISRS, a excepción de la fluoxetina; basado en estudios a corto plazo (4 a 16 semanas) que mostraban un mayor riesgo de tendencias suicidas (4% para ISRS y 2% para placebo), sin reportarse a la fecha ningún caso de suicidio consumado atribuible a AD.

Los medios de comunicación denunciaron de modo sensacionalista que los AD incrementaban el riesgo suicida, lo que afectó el tratamiento de la depresión infantojuvenil; disminuyendo, además, el diagnóstico de depresión por parte de pediatras y médicos generales.

Tras un mes de la advertencia, la prescripción de AD se redujo 10% en Estados Unidos y hacia junio de 2005 había disminuido 10% adicional. Paralelamente, tras diez años de disminución en las tasas anuales de suicidio en niños y adolescentes estadounidenses, se observó un incremento de 18% en 2003 y 2004. Estudios de diversas partes del mundo confirman lo anterior, como en los Países Bajos, en donde la tasa de suicidio en jóvenes aumentó 49%.

En diversos estudios de autopsia en suicidas, la pesquisa de trazas de antidepresivos fluctuaba entre 0 a 2.8%; es decir, si alguno de ellos recibía tratamiento AD no tomaban su medicación.

Si bien la FDA no prohibió el uso de estos medicamentos en los jóvenes, enfatizó particularmente la necesidad de una estrecha vigilancia durante los primeros meses de tratamiento y después de los cambios de dosis. El efecto de la advertencia generó todo lo contrario a lo que esperaba la FDA. Y pese a ello, se mantiene hasta el día de hoy.

Carbonato de litio

Estudios clínicos han demostrado la eficacia del litio en trastornos del comportamiento y en trastorno bipolar pediátrico, tanto en fase activa maníaca y depresiva como en profilaxis o mantención.

Actualmente, el litio sería la estrategia farmacológica de mayor utilidad en la prevención de suicidio, logrando aproximar dicho riesgo a las tasas observadas en población general tanto en pacientes bipolares, esquizoafectivos y depresivos monopolares. Este efecto sería independiente de la respuesta terapéutica estabilizadora para lo cual fue originalmente prescrito; es decir, quienes no responden de modo adecuado desde lo anímico, igualmente obtendrían un efecto antisuicida. Por ello, si el litio no ejerce un rol estabilizador, debe evaluarse la asociación de otro fármaco y no necesariamente su suspensión, pues la acción sobre las conductas suicidas justificaría su administración más allá de la eutimia.

La reducción para IS y suicidios consumados es de cuatro y nueve veces respectivamente en desórdenes del ánimo; estimándose que los actos suicidas serían 82% menos frecuentes durante la terapia de mantención con dicha molécula.

Comparado con otros estabilizadores como divalproato de sodio, pacientes asignados a litio tendría 2.7 veces menos riesgo de suicidio.

Clozapina

Este fármaco es relevante más allá de su efecto antipsicótico, al ser el único medicamento con indicación

específica dada por la FDA como reductor del riesgo de suicidio en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. Pacientes tratados con clozapina reducirán 25% los IS, tendrán menos hospitalizaciones y requerirán menos coadministración de AD, comparado con otros antipsicóticos como olanzapina.

En la población adulta con TLP, hay pruebas de que los resultados, que incluyen la conducta autolesiva, los IS y las admisiones psiquiátricas, pueden mejorar con la clozapina. Sin embargo, en los adolescentes con características de TLP, los datos son anecdóticos y se limitan a informes de casos.

Ketamina

La ketamina utilizada en adultos con depresión refractaria disminuye la tendencia al suicidio después de la infusión intravenosa. Cullen y cols. (2018) al evaluar ketamina intravenosa para adolescentes con depresión resistente al tratamiento, administraron a 13 adolescentes, seis infusiones de ketamina de 0,5 mg/kg durante dos semanas. Cinco de ellos, respondieron (reducción de 50% en puntaje basal de la *Children's Depression Rating Scale*), y tres de los que respondieron tuvieron una remisión sostenida a las seis semanas (puntuación de la CDRS < 28).

Conclusiones

La relación trastorno psiquiátrico e intento de suicidio en niños y adolescentes ha sido fuertemente establecida como dos de los factores de riesgo más importantes para suicidio. Sobre todo, en trastorno depresivo, bipolar y consumo de sustancias; o cuando el intento de suicidio cumple con criterios de gravedad. Factores vinculados al entorno y estresores que actúen como gatillantes también contribuyen al riesgo de suicidio.

El principal objetivo de la prevención eficaz del suicidio es evitar el suicidio. Un primer acercamiento debería apuntar a la población general en fomentar una

“cultura antisuicida”, que a través de la psicoeducación, pueda desmitificar y reconocer indicadores de suicidio en niños y adolescentes. El segundo grupo de medidas preventivas, se orienta a identificar pacientes en riesgo y realizar un manejo profiláctico, interviniendo sobre aspectos biopsicosociales. El tercer tipo de prevención, es cuidar y minimizar la recurrencia de conductas suicidas en *practicantes previos* con manejo farmacológico, psicoterapéutico y ambiental; así como una enérgica intervención ante posibles gatillantes internos o externos.

La evidencia disponible sugiere que varias modalidades de tratamiento son útiles en el tratamiento de jóvenes suicidas; por ejemplo, terapia cognitivo conductual, manejo farmacológico sintomático, farmacoterapia orientada al manejo de una patología o medicaciones con un efecto antisuicida directo.

Gran parte de la disminución de la ideación suicida e IS parece atribuirse a elementos inespecíficos del tratamiento, por ejemplo, al efecto AD de los ISRS; los que, a diferencia de litio o clozapina, no tendrían un efecto profiláctico directo, sino indirecto al mejorar el trastorno depresivo. El beneficio de los ISRS puede confirmarse en la reducción sistemática en las tasas de suicidio en niños y adolescentes directamente proporcional al uso de antidepresivos; y a un incremento de las mismas desde la aparición de la advertencia de la FDA.

Finalmente, como clínicos debemos tener especial cautela, pues no siempre el manejo del trastorno psiquiátrico implica la plena resolución del riesgo suicida, el que podría seguir un curso paralelo e independiente a los síntomas de la patología primaria. Considerando lo anterior, futuras investigaciones deberían tratar de abordar el suicidio como un fenómeno por sí mismo y no como una conducta ligada necesariamente a un trastorno mental en particular. Este esfuerzo ha sido sugerido por el DSM-5, donde el suicidio y el comportamiento suicida se presentan como condiciones potencialmente independientes a cualquier trastorno mental mayor. Ello podría incentivar a clínicos e investigadores a buscar estrategias farmacológicas propias y directas para reducir o controlar dichos actos.

Referencias bibliográficas

1. Ribeiro JD, Franklin JC, Fox KR, Bentley KH, Kleiman EM, Chang BP, Nock MK (2016). Self-injurious thoughts and behaviors as risk factors for future suicide ideation, attempts, and death: a meta-analysis of longitudinal studies. *Psychological Medicine*, 46(2), 225–236.
2. Swannell SV, Martin GE, Page A, Hasking P, St John NJ. Prevalence of nonsuicidal self-injury in nonclinical samples: systematic review, meta-analysis and metaregression. *Suicide Life Threat Behav*. 2014;44(3):273–303.
3. Cougnard A, Verdoux H, Grolleau A, Moride Y, Begaud B, Tournier M. Impact of antidepressants on the risk of suicide in patients with depression in real-life conditions: a decision analysis model. *Psychol Med*. 2009;39(8):1307–1315.
4. Hedegaard H, Curtin SC, Warner M. Suicide rates in the United States continue to increase. *NCHS Data Brief*. 2018;(309):1-8.
5. Miro O, Yu KH; Wilf-Miron R. Suicide Rates Among Adolescents and Young Adults in the United States, 2000-2017. *JAMA*. 2019; 321 (23): 2362-2364.
6. Gómez A, Silva H, Amon R. 2018. En *El suicidio: Teoría y Clínica* (208-211). Santiago, Chile. Editorial Mediterráneo,
7. Ayuso-Mateos JL, Baca-García E, Bobes J, Giner J, Giner L, Pérez P. Recomendaciones preventivas y manejo del comportamiento suicida en España. *Rev Psiquiatr Salud Ment* (Barc.). 2012;5(1):8-23.
8. -Martínez-Aguayo JC, Arancibia M, Concha S, Madrid E. Ten years after the FDA black box warning for antidepressants drugs: a critical narrative review. *Arch Clin Psychiatry* 2016; 43: 60-66.
9. Martínez-Aguayo JC, Arancibia M; Silva Ibarra H. Psicofarmacología del suicidio II parte: Estabilizadores del ánimo y suicidio. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2016; 54 (1): 41-51.
10. Rohde C, Polcwiartek C, Correll CU, Nielsen J: Real-world effectiveness of clozapine for borderline personality disorder: Results from a 2-year mirror-image study. *J Personal Disord* 32:823–837, 2018.
11. Cullen KR, Amatya P, Roback MG, Albott CS, Westlund Schreiner M, Ren Y, et al. Intravenous ketamine for adolescents with treatment-resistant depression: an open-label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018;28(7):437–44.

Epilepsia y neuropsiquiatría

Daniel Francisco Bellazetín-Calderón

“La epilepsia es el trastorno cerebral grave más común a nivel mundial. No tiene edad, raza, clase social, nacionalidad ni límites geográficos”.

OMS (Organización Mundial de la Salud)

Introducción

La epilepsia es un trastorno neurológico que se caracteriza por una predisposición duradera a generar crisis epilépticas y en consecuencia manifestar diversas alteraciones cognitivas, psicológicas y sociales.¹ Una crisis epiléptica es un cambio transitorio del comportamiento que se puede traducir en la expresión de signos y síntomas (como pérdida del estado de alerta, alteraciones en tonicidad muscular, presencia de movimientos anómalos, fenómenos sensitivos diversos de gran variabilidad entre casos, interferencias perceptivas, entre otros) causados por una sincronización anormal de la actividad neuronal aberrante y excesiva. El inicio de las crisis puede ser focal (cuando surge una actividad neuronal anormal en una o más regiones cerebrales o hemisferios localizados), generalizada (cuando la actividad neuronal anormal se distribuye de manera global bihemisférica) o de inicio desconocido (si los datos clínicos y de estudios disponibles no logran identificar si el inicio corresponde a una modalidad focal o generalizada). El debut de la enfermedad se determina cuando existe un grado correspondiente mayor a 80% de confiabilidad sobre el modo de inicio basado en las características clínicas, electroencefalográficas y hallazgos de neuroimagen.²

Aunque la causa de la enfermedad en muchos pacientes es desconocida, los fenómenos ictales pueden

ser el resultado de casi cualquier daño que provoque una considerable disfunción cerebral, tales insultos adoptan una causalidad adquirida (por ejemplo, posterior a un evento cerebrovascular o lesión traumática cerebral), factores infecciosos (procesos encefálicos, neurocisticercosis, etc.), enfermedades autoinmunitarias y mutaciones genéticas. Hasta la fecha, se han identificado más de 500 genes asociados a la enfermedad.

El marco de clasificación de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE, con fecha de última revisión en el año 2017), se ha considerado la herramienta clave para el diagnóstico de individuos que presentan crisis epilépticas. El trabajo de clasificación comienza con el diagnóstico del tipo específico de crisis, asumiendo que eventos no epilépticos o de corte psicógeno se descartan de inmediato (cuadro 19-1 y figura 19-1). Partiendo de tal punto debe existir una correlación entre hallazgos neurofisiológicos y de neuroimagen para la determinación exacta del tipo de epilepsia y de ser posible, generar la integración de un síndrome epiléptico (grupo de características electroclínicas que en conjunto definen un trastorno clínico específico). En todo momento durante la labor diagnóstica el médico debe emprender la búsqueda de todo potencial factor etiológico y considerar la presencia comorbilidades puntuales, primordialmente de naturaleza neuropsiquiátrica.³

Cuadro 19-1. Clasificación de crisis por la Liga Internacional contra la Epilepsia 2017 (ILAE).**CLASIFICACIÓN DE CRISIS**

(A)			
INICIO FOCAL		INICIO GENERALIZADO	INICIO DESCONOCIDO
Estado de alerta intacto	Alteración del estado de alerta	Motor <ul style="list-style-type: none"> • Tónico-clónico • Otro tipo motor 	Motor <ul style="list-style-type: none"> • Tónico-clónico • Otro tipo motor
Inicio motor		No motor (ausencia)	
Inicio no motor			
Focal a tónico-clónico bilateral			No clasificadas

(B)			
INICIO FOCAL		INICIO GENERALIZADO	INICIO DESCONOCIDO
Estado de alerta intacto	Alteración del estado de alerta	Motor <ul style="list-style-type: none"> • Tónico-clónico • Clónico • Tónico • Mioclónico • Mioclónico-tónico-clónico • Mioclónico-atónico • Atónico • Espasmos epilépticos 	Motor <ul style="list-style-type: none"> • Tónico-clónico • Espasmos epilépticos
Inicio motor <ul style="list-style-type: none"> • Automatismos • Atónico • Clónico • Espasmos epilépticos • Hiperquinético • Mioclónico • Tónico 		No motor (ausencia) <ul style="list-style-type: none"> • Típico • Atípico • Mioclónico • Mioclonía palpebral 	No motor <ul style="list-style-type: none"> • Conductual
Inicio no-motor <ul style="list-style-type: none"> • Autonómico • Conductual • Cognitivo • Emocional • Sensorial 			
Focal a tónico-clónico bilateral			No clasificadas

(A) Clasificación básica de crisis: destinada a ser utilizada por profesionales no especializados en epilepsia, las crisis ictales pueden clasificarse como de inicio focal, generalizado y/o desconocido. Cuando es posible, las crisis focales se dividen en crisis con estado de alerta preservado o con alteración del mismo. Las crisis focales con preservación del estado de alerta fueron previamente clasificadas como crisis parciales simples y las crisis focales con alteración del estado de alerta fueron previamente clasificadas como crisis parciales complejas. Las crisis de inicio focal, inicio generalizado e inicio desconocido pueden incluir formas motoras y no motoras. Las crisis focales incluyen crisis que progresan a episodios tónico-clónicos bilaterales (anteriormente denominadas crisis tónico-clónicas secundariamente generalizadas). Esta clasificación también distingue entre crisis bilaterales (de propagación bihemisférica) y las crisis generalizadas (que se originan simultáneamente en ambos hemisferios). **(B)** Clasificación expandida de crisis: dirigida a médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia. Esta clasificación tiene una estructura similar a la clasificación básica, pero las categorías motora y no motora se dividen en función de las características que pudieran estar presentes durante las crisis, como fenómenos de automatismo y el mioclonus.²

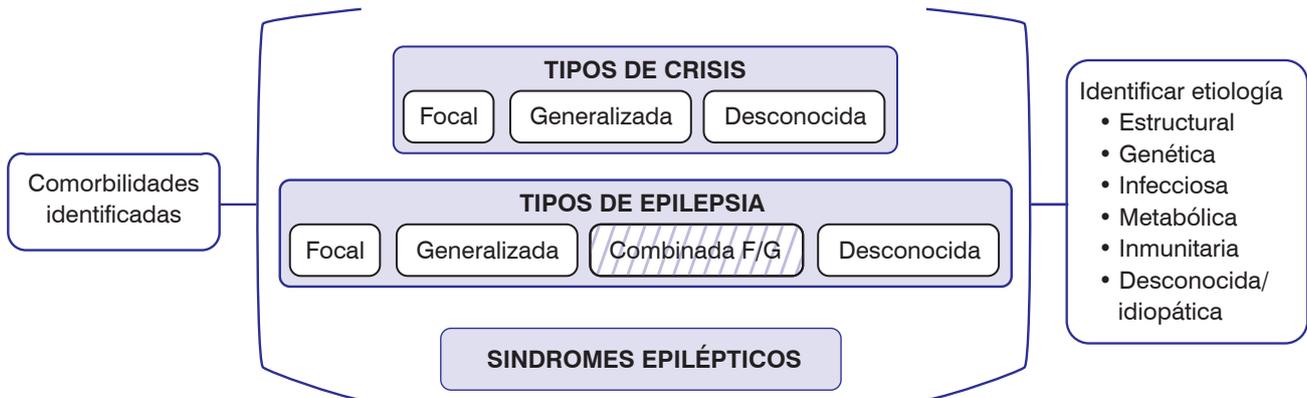


Figura 19-1. Marco para la clasificación de la epilepsia.

Este marco inicia con el diagnóstico de una crisis convulsiva, seguido del diagnóstico de un tipo de epilepsia y si es posible, un síndrome epiléptico. Después del diagnóstico de una crisis epiléptica, la etiología debe identificarse siempre que sea posible. Se deberán considerar también todo tipo de comorbilidad asociada.³

Epidemiología

Incidencia y prevalencia

Casi 10% de las personas experimentará una crisis convulsiva a lo largo de su vida. La epilepsia es el tercer contribuyente principal a la carga mundial de enfermedad por trastornos neurológicos y afecta a 65 millones de personas en todo el mundo. De acuerdo con un metaanálisis de estudios internacionales, la prevalencia de la enfermedad corresponde a 6.4 casos por cada 1.000 personas y la incidencia anual se postula con un rango de 67.8 casos por 100.000 personas/año. Se han calculado estimaciones de prevalencia e incidencia variadas en muchas regiones geográficas, aunque los estudios utilizan diferentes metodologías y la infravaloración es motivo de preocupación, especialmente en países donde el estigma asociado con las crisis es desenfrenado. Tanto la prevalencia como la incidencia son más altas en los países de ingresos bajos y medios (PIBM) que en los países de ingresos altos. Este hallazgo podría deberse en parte a una mayor frecuencia de accidentes de tránsito, lesiones en etapa neonatal y neuroinfecciones que pueden causar epilepsia en los países de ingresos bajos y medianos.⁴ En general, las causas de epilepsia incluyen

una causalidad estructural (EVC, lesiones neoplásicas intracraneales), genética (epilepsias relacionadas al gen SCN1A), infecciosa (infecciones cerebrales bacterianas o virales), metabólicas (por ejemplo, déficit de GLUT1), inmunes (esclerosis múltiple y encefalitis autoinmune, etc.) y de etiología desconocida.

La incidencia tiende a ser mayor en los grupos de edad más jóvenes (por ejemplo, en la infancia temprana) y en los grupos de mayor edad (más de 50 a 60 años). Acorde a revisiones sistemáticas, no existe ninguna diferencia en incidencia y prevalencia entre géneros.

Estudios epidemiológicos realizados en población urbana, suburbana y rural de la república mexicana han demostrado que la prevalencia de esta enfermedad corresponde a un aproximado de 10 a 20 casos en 1,000 habitantes; por lo tanto, afecta a más de un millón de mexicanos, en particular a población infantil. En el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” (INNNMVS), lugar que se sitúa como uno de los mayores centros de referencia para investigación, tratamiento y seguimiento de entidades neurológicas en Latinoamérica, se reportó en el año 2011 un total de 3,456 consultas de primera vez; de las cuales 578 fueron de pacientes con diagnóstico de

epilepsia, representando un total de 16.7% de consultas de primer contacto, lo que establece a la epilepsia como primera causa de atención en dicho instituto.⁵

Fisiopatología

La mayoría de los estudios fisiopatológicos utilizan modelos animales. El estudio de la epileptogénesis se centra en las alteraciones celulares y moleculares causadas por eventos patogénicos que derivan en una condición epiléptica activa. Estos eventos pueden incluir lesiones cerebrales y alteraciones genéticas. El estudio de la ictogénesis investiga las causas de la generación y recurrencia de las crisis.

Epileptogénesis

La epileptogénesis se inicia por una agresión epileptógena o una alteración genética, aunque muchos pacientes tienen una causa desconocida. El proceso de la epileptogénesis ocurre antes y persiste más allá de la primera crisis no provocada; este proceso, la frecuencia y gravedad de las crisis espontáneas pueden progresar durante varias semanas en modelos animales y durante años en humanos.

Los modelos comúnmente utilizados para estudiar los mecanismos de epileptogénesis imitan lesiones cerebrales adquiridas (tales como neurotrauma), estado epiléptico, infecciones, hipoxia o isquemia. El gran espectro de mecanismos epileptogénicos que se ha identificado en modelos animales sugiere que la epileptogénesis depende de una red de cambios patogénicos y compensatorios que interactúan. Algunas de las alteraciones que han sido demostradas en múltiples modelos animales de epilepsia adquirida han sido validados en el tejido cerebral reseca de pacientes con epilepsia farmacorresistente, se han observado fenómenos de plasticidad neuronal/glial y mecanismos moleculares que provocan estados de hiperexcitabilidad asociada con un decremento significativo en el umbral convulsivo. En asociación, estos eventos que intervienen en el debut de crisis, la gravedad o la progresión espontánea de las mismas, generan cambios histopatológicos específicos y se interrelacionan en la expresión de múltiples comorbilidades.⁶

Diagnóstico y prevención

La definición de epilepsia, basada en evidencia clínica y epidemiológica combinada, incluye lo siguiente: pacientes con dos o más crisis reflejas o no provocadas con más de 24 horas de diferencia; pacientes con una crisis no provocada o refleja que tienen una probabilidad $\geq 60\%$ de sufrir nuevas crisis durante los siguientes 10 años (por ejemplo, pacientes con una lesión estructural conocida como accidente cerebrovascular, lesión cerebral traumática grave o infección cerebral) o pacientes con una o más crisis en el contexto de un síndrome de epilepsia bien definido (por ejemplo, epilepsia infantil con picos centrotemporales).

Después de los eventos paroxísticos uno o más que son sugestivos de un ataque epiléptico, los pacientes deben someterse a una evaluación clínica completa y un proceso de diagnóstico de varios pasos, incluyendo la evaluación de la historia clínica, examen físico, electroencefalograma (EEG) y neuroimagen. El primer paso en el diagnóstico de la epilepsia es establecer si el evento fue una convulsión epiléptica o un mimetismo de una convulsión. Distinguir una convulsión de un imitador de convulsión puede ser un desafío, especialmente si el evento no fue presenciado por otros o si los informes de los testigos son inexactos. Además, la distinción de estos trastornos depende del contexto, los signos y la duración del evento, además de las características posteriores al evento. El segundo paso en el diagnóstico es determinar si la crisis epiléptica no fue provocada, refleja o sintomática aguda. El tercer paso es precisar si los pacientes que presentan una primera convulsión no provocada o refleja, tienen epilepsia. La presentación o “convulsión índice” puede estar precedida por crisis no reconocidas, como el *déjà vu* epiléptico aislado. Otros tipos de convulsiones sutiles que pueden escapar al reconocimiento incluyen alucinaciones olfativas y convulsiones mioclónicas. Si se identifican convulsiones sutiles previas, se puede diagnosticar la epilepsia en el momento de la presentación, ya que el paciente ha tenido más de una convulsión. Debido a los efectos psicológicos y sociales de la epilepsia, el diagnóstico debe basarse en pruebas sólidas. El cuarto paso consiste en clasificar las convulsiones en tipo o

tipos de crisis, tipo de epilepsia y cuando sea posible, un síndrome de epiléptico.¹

Historial médico

La epilepsia es principalmente un diagnóstico clínico que se basa en una historia clínica detallada, incluyendo una meticulosa evaluación del evento de presentación y los posibles factores desencadenantes. De los pacientes que han tenido una crisis y se presentan para recibir atención médica, 23 a 57% tiene antecedentes que sugieren convulsiones previas no diagnosticadas. Las crisis previas pueden incluir: convulsiones focales conscientes con intenso *déjà vu*, sensación epigástrica ascendente o alucinaciones gustativas u olfativas, breves dificultades en la expresión de lenguaje verbal, crisis focales con pérdida del estado de alerta, crisis de ausencia o crisis mioclónicas. En un estudio de pacientes que presentaban una crisis epiléptica, 11.3% había tenido una convulsión previa no reconocida y 29.5% había tenido dos o más convulsiones anteriores. El periodo de tiempo entre la primera crisis no reconocida y la crisis presente puede variar de semanas a décadas. Los pacientes que presentan una primera crisis aparente deben ser examinados en busca de eventos previos no reconocidos, ya que el evento ictal que se presenta como una crisis tónico-clónica, es a menudo la primera convulsión reconocida que sugiere un diagnóstico de epilepsia.⁷

La experiencia propia del paciente y los relatos de testigos se deben considerar como parte del trabajo diagnóstico. De hecho, los relatos de testigos deben obtenerse siempre que sea posible y son aún más críticos para los pacientes que no pueden proveer un relato de sí mismos, como los niños pequeños o personas con discapacidad intelectual. Como muchos pacientes tienen alteración del estado de alerta pueden negar la ocurrencia del evento. El uso generalizado de dispositivos móviles, como teléfonos inteligentes, brinda una excelente oportunidad para videograbar los eventos, permitiendo la recopilación de datos más detallados y precisos que los recuerdos de testigos y puede ayudar a identificar el tipo de crisis. Además de ser útiles para diferenciar los ataques epilépticos de eventos no epilépticos y esclarecer diversas características clínicas (rigidez, mioclonías,

supraversión de la mirada, presión mandibular, etc.) que no son reportados por testigos.

Los médicos deben pedir a los pacientes describir sus experiencias inmediatamente antes, al inicio, durante e inmediatamente después del evento, además del contexto en el que se produjo el evento. Los síntomas iniciales que son sugestivos de fenómenos aurales, pueden indicar epilepsia focal, incluyendo automatismos orales o manuales prolongados, postura unilateral (distónica) de las extremidades, movimientos asimétricos o unilaterales de las extremidades, desviación forzada de la mirada y de la cabeza hacia un lado. En contraste, las crisis generalizadas se caracterizan por la pérdida abrupta del estado de alerta desde un inicio.

El historial médico del paciente debe incluir el interrogatorio de antecedentes prenatales, perinatales y neonatales, hitos del desarrollo, nivel de desempeño escolar, antecedentes familiares de epilepsia, crisis febriles y otros trastornos (incluyendo deficiencia intelectual, trastornos del espectro autista u otro tipo de condiciones neuropsiquiátricas). Otros factores a tomar cuenta incluyen la edad de inicio, duración del evento, desencadenantes de crisis, variación circadiana, frecuencia de eventos, presencia de otros tipos de eventos, periodo de libertad de crisis y lesiones relacionadas con hechos.

Electroencefalograma (EEG)

Un EEG de rutina debe realizarse en pacientes debutando con una aparente crisis no provocada o con sospecha de epilepsia, dicho estudio puede contribuir a distinguir fenómenos ictales genuinos de crisis no epilépticas, categorizar el tipo de crisis y predecir el riesgo de recurrencia. Sin embargo, un EEG normal no excluye un diagnóstico de epilepsia. Por el contrario, un EEG anormal en ausencia de un historial convulsivo convincente no es diagnóstico de epilepsia. En adultos con una primera convulsión no provocada, el EEG inicial muestra descargas epileptiformes en un promedio de 29% de los casos (rango 8 a 50%).

La probabilidad de detectar anomalías epileptiformes y no epileptiformes es tan alta como 71% cuando el EEG se realiza dentro de las 48 horas posteriores a la primera crisis. Si el EEG de rutina inicial es negativo,

un EEG con privación de sueño detecta descargas epileptiformes en 13 a 35% adicional de los casos. Si persiste la incertidumbre diagnóstica, se debe considerar el EEG ambulatorio a largo plazo o la monitorización con video-EEG para pacientes hospitalizados (cuando los eventos paroxísticos son bastante frecuentes), cuando esté disponible. La interpretación de datos de EEG a largo plazo puede ser ayudada por algoritmos automatizados para la detección de las descargas epileptiformes o eventos de los pacientes. En general, estas pruebas pueden mejorar la precisión diagnóstica, en particular si se registran los eventos habituales y revisar el diagnóstico previo al ingreso en aproximadamente 60% de los pacientes.

Estudios de neuroimagen

Deben obtenerse en todos los pacientes con crisis de nueva aparición, excepto en individuos con epilepsias genéticas (idiopáticas) generalizadas, como la epilepsia de ausencia infantil y la epilepsia mioclónica juvenil. Las técnicas de neuroimagen contribuyen a la identificación exacta de lesiones epileptogénicas, malformaciones

del desarrollo cortical (incluyendo displasia cortical focal), lesiones neoplásicas, lesiones derivadas de eventos vasculares cerebrales antiguos, lesiones por trauma encefálico, anomalías vasculares y esclerosis hipocampal. La resonancia magnética (figura 19-2) es la modalidad de imagen clave y detecta una lesión epileptógena en 14 a 35% de los pacientes con crisis no provocadas recién diagnosticadas. La tomografía axial computarizada es a menudo la técnica inicial de neuroimagen utilizada debido a la facilidad de acceso, pero pasa por alto muchas anomalías epileptogénicas. Los métodos de postprocesamiento de imágenes de resonancia magnética pueden aumentar la probabilidad de detectar sutiles anomalías. La identificación de una lesión epileptógena puede informar el pronóstico y la gestión de un tratamiento dirigido, incluyendo un abordaje quirúrgico en epilepsia de difícil control.⁸

Investigaciones de laboratorio

Después de una aparente primera crisis no provocada, se puede recurrir a diversas medidas de estudio por

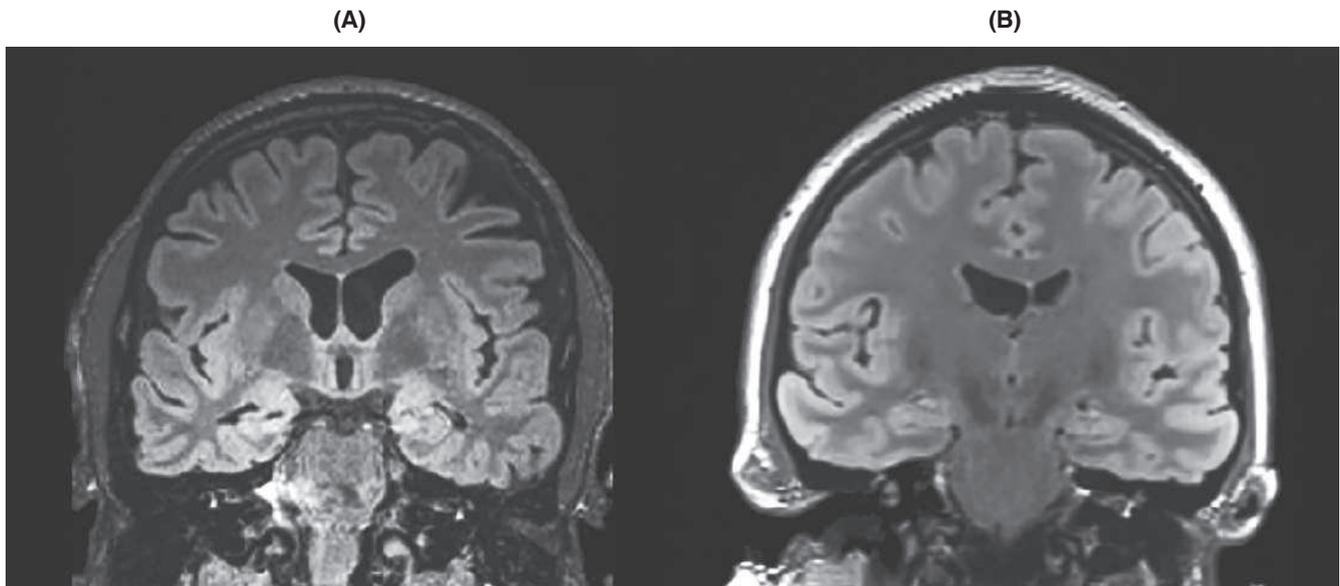


Figura 19-2. Lesiones epileptogénicas. La resonancia magnética (RM) tiene una alta sensibilidad para detectar lesiones epileptogénicas, como esclerosis hipocampal y displasia cortical focal. La identificación de lesiones focales mediante RM mejora la probabilidad de que un paciente sea candidato para cirugía de epilepsia. **(A)** Esclerosis hipocampal en un paciente con epilepsia del lóbulo temporal que se observa en corte coronal con secuencia FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*). **(B)** Displasia cortical focal en el giro frontal superior izquierdo en un paciente con epilepsia del lóbulo frontal izquierdo detectada en imagen coronal ponderada en secuencia FLAIR.

laboratorio como un conteo sanguíneo completo, evaluación de los niveles séricos de glucosa y electrolitos; punción lumbar y cribado de toxicología, pueden estar indicados en circunstancias específicas. El conocimiento de las etiologías autoinmunes de la epilepsia está aumentando en pacientes con epilepsia de nueva presentación. Un rango aproximado de 11 a 35% de los pacientes mantienen autoanticuerpos neurológicos séricos detectables, tales como anticuerpos anti-voltaje dependientes de canales de potasio y anticuerpos anti-receptor NMDA. Sin embargo, no está claro si estos anticuerpos son los causales en algunos pacientes. La prueba de autoanticuerpos solo se encuentra indicada en casos raros en los que una etiología autoinmune se sospecha fuertemente (por ejemplo, la nueva aparición de crisis frecuentes, deterioro mnésico y demás síntomas neuropsiquiátricos). Se requieren estudios futuros para determinar si la detección de autoanticuerpos debe extenderse a otras presentaciones clínicas.

Tratamiento

El tratamiento de primera línea para la epilepsia son los fármacos antiepilépticos (FAE), de los cuales más de 20 medicamentos han sido aprobados por la FDA de los EUA y la Agencia Europea de Medicamentos. Sin embargo, a pesar de la disponibilidad de dichos elementos, aproximadamente un tercio de los pacientes no alcanzan un adecuado control de crisis. La cirugía de epilepsia genera mayor probabilidad de que estos individuos experimenten libertad de crisis, aunque solo una minoría de pacientes son elegibles para dicho abordaje quirúrgico, de hecho, la mayoría con entidades farmacorresistentes no son aptos para tales intervenciones y para aquellos en los que la cirugía no ha logrado modular las crisis, los dispositivos de neuroestimulación, las terapias dietéticas o los ensayos clínicos de nuevos FAE son opciones alternativas.

En un gran número de pacientes, las crisis pueden remitir y otros proyectan ciertos índices de recaída, como lo demuestran diversos estudios de seguimiento a largo plazo. En general, la epilepsia se considera remitida cuando un individuo es libre de crisis y con edad suficiente superior a la aplicable a un síndrome

epiléptico edad dependiente o en otra alternativa, cuando la persona ha permanecido asintomática durante un periodo mayor a 10 años sin el uso de algún fármaco antiepiléptico en los últimos cinco años.¹

Epilepsia farmacorresistente

La epilepsia farmacorresistente se define como el fracaso de ensayos adecuados de dos o más regímenes de FAE tolerados, elegidos y usados de manera apropiada (ya sea administrados como monoterapia o en combinación) para lograr la ausencia de crisis. Esta condición es más común en pacientes que tienen múltiples (más de cinco) crisis antes del tratamiento, una mayor duración de la enfermedad antes del tratamiento, una resonancia magnética anormal, descargas epileptiformes detectadas por EEG, crisis focales, etiología sintomática remota y asociación con déficits neurocognitivos. La epilepsia refractaria se asocia con un mayor riesgo de lesión y muerte, así como mayor carga de medicación.

Las opciones de tratamiento para la epilepsia farmacorresistente incluyen probar otros FAE, cirugía de epilepsia, dispositivos de neuroestimulación y terapias dietéticas. De éstos, la cirugía de epilepsia ofrece las mejores posibilidades de lograr control de las crisis a largo plazo, pero sólo una minoría de los pacientes son buenos candidatos. Los pacientes con crisis que persisten después de dos FAE apropiados deben ser derivados a un centro de epilepsia (tercer nivel de atención) para confirmar el diagnóstico y evaluar si son aptos para tratamientos más avanzados.⁹

Comité de epilepsia

El estudio del paciente con epilepsia involucra la realización de una historia clínica completa, estudios de neurofisiología y neuroimagen, así como el uso de tratamiento adecuado. En caso de documentarse una lesión estructural, el paciente debe ser referido a un equipo integral de estudio para su correcta evaluación. En muchos casos no es necesaria una evaluación más especializada; sin embargo, aproximadamente una tercera parte de los pacientes continúan presentando crisis a pesar del tratamiento farmacológico instaurado y por

lo tanto requieren ser referidos a clínicas especializadas en el tratamiento de epilepsia.

En México, los servicios de salud se encuentran divididos en tres niveles de atención. La mayor parte de los pacientes son abordados por médicos de atención primaria, así como por neurólogos y neuropediatras en el segundo nivel de atención. El paciente debe ser referido a un epileptólogo clínico cuando se afronta duda diagnóstica, control inadecuado de crisis a pesar del mantenimiento de una línea de tratamiento, emergencia de efectos adversos importantes o al momento de identificar pacientes refractarios.

El tercer nivel de atención debe estar constituido por especialistas en epilepsia, neurofisiología, neurocirugía funcional, neuropsicología, neuropsiquiatría, neurogenética, neurorrehabilitación, personal de enfermería y técnicos con adiestramiento en epilepsia, trabajo social, además de contar con un equipo médico quirúrgico para acceso a cirugía en zonas funcionales elocuentes, resecciones corticales sin lesión y técnicas de desconexión, equipo electrocorticográfico, equipo de monitorización por videoelectroencefalograma (VEEG) con electrodos de superficie, equipo de neuroimagen [tomografía axial computarizada, resonancia magnética con la posibilidad de realizar estudios funcionales y espectroscopía, así como equipos avanzados de neuroimagen nuclear y molecular con tomografía estandarizada por emisión de fotón único (SPECT) ictal y tomografía por emisión de positrones (PET CT) interictal, acceso a angiografía cerebral y posibilidad de realizar test de Wada] y equipo de laboratorio en el cual se realice la medición sérica de fármacos antiepilépticos.

La creación de clínicas dedicadas a la atención del paciente con epilepsia refractaria permite ofrecer un tratamiento integral al ser evaluado por diversos especialistas, con el fin de seleccionar al candidato adecuado para un tratamiento quirúrgico, radioquirúrgico, o de estimulación transcraneal.⁵

Comorbilidades neurológicas y neuropsiquiátricas en epilepsia

Las comorbilidades neurológicas y neuropsiquiátricas son relativamente comunes en personas con epilepsia,

las cuales afectan en rango promedio a 30 a 50% de los pacientes. Los estudios poblacionales han identificado una prevalencia de por vida de 35% de comorbilidades psiquiátricas, más comúnmente trastornos del estado de ánimo y de ansiedad en estos pacientes; entre las comorbilidades neurológicas, las cefaleas de tipo migrañoso son las más recurrentes, con una prevalencia de 20 a 40%.

Comorbilidades psiquiátricas

Los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad son las comorbilidades psiquiátricas más frecuentes en pacientes adultos y pediátricos con epilepsia, con tasas de prevalencia de por vida de hasta 30 a 35%, mientras que el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es típicamente identificado en poblaciones pediátricas con tasas de prevalencia de 13 a 50%. La prevalencia del TDAH en adultos con epilepsia aún no se ha establecido, pero sí se estima que 50 a 75% de los niños con TDAH primario siguen sintomáticos en la edad adulta, se espera que la prevalencia en adultos con epilepsia sea relativamente alta. Los trastornos psicóticos son menos comunes que el TDAH, pero sus tasas de prevalencia son más altas en pacientes con epilepsia (7 a 10%) que en la población general (0.4 a 1%).¹⁰

Bidireccionalidad

Varios estudios poblacionales han sugerido la existencia de una relación bidireccional entre la epilepsia, el TDAH y los trastornos primarios del estado de ánimo, la ansiedad y los trastornos psicóticos. No sólo las personas con epilepsia tienen un mayor riesgo de desarrollar uno de estos trastornos psiquiátricos, sino que los pacientes con uno de estos trastornos psiquiátricos primarios tienen un mayor riesgo de desarrollar epilepsia.

La falta de tratamiento de los estados psiquiátricos comórbidos guarda sustanciales implicaciones negativas a distintos niveles. Por ejemplo, los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad asociados han sido identificados como las variables independientes más fuertes que predicen un mayor riesgo de suicidio, muerte prematura y

mala calidad de vida. Además, estos trastornos se han asociado con una tolerancia reducida a los FAE, que a su vez pueden interferir con el cumplimiento y por tanto, aumentar el riesgo de recurrencia de las crisis. Además, dos estudios ya han identificado una relación entre historial de depresión precedente al inicio de la epilepsia y un mayor riesgo asociado a generar resistencia al tratamiento antiepiléptico. Aunque no se puede excluir el cumplimiento deficiente de los FAE como causa de la epilepsia refractaria, se han sugerido aspectos neurobiológicos endógenos de los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad como mecanismos patogénicos de resistencia al tratamiento.¹¹

Asociación temporal de síntomas neuropsiquiátricos con crisis epilépticas

Reconocer el tipo de síntoma psiquiátrico es esencial para planificar la terapia adecuada. Los síntomas psiquiátricos en la epilepsia pueden ser la expresión de trastornos interictales psiquiátricos espontáneos, sintomatología periictal (incluyendo preictal, ictal y posictal), episodios paraictales (fenómeno de normalización forzada) o episodios psiquiátricos iatrogénicos provocados por el tratamiento farmacológico o quirúrgico de la epilepsia. Todas estas posibilidades deben investigarse antes de iniciar cualquier régimen de tratamiento.¹²

Episodios periictales

Los episodios periictales incluyen signos y síntomas relacionados temporalmente con las crisis; su existencia ha sido reconocida desde el siglo XIX pero la mayoría de las veces han pasado desapercibidos.

Síntomas y episodios preictales

Típicamente se presentan como un estado de ánimo disfórico previo a una crisis por un período de entre varias horas y hasta tres días. La gravedad empeora durante las 24 horas previas a la crisis y remite posictalmente, aunque en ocasiones, los síntomas pueden persistir unos días después del evento ictal.

Síntomas o episodios psiquiátricos posictales

Por lo general, los síntomas psiquiátricos posictales se observan después de un período sin síntomas de entre varias horas y hasta siete días después de una crisis. Los síntomas psiquiátricos posictales son relativamente frecuentes en pacientes con epilepsia focal resistente al tratamiento. Por ejemplo, un estudio de 100 pacientes consecutivos con epilepsia focal resistente al tratamiento identificó síntomas posictales recurrentes después de un porcentaje mayor a 50% de las crisis durante el período de estudio de tres meses: depresión en 43% de los pacientes, ansiedad en 45% y tendencias suicidas en 13%. Los síntomas psiquiátricos posictales también pueden ocurrir en pacientes con trastornos psiquiátricos interictales que están en remisión (controlados con medicación psicotrópica) o se pueden presentar como síntomas psiquiátricos con exacerbación posictal de síntomas interictales. Claramente, la remisión de los síntomas psiquiátricos posictales solo se puede lograr con la remisión completa del trastorno convulsivo. Destaca que el período libre de síntomas entre la crisis y el inicio de los síntomas psiquiátricos a menudo puede conducir a un diagnóstico erróneo de fenómenos interictales.

Síntomas psiquiátricos ictales

La actividad epiléptica puede manifestarse como síntomas psiquiátricos ictales. El miedo o pánico ictal es el tipo más común y comprende 60% de los episodios psiquiátricos ictales; los síntomas ictales de la depresión son el segundo tipo más común. El hecho de no reconocer el miedo ictal a menudo ha resultado en un diagnóstico erróneo de miedo ictal como un trastorno de pánico interictal.

Episodios paraictales

Son síntomas psiquiátricos raros en personas con epilepsia y pueden resultar tanto de normalización forzada o de ciertos trastornos cognitivos, la aparición, la me-

jería y/o la remisión de estos trastornos se encuentra estrechamente asociada con la aparición y remisión del trastorno convulsivo.

Normalización forzada

También conocida como la psicopatología alternante, se refiere al desarrollo de sintomatología afectiva o psicótica grave ulterior a un proceso de remisión de crisis en pacientes con un trastorno epiléptico generalmente resistente al tratamiento. La normalización forzada se ha asociado con el uso de ciertos fármacos antiepilépticos, incluyendo vigabatrina, clobazam y etosuximida. Los síntomas psicopatológicos remiten con la reaparición de los ataques epilépticos, aunque se puede intentar el tratamiento sintomático con psicofármacos. La presentación de la normalización forzada como un episodio psicótico es rara y se ha estimado que ocurre en aproximadamente 1% de los pacientes con epilepsia resistente al tratamiento, pero se cree que su presentación como un episodio depresivo es más común y a menudo, no reconocida.¹²

Impacto de los tratamientos de la epilepsia en las comorbilidades

Cualquier plan de tratamiento integral de un trastorno convulsivo tiene factor en la existencia de comorbilidades neurológicas y psiquiátricas. Ciertos FAE pueden tener un efecto terapéutico para varias comorbilidades neurológicas y psiquiátricas, mientras que otros pueden provocar síntomas iatrogénicos o afectar el curso de estas comorbilidades, principalmente a través de mecanismos farmacodinámicos o interacciones farmacocinéticas con medicamentos concomitantes.

Psicopatología iatrogénica

Síntomas psiquiátricos iatrogénicos relacionados con FAE pueden ocurrir particularmente cuando el fármaco es utilizado a dosis elevadas. Dichos síntomas incluyen depresión, ansiedad y psicosis, sin embargo, es más probable que ocurran eventos adversos psiquiátricos en varios grupos específicos de pacientes: aquellos que se consideran que están en riesgo de trastornos psiquiá-

tricos en cualquier caso (pacientes con antecedentes, personales o familiares, particularmente familiares de primer grado, de trastornos psiquiátricos); pacientes que comienzan con FAE con propiedades psicotrópicas negativas conocidas, incluyendo fármacos GABAérgicos (como fenobarbital, primidona, benzodiazepinas, vigabatrina, tiagabina, topiramato, zonisamida, levetiracetam, ezogabina y perampanel); pacientes que suspenden los FAE con propiedades ansiolíticas o estabilizadoras del estado de ánimo (que podrían haber mantenido bajo control una ansiedad subyacente o un trastorno del estado de ánimo).

Comorbilidades causadas por la cirugía de la epilepsia

En adultos con epilepsia focal resistente al tratamiento, la prevalencia de comorbilidad psiquiátrica puede ser leve a moderada. La cirugía de la epilepsia implica diversos efectos sobre la comorbilidad psiquiátrica: puede mejorar la comorbilidad psiquiátrica prequirúrgica o provocar su remisión, puede provocar una recurrencia o empeoramiento de una comorbilidad prequirúrgica o puede generar el desarrollo de una comorbilidad psiquiátrica *de novo*. Los episodios de depresión y ansiedad son complicaciones psiquiátricas postquirúrgicas relativamente frecuentes: se observan después de 20 a 40% de las lobectomías anterotemporales y ocurren dentro de los tres a seis meses posteriores a la cirugía. A menudo, estas complicaciones son una exacerbación o recurrencia de trastornos prequirúrgicos, aunque se han informado episodios *de novo* de depresión o ansiedad en 10 a 15% de los pacientes. Aunque los trastornos del estado de ánimo y la ansiedad tienden a remitir en la mayoría de los pacientes al final del primer año después de la cirugía, persisten en aproximadamente 10 a 15% de los pacientes. Los episodios psicóticos posquirúrgicos *de novo* son menos frecuentes y se observan en 3 a 10% de los pacientes.¹³

Un estudio longitudinal descriptivo realizado en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”¹⁴ comprendido entre los años 2013 y 2015, proyectó un panorama general en

cuanto a la evaluación inicial y seguimiento de un grupo selecto de pacientes referidos al comité de epilepsia de tal institución para su abordaje quirúrgico como medida terapéutica, la evaluación de todos los sujetos de estudio (integrado por una muestra total de 41 pacientes) tuvo énfasis en la identificación prequirúrgica y postquirúrgica de síndromes psiquiátricos mediante el uso de herramientas clinimétricas estandarizadas (Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional v5.0.0 y Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión), en dicha línea de investigación se estimó el impacto de la enfermedad sobre cuidadores primarios y se evaluó el índice de calidad de vida de cada paciente (Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings y Cuestionario de Calidad de vida en Pacientes con Epilepsia QLIE-31 v1.0), por último se determinó con base en la escala modificada de Engel el desenlace quirúrgico de todos los casos en términos de eficacia del procedimiento quirúrgico y mejoría de crisis.

Haciendo énfasis en los diagnósticos psiquiátricos prequirúrgicos resaltó que del número total de pacientes evaluados (n=41); 25 casos presentaban comorbilidad psicopatológica; 24 específicamente del orden de trastornos del estado de ánimo y un paciente con un cambio de personalidad a tipo agresivo secundario a epilepsia focal sintomática del lóbulo temporal izquierdo sin evidencia de episodios afectivos. Del porcentaje total de los pacientes con el diagnóstico de un trastorno del estado de ánimo se observó que 41.7% cumplía criterios clínicos para un trastorno depresivo mayor moderado con base a la evaluación de la entrevista diagnóstica inicial (*MINI*, versión en español 5.0.0 DSM-IV), 29.2% para un trastorno depresivo mayor leve, 20.8% para un trastorno depresivo recurrente (distimia) y 8.3% para un trastorno depresivo mayor moderado más un trastorno distímico subyacente (depresión doble). Cabe destacar que de los 24 pacientes que estructuraban un diagnóstico afectivo subyacente se reconocieron nueve casos que manifestaron un trastorno de ansiedad sobrepuesto, de esta cifra el mayor porcentaje cumplió criterios de ansiedad generalizada en 44%, seguido de trastorno de angustia (con y sin componente agorafóbico) y finalmente fobia social.

Con relación al aspecto neuroquirúrgico; un total de 23 sujetos masculinos se intervinieron, de entre ellos se lograron cinco resecciones extratemporales; siete cirugías por esclerosis mesial temporal izquierda, cinco cirugías por esclerosis mesial temporal derecha y seis cirugías resectivas de otro tipo de lesión temporal, no esclerosis mesial temporal (lesionectomía). En cuanto a la población femenina, un total de 18 pacientes se intervinieron; una resección extratemporal; tres cirugías por esclerosis mesial temporal izquierda, nueve cirugías por esclerosis mesial temporal derecha, y cinco cirugías resectivas de otro tipo de lesión temporal, no esclerosis mesial temporal (lesionectomía). El desenlace quirúrgico fue por demás satisfactorio, ya que 75.62% de los pacientes intervenidos permanecieron al cabo de tres meses, por lo menos, libres de crisis o con crisis no incapacitantes

En cuanto a empeoramiento de sintomatología psiquiátrica posquirúrgica, únicamente seis sujetos presentaron agudización de síntomas previos (todos asociados a resecciones derechas y cinco de ellos posteriormente clasificados en estadio 4 de Engel, es decir sin mejoría significativa de crisis postcirugía) y seis sujetos desarrollaron patología psiquiátrica *de novo* (todos ellos categorizando un trastorno depresivo con ansiedad asociada) posterior a la intervención (tres resecciones izquierdas y tres resecciones derechas; cuatro pacientes agrupados en clase 4 y dos en clase 1 de Engel).¹⁴

Entidades psicopatológicas específicas asociadas a epilepsia

Alteraciones del estado de ánimo

La depresión es el trastorno comórbido mayoritariamente asociado a epilepsia, la prevalencia de por vida en poblaciones sujetas a estudio varía de 6 a 30% y hasta 50% de pacientes en centros terciarios. Numerosos estudios relatan una estrecha asociación clara de depresión con el uso de FAE. La presentación clínica de un trastorno del estado de ánimo puede aparecer en cualquier momento (preictal, ictal, posictal, interictal),

tomando muchas formas como irritabilidad, culpabilidad, apatía, anhedonia e ideación suicida crónica.

Blumer introdujo el término trastorno disfórico interictal, refiriéndose a aquellos pacientes epilépticos que mantenían un cuadro intermitente categorizado por síntomas depresivos (ánimo depresivo, anergia, dolor e insomnio) afectivos (irritabilidad, ánimo eufórico, miedo y ansiedad), síntomas que generan un impacto importante en relaciones sociales, actividades diarias y calidad de vida, sin embargo, poseen una menor intensidad que un trastorno depresivo mayor, debido al curso interrumpido de tales síntomas no se puede englobar a dicha entidad dentro de un trastorno distímico.¹⁵

Trastornos de ansiedad

La prevalencia de este tipo de trastornos oscila en 10 a 30% de los casos. Los síntomas se pueden experimentar en cualquier fase del trastorno epiléptico. Las crisis convulsivas generalmente inician con un aura, comúnmente acompañada de una sensación visceral (sensación de aumento epigástrico, taquicardia, malestar precordial) y por una abrumadora sensación de miedo, que de hecho aparece con mayor frecuencia ictalmente. Otras auras comunes incluyen desrealización, como *déjà vu* (sentido de que los eventos actuales ya habían sucedido en el pasado con la capacidad de predecir futuro inmediato); *jamais vu* (sensación de falta de familiaridad a pesar de un entorno familiar) y con menos frecuencia, despersonalización, palpitaciones, temblor, confusión. El miedo a tener un ataque de pánico, llamado “reactivo”, puede no ser fácilmente distinguible de otros, además, el miedo extremo y aislado de sufrir una crisis se suma a la complejidad clínica, ya que, si es grave, puede calificar para una categoría clínica separada. Las fobias asociadas a epilepsia podrían subdividirse en dos categorías principales: miedo a las crisis o las consecuencias de las mismas (que posiblemente resulten en agorafobia) y fobias no relacionadas.

Psicosis

La prevalencia de psicosis en pacientes con epilepsia corresponde aproximadamente de 2 a 7% en la población general. La psicosis puede definirse como un estado

mental alterado con la presencia o la combinación de alucinaciones, delirios y desorganización del pensamiento hasta el punto de alterar la capacidad de funcionamiento. El sustrato patológico en la psicosis involucra las mismas estructuras límbicas en la epilepsia del lóbulo temporal (ELT) con o sin participación de los lóbulos frontal y parietal, cuya combinación da como resultados fenómenos psicóticos discretos.

Los síndromes psicóticos tradicionalmente se han clasificado acorde la relación temporal con las crisis (ictal, posictal, interictal) a menudo se dificulta el esclarecimiento entre psicosis posictal de episodios psicóticos breves intermitentes también llamada “psicosis alternante”; en estos estados psicóticos interictales breves existe una relación antagónica entre la epilepsia y la psicosis, presumida por periodos en los cuales puede existir un cambio a la baja de actividad epiléptica (inclusive intervalos libres de crisis), sin embargo el paciente puede mostrarse psicótico, a este fenómeno se le denomina *normalización forzada*, refiriéndose a una estabilización del electroencefalograma (no necesariamente control de crisis): los episodios son breves (de días a semanas) y pueden finalizar en una crisis convulsiva en donde generalmente no existe pérdida del estado de alerta, a menudo se asocia con epilepsia de lóbulo temporal.

Las **psicosis interictales breves** generalmente son infrecuentes (10% de psicosis en epilepsia); la **psicosis crónica interictal** ocurre de forma más frecuente (20% de psicosis en epilepsia) y se sugiere que la **psicosis esquizofrenia-like** ocurre de 6 a 12 veces más en pacientes epilépticos que en población general. Empero, se diferencia de la esquizofrenia debido a que no existe mayor deterioro en relaciones interpersonales, ausencia de síntomas negativos y existen predominantemente delirios místico-religiosos. Esta entidad ocurre tras un lapso de 10 a 20 años tras el inicio de la epilepsia, posee una asociación frecuente con epilepsia del lóbulo temporal, es menos severa que la esquizofrenia y mantiene una mayor respuesta a la farmacoterapia.¹²

La prevalencia de **psicosis de novo posictal** después de la cirugía es baja con estimaciones usuales de 1%. Diversos estudios han corroborado cierta asociación

entre este tipo de trastornos con el procedimiento y lateralización de la cirugía, postulando en ellos a la lobectomía temporal derecha.

Crisis no epilépticas (trastorno neurológico funcional de tipo epiléptico)

Representan el grupo completo de un trastorno similar a un evento ictal, que se produce por separado e independientemente de la epilepsia o que la complementa. Podría definirse como la manifestación de signos similares de crisis epilépticas en ausencia de descarga neuronal paroxística. Los síntomas se producen deliberadamente por razones conscientes (es decir, fingir), conscientemente por razones inconscientes (formas de trastorno facticio) y por actividad fisiológica similar a un ataque secundario a condiciones médicas que pertenecen a categorías separadas. Los síntomas producidos inconscientemente por motivos inconscientes, como en el **trastorno de conversión** (trastorno neurológico funcional), que incluyen una gran variedad de presentaciones neurológicas, parecen una descripción más adecuada de este estado patológico.

Los médicos urgenciólogos enfrentan estos desafíos de manera regular, especialmente cuando las crisis psicógenas (frecuentemente etiquetadas como pseudo-crisis) son la única manifestación clínica visible. Con frecuencia, otorgando el beneficio de la duda y actuando en el peor escenario posible en aras de la seguridad, estas presentaciones podrían ser diagnosticadas y tratadas como epilepsia si no existe una explicación fisiológica aparente. Desafortunadamente, pueden transcurrir años antes de que se establezca el diagnóstico, el tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico podría exceder varios años, los estudios de laboratorio, electrofisiológicos y de imágenes que buscan la causa generalmente requieren una gran cantidad de tiempo y recursos.

En un intento para clínicamente diferenciar las crisis psicógenas de eventos ictales genuinos se debe tomar en cuenta que la presentación tónico-clónica generalizada con mordedura de lengua, incontinencia urinaria y falta de respuesta completa durante la fase ictal es rara en las crisis psicógenas. Los movimientos musculares

clónicos en las crisis psicógenas suelen ser simétricos con los ojos cerrados, las caídas rara vez involucran lesiones corporales graves, los automatismos benignos son raros y la confusión posictal, si está presente, no alcanza el nivel que comúnmente se observa en pacientes con epilepsia. La duración de las crisis psicógenas suele superar los cinco minutos; es más probable que estos pacientes tengan antecedentes de dolor crónico, fibromialgia, depresión y estados disociativos. Otros factores incluyen antecedentes de abuso sexual, emocional o físico en la infancia, antecedentes de depresión unipolar o trastornos de ansiedad, junto con trastornos graves de la personalidad.¹⁵

Síndrome de comportamiento interictal (personalidad epiléptica)

Estos rasgos son difíciles de definir, cuantificar y estudiar, debido a que no pueden ser atribuidos de forma directa a la epilepsia o a otros factores secundarios, por ejemplo; lesiones estructurales como esclerosis mesial temporal y/o tumores pueden causar cambios de personalidad independientemente de la propia epilepsia. Waxman y Geschwind describieron un estrato de personalidad específico: dependencia emocional, circunstancialidad, hipergrafía, preocupaciones disruptivas de índole sexual y religioso; estas características no necesariamente son de carácter maladaptativo (indicativo de psicopatología) y tal síndrome debería ser valorado como cambio en el patrón de comportamiento más que un trastorno de comportamiento.

Bear y Fedio desarrollaron un inventario específico para valorar tales rasgos de personalidad (*Bear-Fedio Inventory*) el cual consiste en 18 rasgos, en pacientes con epilepsia de lóbulo temporal en comparación a otras condiciones neurológicas; las diferencias más significativas fueron: falta de humor, circunstancialidad, dependencia y sentido de destino personal. Bear y Fedio sugirieron que tales cambios resultan de un **síndrome de hiperconexión sensorio-límbico** en el cual el foco epileptogénico desencadena asociaciones aumentadas entre el afecto y el estímulo (p. ej. irritabilidad, emociones profundas, hiperreligiosidad, hipergrafía) lo

cual es opuesto al síndrome de Kluver-Bucy en el que la disfunción límbica genera una falla en la atribución de significado emocional a los estímulos (refleja una disfunción sensorio-límbica).

Deterioro cognitivo

No es sorprendente que los pacientes con epilepsia intratable severa tengan un peor resultado clínico, con deterioro cognitivo como parte de ella, los pacientes con demencia aparente u otras formas diversas de deterioro cognitivo pueden presentar paroxismos eléctricos. Las enfermedades neurodegenerativas son los riesgos reconocidos de epilepsia, que representan 20% de la etiología conocida. Las variadas anomalías del EEG observadas en estas condiciones clínicas enturbian la interpretación clínica a menos que se observe una clara actividad epileptiforme.

Personalidad y estilo de vida

Aparte de la presencia de la enfermedad, la duración de la misma podría tener un impacto adicional en la vida de los pacientes. Diversos estudios informan que, a comparación con los controles sanos, los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal de larga duración experimentan síntomas crónicos de angustia emocional y alteraciones conductuales, lo que resulta en una calidad de vida significativamente baja. Muchos pacientes con epilepsia del lóbulo temporal permanecen desempleados y se enfrentan al aislamiento social o personal.

Conclusiones

La epilepsia afecta a todos los grupos etarios y es uno de los trastornos neurológicos más comunes e incapacitantes. El diagnóstico preciso de las crisis convulsivas es esencial para una correcta identificación del tipo de epilepsia y sus fenómenos causales; de dicho punto se deberá valorar un esquema de tratamiento adecuado, seguimiento continuo y rehabilitación del paciente. Hoy en día el descifrar la fisiopatología de la epilepsia ha avanzado en la comprensión de los eventos celulares y moleculares iniciados por agresiones patogénicas que transforman neurocircuitos íntegros en circuitos epilépticos (epileptogénesis) y los mecanismos que generan los eventos ictales (ictogénesis). El descubrimiento de más de 500 genes asociados con la epilepsia ha otorgado lugar al estudio de nuevos modelos animales, al desarrollo de diagnósticos más precisos y en algunos casos, la implementación de terapias dirigidas. El tratamiento integral de los síndromes epilépticos no se limita únicamente al logro de remisión de crisis, sino que también deberá incluir el tratamiento de las comorbilidades médicas, neurológicas, psiquiátricas y cognitivas comórbidas. Las comorbilidades psiquiátricas y neurológicas son relativamente comunes y a menudo coexisten en personas con epilepsia. Los trastornos depresivos y de ansiedad son las entidades psiquiátricas asociadas más comunes en pacientes con epilepsia que también tienen una comorbilidad neurológica como migraña, enfermedad cerebrovascular, traumatismo craneoencefálico o trastornos neurocognitivos. La epilepsia y sus asociaciones psiquiátricas y neurológicas tienen una relación compleja, que influye directamente en el tratamiento tanto de las crisis como de las mismas comorbilidades.

Referencias bibliográficas

1. Fisher, R. S. et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 55, 475–482 (2014).
2. Fisher, R. S. et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 58, 522–530 (2017).
3. Scheffer, I. E. et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission

- for Classification and Terminology. *Epilepsia* 58, 512–521 (2017).
4. Fiest, K. M. et al. Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology* 88, 296–303 (2017).
 5. Hernández-Vanegas L, Martínez-Juárez I. Epilepsia, Series del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía – “Manuel Velasco Suárez” (INNNMVS), *Departamento de Publicaciones Científicas, 1era edición* (2014)
 6. Pitkänen, A., Lukasiuk, K., Dudek, F. E. & Staley, K. J. Epileptogenesis. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 5, a022822 (2015).
 7. Firkin, A. L. et al. Mind the gap: Multiple events and lengthy delays before presentation with a ‘first seizure’. *Epilepsia* 56, 1534–1541 (2015).
 8. Hakami, T. et al. MRI-identified pathology in adults with new-onset seizures. *Neurology* 81, 920–927 (2013).
 9. Chen, Z., Brodie, M. J., Liew, D. & Kwan, P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs. *JAMA Neurol.* 75, 279 (2018).
 10. Gaitatzis, A., Carroll, K., Majeed, A. & Sander, W. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia* 45, 1613–1662 (2004).
 11. Hesdorffer, D. C. et al. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: a bidirectional association. *Ann. Neurol.* 72, 184–191 (2012).
 12. Kanner A. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nature Reviews – Neurology*, 12 - 2, (2016)
 13. Devinsky, O. et al. Changes in depression and anxiety after resective surgery for epilepsy. *Neurology* 65, 1744–1942 (2005).
 14. Bellazetín-Calderón, Crail-Meléndez. Evaluación psiquiátrica pre y post quirúrgica a pacientes sometidos a cirugía de epilepsia y determinación de trastornos neuropsiquiátricos asociados, *Tesis de especialidad, Departamento de neuropsiquiatría / Comité de epilepsia - Programa prioritario de epilepsia, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía - “Manuel Velasco Suárez” (INNNMVS) - 2016.*
 15. Barry JJ, Lembke A, Huynh N. Affective disorders in epilepsy. In: Ettinger AB, Kanner AM, editors. *Psychiatric issues in epilepsy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 45–71.

Encefalitis autoinmunitaria y sus manifestaciones psiquiátricas

Yadira Alcántara Calderón

Introducción

La encefalitis autoinmunitaria (EAI) constituye un grupo de trastornos inflamatorios cerebrales caracterizados por prominentes síntomas psiquiátricos asociados a anticuerpos contra antígenos de superficie celular y anticuerpos contra antígenos sinápticos. Es considerada una de las causas más comunes de encefalitis no infecciosa (20% de todas las encefalitis). Se ha encontrado que el receptor anti-N-metil-D-aspartato (NMDA) se encuentra involucrado en 47% de los pacientes menores de 30 años.

La encefalitis autoinmunitaria tiene una presentación aguda y subaguda que se puede cronificar posteriormente y una variedad de presentaciones clínicas incluyendo trastornos del estado de alerta, del comportamiento, síntomas psiquiátricos como psicosis, alteraciones autonómicas, déficits cognitivos y en la memoria, delirium y síntomas de depresión y ansiedad; así como trastornos del movimiento y convulsiones. Las características neuropsiquiátricas a menudo reflejan las áreas cerebrales involucradas.

La **encefalitis límbica** es conocida por la tríada de amnesia anterógrada, convulsiones y síntomas psiquiátricos, que van desde cambios en la personalidad hasta delirium.

Epidemiología

La incidencia anual de todos los tipos de encefalitis es de 8/100,000 personas. En 40 a 50% de los casos no se establece etiología. La mayoría de los estudios coincide en que la EAI constituye la tercera causa más común, después de la encefalitis infecciosa (viral predominantemente) y la encefalomiелitis diseminada aguda (proceso posinfeccioso).

De las encefalitis autoinmunitarias la debida a anticuerpos anti NMDAR supera cualquier etiología viral en pacientes jóvenes y constituye 1% de los ingresos en unidades de cuidados intensivos. La segunda causa más frecuente es la debida a anticuerpos LGI1 con una incidencia de 0.83 casos por millón de personas.

Fisiopatología

Representa una respuesta inmunitaria contra los antígenos neuronales con producción de anticuerpos, los cuales se clasifican en anticuerpos contra antígenos de superficie celular (CSAab), anticuerpos contra antígenos sinápticos (SyAab) y anticuerpos contra antígenos intraneuronales también conocidos como anticuerpos onconeurales (INAab).

Los **CSAab** (como los anti-NMDAR) se unen a epítopes de proteínas de superficie que se encuentran implicadas en la neurotransmisión llevando a la disfunción neuronal. Estos anticuerpos pueden tener efectos agonistas o antagonistas bloqueando canales iónicos o interrumpiendo la interacción con moléculas vecinas de forma reversible. Pueden alterar la localización del receptor en la membrana o internalizarlos, lo que reduce la superficie de expresión de estos receptores. Pueden activar el complemento y las células NK provocando la muerte celular. Estas características explican un pronóstico más favorable en pacientes con este tipo de EAI. Los **SyAab** se cree que contribuyen en la alteración de liberación de neurotransmisores. Los **INAab** (como anti-Hu, anti-Yo, anti-Ma) no son directamente patogénicos y resultan de un epifenómeno de la respuesta inmune mediada por células T. Se asocian a síndromes neurológicos con anticuerpos contra proteínas intracelulares (síndrome de la persona rígida, neuromielitis óptica y degeneración cerebelosa entre otros). Muestran una respuesta limitada a inmunoterapia y sus alteraciones son irreversibles debido al daño neuronal mediado por células T.

Los pacientes pueden tener más de un tipo de anticuerpo. Los CSAab y SyAab pueden estar presentes con anticuerpos INAab especialmente en encefalitis paraneoplásica.

Dos potenciales desencadenantes de la EAI son las neoplasias y las encefalitis virales. Algunos tumores, presentan tejido nervioso o las células tumorales tienen expresión de proteínas que son blanco de los anticuerpos, lo que sugiere una expresión ectópica de estas proteínas en el inicio de una respuesta inmune. En la encefalitis por herpes virus se puede desencadenar la producción de anticuerpos anti-NMDAR, lo que explicaría la mejoría después de la resolución de la encefalitis herpética. Hasta 20% de los pacientes con encefalitis herpética desarrolla síntomas como coreoatetosis, principalmente en niños, síntomas psiquiátricos y alteraciones del comportamiento en adultos.

Manifestaciones clínicas

Aproximadamente 60% de los pacientes tienen pródromos como fiebre de bajo grado, malestar general, cefalea, náusea, vómito, diarrea, insomnio o síntomas de resfriado dos semanas antes de la instalación de síntomas neurológicos. Los síntomas progresan a lo largo de días o semanas con reducción del discurso, alteraciones de la memoria, y disminución del nivel de conciencia. Pueden presentar una variedad de trastornos del movimiento como ataxia, distonía, mioclonus, discinesia orofacial y convulsiones que son el síntoma más frecuente. Las convulsiones son de diferentes tipos incluyendo el estatus epiléptico.

Las alteraciones autonómicas frecuentemente reportadas son sialorrea, diaforesis, fluctuaciones de la presión arterial, taquicardia, hipertermia e hipoventilación. La bradicardia y la pausa cardíaca son infrecuentes, pero requieren marcapasos temporal. Algunos pacientes pueden mostrar involucro del plexo mientérico, desarrollando manifestaciones gastrointestinales (diarrea, gastroparesia, estreñimiento). También se han descrito trastornos del sueño (*agrypnia excitata*: insomnio, movimientos y comportamientos anormales durante el sueño, apnea del sueño e hipersomnía).

Los síntomas psiquiátricos anormales deben hacernos sospechar de un proceso autoinmunitario; por ejemplo, delirium sin causa conocida, síntomas catatónicos no atribuibles a un trastorno psiquiátrico primario, trastornos psiquiátricos comórbidos con delirium, amnesia anterógrada subaguda, cambios de personalidad, edad de presentación de los síntomas anormal (como la manía de inicio tardío), presencia de múltiples síntomas particularmente con deterioro neurocognitivo temprano y alucinaciones no auditivas, inicio abrupto y florido del cuadro, rápida progresión, fluctuación de los síntomas que cambian en días o semanas, síntomas resistentes al manejo psiquiátrico convencional.

Un mes después del inicio de la enfermedad, independientemente de la presentación clínica la mayoría de los pacientes tiene un síndrome que combina varios de los síntomas descritos previamente; hasta 5% de los pacientes puede permanecer monosintomático (p. ej. síntomas psiquiátricos).

Criterios diagnósticos de encefalitis autoinmunitaria

La encefalitis límbica se caracteriza por un rápido desarrollo de confusión, déficit de la memoria de trabajo, cambios en el estado de ánimo y a menudo presencia de convulsiones. Los estudios de LCR muestran moderada pleocitosis linfocítica (<100 células/mm³) y elevación de IgG o bandas oligoclonales en la mitad de los casos.

Se hace diagnóstico de encefalitis límbica cuando se cumplen los cuatro siguientes criterios:

1. Inicio subagudo (rápida progresión menor a tres meses) con déficit en memoria de trabajo, convulsiones, síntomas psiquiátricos (involucro del sistema límbico).
2. Anormalidades bilaterales en imagen por resonancia magnética (RM) T2 (secuencia FLAIR) en lóbulos temporales mediales.
3. Al menos uno de los siguientes: EEG con actividad epileptiforme o enlentecimiento que involucre lóbulos temporales. Pleocitosis en LCR.
4. Exclusión de otras causas.

Se sospecha una posible EAI si presenta los tres criterios siguientes:

1. Inicio subagudo (progresión rápida menor a tres meses) con déficit en memoria de trabajo (pérdida de memoria de corto plazo), estado mental alterado (disminución del nivel de conciencia, letargia o cambios de personalidad) o síntomas psiquiátricos.
2. Al menos uno de los siguientes: alteraciones focales de SNC. Convulsiones sin antecedentes de trastorno convulsivo previo, pleocitosis del LCR. RM sugestiva de EAI.
3. Exclusión de otras alternativas etiológicas.

Para mejorar la detección de EAI se establecieron criterios de sospecha de EAI con serología negativa. Se requieren los cuatro criterios siguientes:

1. Inicio subagudo (progresión rápida menor a tres meses) con déficits en memoria de trabajo (pér-

didada de memoria de corto plazo), estado mental alterado (disminución del nivel de conciencia, letargia o cambios de personalidad) o síntomas psiquiátricos.

2. Exclusión de síndromes bien definidos de encefalitis autoinmunitaria (encefalitis límbica, Bickerstaff, encefalitis del tronco encefálico, encefalomielitis diseminada aguda).
3. Ausencia de anticuerpos característicos en suero y LCR y al menos dos de los siguientes criterios: RM sugestiva de EAI, pleocitosis de LCR, bandas oligoclonales o índice IgG elevado en LCR o ambos, biopsia cerebral que muestre infiltrados inflamatorios y que excluya otros trastornos.
4. Exclusión de otras posibles causas.

En la EAI seropositiva se requiere cuadro clínico típico y anticuerpos antineuronales positivos.

Algunos hallazgos son sugestivos de un tipo de encefalitis y pueden indicar un anticuerpo específico o tumor; por ejemplo, presencia de convulsiones faciobraquiales, distonía y mareos paroxísticos cuando se involucran anticuerpos anti LGI1; diarrea severa y pérdida de peso en pacientes con anticuerpos anti DPPX.

Los pacientes con anticuerpos contra proteína asociada a contactina tipo 2 (CASPR2), proteína parecida a dipeptidil peptidasa 6 (DPPX) o leucina-glioma inactivada 1 (LGI1) tienen un curso más indolente.

Los trastornos más reconocidos son los debidos a anticuerpos anti NMDAR y la encefalitis límbica.

Encefalitis anti-NMDAR: es la más común y fue descrita en 2007. Afecta principalmente a niños y adolescentes con predominio del sexo femenino (4:1). Se ha asociado a tumores malignos subyacentes primordialmente en edades de 12 a 45 años; siendo el teratoma ovárico el más frecuente (94%), seguido de teratomas extraováricos (2%) y otros tumores (4%). La encefalitis por herpes virus tipo 1 parece ser desencadenante de encefalitis anti NMDAR; Hasta 80% de estos pacientes son atendidos en primer lugar por un psiquiatra debido a los síntomas presentes; 40% es admitido en hospitales psiquiátricos inicialmente. Los pródromos ocurren dos semanas antes de la instalación de síntomas neuropsiquiátricos. Posteriormente, los ni-

ños pequeños presentan trastornos del comportamiento como irritabilidad, berrinches, agitación y disminución de la respuesta verbal. En adolescentes y adultos es más frecuente la presencia de síntomas psiquiátricos como agitación psicomotriz, psicosis, delirios, alucinaciones, depresión, manía, paranoia y catatonía. **Las alteraciones de la memoria y del lenguaje frecuentemente se encuentran en estadios tempranos.**

El trastorno evoluciona con alteraciones del movimiento; las más comunes son la discinesia orofacial, coreoatetosis, distonía y convulsiones, las cuales se presentan en 16% de mujeres y 34% de hombres; pueden ser desde focales hasta un estatus epiléptico. Los pacientes pueden progresar a catatonía o mutismo seguidos de alteraciones del nivel de conciencia, inestabilidad autonómica e hipoventilación. Un importante diagnóstico diferencial es el síndrome neuroléptico maligno, debido a que muchos pacientes son inicialmente tratados con antipsicóticos para las alteraciones del comportamiento. La RM es anormal en 35% de los pacientes al inicio del cuadro, llegando a 50% en etapas más tardías; con lesiones hiperintensas no específicas en sustancia blanca y gris. Para el diagnóstico debe cumplir con los tres siguientes criterios:

1. Menos de tres meses con al menos cuatro de seis de los siguientes grupos de síntomas: comportamiento anormal (psiquiátrico) o disfunción cognitiva; disfunción en el discurso (discurso acelerado, disminución verbal o mutismo); convulsiones; trastornos del movimiento, discinesias, posturas anormales o rigidez; disminución del nivel de conciencia; disfunción autonómica o hipoventilación central.
2. Al menos uno de los resultados de laboratorio siguientes: EEG anormal (enlentecimiento focal o difuso, actividad desorganizada, actividad epileptiforme, ondas delta en cepillo extremas). LCR con pleocitosis o bandas oligoclonales.
3. Exclusión de otros trastornos: el diagnóstico también puede hacerse en presencia de tres de los grupos de síntomas acompañados de la presencia de un teratoma o, en presencia de uno o más de los grupos de síntomas mayores y anti-

cuerpos IgG anti-GluN1, después de la exclusión de otros padecimientos.

Encefalitis anti-AMPA (receptor ácido- α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico): es el segundo tipo más frecuente. Se asocian a encefalitis límbica o encefalitis difusa. Característicamente se presenta con convulsiones, deterioro en la memoria y psicosis con alucinaciones auditivas. Algunos desarrollan trastornos del sueño y del movimiento. Hasta 64% de los casos se debe a un síndrome paraneoplásico más asociado a timoma, teratoma ovárico, cáncer de mama o pulmonar. La RM en T2 y FLAIR muestra hiperdensidades en el lóbulo temporal medial. Pueden encontrarse lesiones corticales y subcorticales que sugieren desmielinización. El LCR muestra pleocitosis y bandas policlonales. Responde menos a inmunoterapia.

Encefalitis anti-GABAAR (receptor A del ácido gaba amino butírico): reportado por primera vez en 2014, desarrolla una encefalopatía rápidamente progresiva con cambios tempranos del comportamiento y deterioro cognitivo (delirium); convulsiones refractarias (que requieren inducción del coma) y lesiones multifocales en RM cerebral. En muchos de estos pacientes el LCR muestra pleocitosis linfocítica con o sin bandas oligoclonales. Se ha asociado a neoplasias en 27% de los pacientes (timomas) y puede presentarse o coexistir con trastornos autoinmunes (tiroiditis o miastenia).

Encefalitis anti-GABA BR (receptor B del ácido gaba amino butírico): se caracteriza por encefalitis límbica, síntomas cognitivos con convulsiones severas o estatus epiléptico. Otras presentaciones incluyen ataxia y opsoclonos-mioclono. En casi la mitad de los pacientes se ha encontrado cáncer pulmonar de células pequeñas. Hombres y mujeres se afectan por igual. El pronóstico de estos pacientes está determinado por la malignidad de base.

Encefalitis anti-LGI1 y anti-CASPR2 (leucine-rich glioma inactivated 1) LGI1: es una proteína sináptica que interactúa con proteínas transmembrana ADAM22 y ADAM23 bajo un complejo transsináptico que involucra canales de potasio y receptores AMPA. La alteración genética de la proteína LGI1 en humanos causa epilepsia del lóbulo temporal lateral autosómica

dominante. El espectro clínico comprende usualmente una encefalitis límbica, hiponatremia y convulsiones. La mitad de los pacientes desarrolla convulsiones dísticas faciobraquiales (contracción unilateral breve de un brazo que involucra hemicara y a veces pierna ipsolateral) menores de tres segundos que ocurren varias veces al día. Hasta dos tercios de los pacientes presentan RM con hiperdensidades en lóbulo temporal medial. Es poco común que se presente como parte de un síndrome paraneoplásico, sin embargo, debe buscarse cáncer pulmonar. Las recaídas se presentan en 20% de los pacientes.

CASPR-2 es una molécula de adhesión yuxtaparanodal (que interactúa con la contactina 2 y el citoesqueleto), involucrada en el agrupamiento de canales de potasio en axones mielinizados. Los anticuerpos anti CASPR-2 se asocian con hiperexcitabilidad de nervios periféricos (neuromiotomía, fasciculaciones, calambres) y encefalitis. Otros síntomas incluyen disautonomía e insomnio (*agrypnia excitata*). Cerca de un tercio de los pacientes desarrollan **síndrome de Morvan** (trastorno complejo que afecta SNC y SNP, caracterizado por trastornos del movimiento de miembros torácicos, hiperexcitabilidad de nervios periféricos, disautonomía, insomnio, dolor y delirium). Muchos de los individuos afectados son hombres y un tercio de ellos presentan paraneoplasias (timoma, cáncer pulmonar y cervicouterino en mujeres). Los anticuerpos anti CASPR-2 causan encefalitis límbica, aunque es menos frecuente que con anticuerpos LGI1.

Encefalitis anti-GAD (descarboxilasa del ácido glutámico): GAD es una enzima asociada a otros trastornos autoinmunitarios (p. ej. diabetes insulino dependiente). Los principales síndromes neurológicos asociados a los anticuerpos anti-GAD son el **síndrome de la persona rígida** (rigidez de los músculos resultado de contracción simultánea de músculos agonistas y antagonistas y espasmos dolorosos; además de respuesta de sobresalto pronunciada), ataxia cerebelar (lentamente progresiva, evolucionando de meses a años, movimientos oculares anormales con nistagmus espontáneo hacia abajo), encefalitis y epilepsia límbicas. Hasta 7% presenta epilepsia del lóbulo temporal o estatus epiléptico y 5% desarrolla encefalitis límbica.

Los anticuerpos anti-GAD raramente se asocian a paraneoplasias; sin embargo, los pacientes con presencia anti-GAD y encefalitis límbica u otros síndromes paraneoplásicos tienen 10 veces más riesgo de cáncer o tumores.

Encefalitis anti-GlyR (receptores de glicina): los GlyR son canales de cloro que facilitan la neurotransmisión inhibitoria en el cerebro y medula espinal. Descritos inicialmente en pacientes con encefalomié-litis progresiva con rigidez y mioclonus y después en pacientes con síndrome de la persona rígida. Recientemente se han reportado también en pacientes con ataxia cerebelosa y en los que presentan enfermedades desmielinizantes (neuritis óptica, esclerosis múltiple); pero su significado sigue siendo poco claro. Aunque los anticuerpos anti-GlyR no se asocian a tumores se han descrito pacientes con timoma, cáncer pulmonar, de mama y leucemia linfocítica crónica.

Encefalitis anti-DPPX (dipeptidyl peptidase-like protein 6): DPPX es una subunidad de los canales de potasio Kv4.2 expresados en el hipocampo, cerebelo, estriado y plexo mientérico. Estos pacientes presentan síntomas psiquiátricos (amnesia, confusión, delirium, psicosis, agitación y depresión), mioclonus, tremor, hiperreflexia, convulsiones, síndrome de la persona rígida, y gastroparesia o diarrea de etiología desconocida. Presentan disautonomía incluyendo arritmias, termodisregulación, diaforesis, síntomas urinarios y trastornos del sueño. El LCR generalmente presenta pleocitosis y concentraciones elevadas de proteínas. Las pruebas funcionales de pacientes con anticuerpos anti DPPX positivos presentan hiperexcitabilidad de neuronas entéricas y regulación a la baja de DPPX y Kv4.2 en las membranas de células del hipocampo que sugieren efectos patogénicos en la encefalitis anti-DDPX.

Encefalitis anti-mGluR1 y anti-mGluR5 (receptor metabotrópico de glutamato 1 y 5): mGluR1 y mGluR5 son receptores acoplados a proteína G involucrados en la regulación de la función sináptica incluyendo la hipofunción crónica. Mientras que mGlu1 facilita la hipofunción crónica de la sinapsis celular de las fibras paralelas de Purkinje que son críticas para el aprendizaje motor cerebelar; mGlu5 es más relevante para la hipofunción del hipocampo. Todos los pacientes con

anticuerpos anti-mGlu1 desarrollan ataxia cerebelosa de inicio subagudo y algunos pueden presentar paranoia, disgeusia, diplopía y déficit cognitivos. Los tumores más comúnmente asociados son los hematológicos y adenocarcinoma de próstata. La respuesta a la inmunoterapia es variable. Los pacientes con anticuerpos anti-mGlu5 presentan un tipo de encefalitis llamada **síndrome de Ophelia** (pérdida de memoria y psicosis con alucinaciones asociadas a linfoma de Hodgkin). La respuesta es buena después del tratamiento del linfoma y la inmunoterapia.

Métodos diagnósticos

La detección de anticuerpos establece el diagnóstico definitivo. Estos son detectables por varios métodos incluyendo ELISA, inmunotransferencia e inmunohistoquímica. Para la detección de anticuerpos contra antígenos de superficie celular se ha usado el ensayo en células (*cell based assay*, CBA) con células HEK293 (altamente sensible y es diagnóstica para antígenos específicos); ensayo en tejido (*tissue based assay*, TBA) en tejido cerebral de roedores usando inmunohistoquímica indirecta o inmunofluorescencia indirecta (excelente *screening* de los anticuerpos más conocidos y revela nuevos); y cultivo de neuronas hipocámpales de rata (detecta anticuerpos dirigidos contra antígenos de superficie neuronal; aunque se desarrolla solo en laboratorios de investigación).

Las pruebas de detección de anticuerpos de superficie de la subunidad GluN1 de NMDAR siempre deben realizarse en sangre y LCR ya que en algunos síndromes específicos (como la encefalitis anti-NMDAR) los anticuerpos anti-neurona sólo pueden encontrarse en LCR (13% no los presentó en suero), mientras que otros anticuerpos en raros casos pueden encontrarse solo en suero. Algunos pacientes presentan diferentes anticuerpos en suero y en LCR (por ejemplo, algunos pacientes con encefalitis anti-NMDAR tienen anticuerpos anti-NMDAR en LCR y anticuerpos anti-GABA AR solo en suero) en cuyo caso los anticuerpos del LCR determinan el fenotipo clínico. Los anticuerpos en LCR correlacionan mejor con la presentación clínica que los

títulos séricos. Las pruebas séricas albergan el riesgo de reactividad de fondo con el riesgo de falsos positivos. Las pruebas negativas no descartan trastornos inmunomediados y los resultados no específicos pueden causar falsos positivos. El uso de esteroides puede interferir con el resultado. Por lo tanto, los resultados deben ser interpretados con precaución y dentro del contexto de la presentación clínica.

En el LCR frecuentemente encontramos pleocitosis linfocítica (>100 células/mm³), generalmente en los primeros 20 días; sin embargo, su ausencia no excluye el diagnóstico. Las bandas oligoclonales específicas en LCR aparecen más tardíamente.

La RM de cráneo posee 50% de sensibilidad para detectar anormalidades y es anormal en 30% de los pacientes mostrando principalmente aumento del flujo de la señal atenuada de recuperación (FLAIR) que involucra regiones: cortical, subcortical y cerebelar. En niños con EAI por anticuerpos anti-GABA AR la RM muestra imágenes en FLAIR con anormalidades corticales y subcorticales en lóbulo frontal, temporal y menos frecuentemente en cerebelo y ganglios basales. Estas lesiones no muestran restricción de difusión o realce con contraste y se asemejan a las lesiones de encefalomielitis aguda diseminada.

En niños con síntomas sugestivos de EAI anti-NMDAR pero con alteraciones en RM que involucran ganglios basales se debe considerar la posibilidad de encefalitis debida a anticuerpos contra receptor de dopamina D2.

Si sólo se involucra el lóbulo temporal en las RM el diagnóstico diferencial incluye edema cortical, convulsiones en evolución, glioma y encefalitis por herpes simple.

La EAI asociada a anti-LGI1 y anti-DPPX con frecuencia presenta RM normal.

El EEG presenta enlentecimiento generalizado, el cual suele presentarse después de dos a tres semanas de instalado el cuadro. También existen alteraciones en otras pruebas de laboratorio que sugieren autoinmunidad: elevación de la velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva, aunque al inicio pueden estar normales.

Diagnóstico diferencial

En los principales se incluye la **encefalopatía de Hashimoto** (85% presenta anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea y 70% tiene anticuerpos antitiroglobulina) cuyos criterios principales son encefalopatía con convulsiones, mioclonus, alucinaciones o episodios similares a evento vascular cerebral. Los síntomas psiquiátricos incluyen depresión, manía psicótica, demencia rápidamente progresiva. Los pacientes generalmente son eutiroideos o levemente hipotiroideos y responden en pocos días a la terapia con esteroides. Otro diagnóstico diferencial es la encefalopatía por gluten que se presenta en asociación con anticuerpos anti-gliadina (IgG o IgA). En RM se encuentran hiperdensidades en la sustancia blanca y algunos pacientes presentan cefaleas tipo migraña con neuropatía periférica. Los síntomas mejoran con dieta libre de gluten. El siguiente diagnóstico diferencial lo constituyen las encefalitis del tronco cerebral, entre ellas el **síndrome de Miller-Fisher**, que comprende anticuerpos anti-GQ1b. se presenta con disminución del alerta, oftalmoplejía y ataxia. Se incluyen también otras encefalopatías respondedoras a esteroides, encefalomiелitis diseminada aguda, trastornos del espectro de la neuromielitis óptica, vasculitis del SNC, lupus neuropsiquiátrico, linfoma angiocéntrico, encefalitis de Rasmussen y síndrome febril epiléptico asociado a infección. Por razones aún desconocidas algunos de estos síndromes pueden presentarse junto con una EAI anti-NMDAR.

Es importante descartar infección por VIH, sífilis, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, así como encefalitis asociada a herpes virus humano tipo 6 en pacientes inmunocomprometidos ya que inicialmente (primeras 24 horas) la PCR en LCR puede ser negativa.

Las infecciones virales son gatillos para la presentación de EAI. Se cree que el daño al tejido cerebral mediado por los virus (herpes virus), deja expuestos antígenos que desencadenan la respuesta de anticuerpos antineuronales provocando autoinmunidad contra NMDAR, receptor D2 de dopamina, GABAAR y otras proteínas sinápticas que no han sido bien caracterizadas.

Búsqueda de neoplasias

En todos los pacientes se deben investigar tumores de base. La naturaleza del anticuerpo y en menor medida la presentación clínica determina el riesgo y tipo de neoplasia. Debido a la baja frecuencia de tumores con la presencia de anticuerpos anti LGI1 y anti-GAD, se considerará el *screening* sólo al inicio de la enfermedad. El tratamiento del tumor es esencial para la mejoría del cuadro neurológico. Si la búsqueda inicial de neoplasia es negativa, pero presenta anticuerpos típicamente asociados a tumores, el escrutinio debe repetirse cada seis meses por cuatro años.

La TAC de tórax debe realizarse siempre; si es negativa se indicará FDG-PET (*fluorodeoxyglucose positron emisión tomography*) lo que aumenta la detección de cáncer en 20%. Mastografías seguidas de RM se usarán para búsqueda de cáncer mamario. Para la región pélvica el ultrasonido es la primera elección seguida de tomografía pélvica. Es importante apuntar que los teratomas ováricos no son visibles en FDG-PET.

Tratamiento

Los tratamientos incluyen esteroides intravenosos, inmunoglobulinas intravenosas, intercambio de plasma, rituximab y ciclofosfamida. La información disponible es mayor en la encefalitis anti-NMDAR. El inicio temprano de tratamiento mejora el resultado, por lo que no debe ser retrasado.

Los pacientes deben recibir un gramo de metilprednisolona intravenosa por tres a cinco días e inmunoglobulina intravenosa (0.4 mg/kg/día por cinco días) o metilprednisolona y plasmaféresis (sobre todo en pacientes con convulsiones refractarias y disautonomía severa). Si se detecta un tumor asociado, el manejo oncológico temprano (quimioterapia o resección tumoral) es importante para una mejoría. Los pacientes que responden adecuadamente deben mantener la terapia por al menos seis meses (mejora los síntomas y previene recaídas).

En la mayoría de las EAI los anticuerpos y los cambios inflamatorios se producen tras la barrera he-

matoencefálica lo que explica la efectividad limitada de la plasmaféresis o la inmunoglobulina intravenosa.

Los pacientes que no mejoran en 10 a 14 días deben recibir una segunda línea de tratamiento con rituximab (375 mg/m² semanalmente por cuatro semanas), ciclofosfamida (750 mg/m² mensualmente por seis meses en pacientes mayores de 16 años), o ambos. En pacientes menores de 16 años sólo se usa rituximab. Se recomienda un retiro gradual del esteroide e inicio escalonado de agentes de segunda línea.

Se ha reportado anafilaxia e infecciones como complicaciones en 2% de los niños con EAI anti-NMDAR tratados con rituximab y 2.5% de los tratados con ciclofosfamida han requerido suspensión del tratamiento por infección o linfopenia severa.

Es importante tomar en consideración el riesgo de falla gonadal o infertilidad en aquellos individuos tratados con ciclofosfamida. Por otro lado, la ciclofosfamida atraviesa la barrera hematoencefálica por lo que podría tener un efecto en la síntesis de anticuerpos intratecales.

Paradójicamente, los esteroides usados para los síntomas neuropsiquiátricos producen estos mismos síntomas por sí mismos, son dosis dependientes y se presentan al inicio del tratamiento. Cuando la reducción de esteroides o su cambio no son posibles, el manejo será sintomático (estabilizadores como ácido valproico o carbamazepina; benzodiazepinas para agitación y catatonía; neurolépticos atípicos).

Los estudios sugieren que los pacientes con EAI son más susceptibles de efectos secundarios por uso de agentes neurolépticos (típicos y atípicos), lo que se debe tener en cuenta al tratar psicosis inducida por esteroides. También se ha usado la terapia electroconvulsiva en pacientes con catatonía.

Otro aspecto para considerar es el tratamiento de la neoplasia o enfermedad reumatológica de base, su manejo temprano incide en la respuesta al tratamiento de la EAI.

Pronóstico

El mejor pronóstico se asocia con el tratamiento temprano, el no requerimiento de cuidados de terapia intensiva y EAI no neoplásica. La respuesta al tratamiento, la

velocidad de recuperación y la recaída varía entre los pacientes de acuerdo con el tipo de EAI.

La mitad de los pacientes con EAI anti-NMDAR responden a la inmunoterapia inicial en las primeras cuatro semanas y de éstos, 81% tiene recuperación significativa a los 24 meses, aunque es lenta. La otra mitad no responde y requieren opciones de la segunda línea de tratamiento; con recaídas en 12 a 25%. Otro estudio mostro que la EAI anti-LGI1 responde más pronto pero sólo 70% tiene una recuperación sustancial a los 24 meses. Las EAI asociadas a cáncer tienen una respuesta baja a inmunoterapia. La mejoría espontánea es infrecuente.

Las recaídas pueden presentarse en 31% de pacientes con EAI anti-LGI1 y 10% en EAI anti-CASPR2 a veces años después del primer episodio. Se ha encontrado que el uso de rituximab disminuye el riesgo de recaída. Las recaídas también se asocian a la reducción o suspensión de la inmunoterapia o a la recurrencia del proceso tumoral. El uso de tratamientos de segunda línea se recomienda en aquellos con múltiples recaídas. Hasta 33% de los pacientes con EAI anti-LGI1 presenta discapacidad principalmente por deterioro neurocognitivo y problemas de memoria asociados a inflamación cerebral prolongada.

Puntos clave

1. La encefalitis autoinmunitaria es un grupo de trastornos inflamatorios cerebrales que se caracterizan por síntomas psiquiátricos asociados a anticuerpos contra antígenos de superficie celular y sinápticos. Es una de las causas más comunes de encefalitis no infecciosa.
2. Dos potenciales desencadenantes de la EAI son las neoplasias y las encefalitis virales.
3. Puede haber pródromos inespecíficos dos semanas previas. En días o semanas evoluciona con reducción del discurso, alteraciones de la memoria y disminución del nivel de conciencia; además de trastornos del movimiento y convul-

siones. Se presentan alteraciones autonómicas y algunos pacientes desarrollan manifestaciones gastrointestinales.

4. En los síntomas psiquiátricos encontramos trastornos del sueño, delirium, síntomas catatónicos, amnesia anterógrada subaguda, cambios de personalidad, alucinaciones no auditivas, además de la posibilidad de presentar síntomas de

depresión, ansiedad o manía atípicos.

5. El tratamiento incluye esteroides intravenosos, inmunoglobulinas intravenosas, plasmaféresis, rituximab y ciclofosfamida en conjunto con el manejo de la neoplasia encontrada. El inicio temprano de tratamiento mejora el resultado, por lo que no debe ser retrasado.
-

Referencias bibliográficas

1. Livia Almeida Dutra et al (2018). Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Divisão de Neurologia Geral. Sao Paulo; Brasil.
2. Josep Dalmau y Francesc Graus (2018). Antibody-mediated encephalitis. *The New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society.
3. Mark Oldham (2017). Autoimmune encephalopathy for psychiatrists: When to suspect autoimmunity and what to do next. Autoimmune encephalopathy for psychiatrists. *Psychosomatics*, ELSEVIER.
4. Matteo Gastaldi, Anaïs Thouin y Angela Vincent (2015). *Antibody-Mediated Autoimmune Encephalopathies and Immunotherapies*. Springer. Reino Unido.
5. Francesc Graus et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis (2016). *The Lancet Neurology*.

Psicosis y trastorno del control de los impulsos en la enfermedad de Parkinson: pautas para el tratamiento farmacológico

Claudia Cervantes Camacho

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es el segundo trastorno neurodegenerativo más frecuente (después de la enfermedad de Alzheimer) y también es la forma más común de los parkinsonismos, los cuales constituyen un grupo heterogéneo de síndromes dentro de los trastornos del movimiento, compartiendo ciertas características clínicas entre sí. Se estima que en 2016, aproximadamente seis millones de individuos padecían la EP a nivel mundial (con una prevalencia de 0.3 a 1% de adultos mayores de 60 años y que es aún mayor en aquellos de 80 años o más) y se espera que estas cifras continúen elevándose debido a factores como el progresivo envejecimiento poblacional y los avances en cuanto a métodos de diagnóstico temprano.

Clínicamente la EP se manifiesta mediante dos grandes grupos de signos y síntomas motores y no motores. La clínica motora es quizá la más estudiada y caracterizada e incluye tres signos cardinales: temblor de reposo, bradicinesia y rigidez. Sin embargo, durante las últimas décadas se ha destacado la importancia de la clínica no motora dentro del contexto de diagnóstico oportuno, evolución y pronóstico de la EP, puesto que esta puede llegar a tener un impacto negativo (incluso mayor que los síntomas motores) en la calidad de vida del paciente, su funcionalidad global y la carga de los cuidadores primarios. Dentro de esta sintomatología no

motora podemos mencionar las alteraciones en el sueño REM, síndromes de disfunción autonómica, trastornos afectivos, cognitivos y psicóticos, entre otros.

El presente capítulo hace una breve revisión en específico sobre dos de estas manifestaciones no motoras que nos competen en la práctica psiquiátrica diaria: los trastornos del control de impulsos y la psicosis en pacientes diagnosticados con EP y que, por características fenotípicas inherentes a estos pacientes, representan un reto terapéutico que merece atención especial.

Trastornos del control de los impulsos en la enfermedad de Parkinson

Los trastornos del control de los impulsos (TCI) incluyen condiciones que se caracterizan por problemas para la regulación de emociones y conductas, culminando en un patrón desadaptativo con importantes consecuencias económicas, interpersonales, laborales y de salud, así como un impacto negativo sobre la calidad de vida del paciente y la carga de los cuidadores primarios. Aunque puede haber pérdida de la introspección, por lo general los pacientes están conscientes de estas consecuencias y pueden presentarse irritables o avergonzados cuando se les confronta. Se ha descrito una prevalencia mayor de TCI en pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) y se cree que esto se debe a la combinación de múltiples factores, siendo el más importante el uso de fármacos

dopaminérgicos para el tratamiento de la sintomatología motora. Sin embargo, es importante mencionar que no todos los pacientes con tratamientos dopaminérgicos desarrollan un TCI, además de que hasta 6.9% de los pacientes con EP y sin ningún tratamiento dopaminérgico también desarrollan algún tipo de TCI.

En general, la prevalencia de TCI en pacientes con EP se encuentra entre 14 y 17% durante el primer año del diagnóstico e inicio de tratamiento con dopaminérgicos, elevándose hasta 32% tras un periodo de cinco años bajo tratamiento con este tipo de fármacos. La asociación entre el desarrollo de TCI y fármacos dopaminérgicos se ha descrito con mayor claridad en relación con agonistas dopaminérgicos (sin preferencia por algún fármaco en específico de esta clase) y con menor evidencia frente al uso de levodopa. También se ha descrito que, a mayor dosis diaria equivalente de levodopa de un agonista dopaminérgico o con el uso de fármacos dopaminérgicos de vida media corta, el riesgo de TCI también se eleva. El promedio entre la instauración de manejo con agonistas dopaminérgicos y la aparición de alguna forma de TCI es de 7 +/- 6 meses. Algunos otros factores de riesgo asociados son: sexo masculino, menor edad y contar con algún antecedente personal o familiar de consumo perjudicial de sustancias (cuadro 21-1).

Cuadro 21-1. Factores de riesgo para TCI en enfermedad de Parkinson.

-
- a) Tratamiento con agonistas dopaminérgicos
 - b) Tratamiento con levodopa
 - c) Sexo masculino
 - d) Edad igual o menor 65 años
 - e) Historia familiar de juego patológico o consumo de sustancias
 - f) No casados
 - g) Tabaquismo activo o historia dependencia a otra sustancia
 - h) Otros: Depresión, ansiedad, personalidades premórbidas con predominio de rasgos impulsivos, obsesivo-compulsivos y/o alto índice de búsqueda de novedad.
-

TCI: Trastorno del control de los impulsos

Dentro de los TCI en EP podemos distinguir cuatro categorías principales: el juego patológico, las compras compulsivas, los comedores compulsivos y la hipersexualidad. Además, se describen otras categorías de conductas compulsivas menos frecuentes como el *punding* (conductas repetitivas sin meta como desarmar objetos u acomodar papeles), el hobbismo (realización compulsiva de alguna actividad o hobby), los trastornos de acumulación y el síndrome de desregulación dopaminérgica. Según la población estudiada la frecuencia de cada TCI varía. El juego patológico y la hipersexualidad son más frecuentemente encontrados en pacientes masculinos mientras que los trastornos por compras y alimentación compulsiva son más frecuentes en mujeres, sin embargo, en la mayoría de los casos, los pacientes presentan más de uno de los fenotipos mencionados.

Neurobiología

Se cree que el que los TCI tengan una prevalencia tan elevada en pacientes con EP se debe a que los cambios fisiopatológicos y neurodegenerativos de la enfermedad crean una susceptibilidad biológica que al interactuar con factores tanto intrínsecos como extrínsecos (como los agonistas dopaminérgicos) es capaz de desencadenar alteraciones en la regulación de los impulsos.

Hay que recordar que la actividad dopaminérgica cerebral endógena está dada por diferentes vías con sustratos biológicos y funcionales diferentes. La EP es provocada, entre otros mecanismos, por la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la *pars compacta* de la sustancia nigra mesencefálica, parte de la vía nigroestriada (estriatal dorsal) que tiene como función principal la regulación de la actividad motora voluntaria. Partiendo de esto es importante mencionar que no todos los pacientes con EP tienen un patrón degenerativo idéntico, sobre todo respecto a la conservación de otras vías dopaminérgicas como la mesolímbica (estriatal ventral) y que se cree que estas variaciones son clave en el hecho de que algunos pacientes desarrollen TCI y otros no frente a agentes como agonistas dopaminérgicos. La principal teoría postula que mientras que por un lado en un paciente

con EP los agonistas dopaminérgicos son capaces de sustituir el déficit encontrado en la vía nigroestriada y así mejorar los síntomas motores, por otro lado, causan una sobreestimulación en otras vías dopaminérgicas, principalmente la vía mesolímbica que se encuentra prácticamente íntegra y así contribuyen a la aparición de síntomas impulsivos y compulsivos. Hallazgos por SPECT han demostrado que algunos pacientes con TCI y EP tienen una degeneración nigroestriada más severa, lo que podría llevar a una terapia más agresiva con agonistas dopaminérgicos y a su vez aumentar el riesgo de TCI.

El estriado ventral (junto a áreas corticales prefrontales) tiene un papel fundamental en el sistema de recompensa y motivación en seres humanos. De forma normal este regula el aprendizaje basado en recompensas mediante retroalimentación positiva o negativa a través de estimulación de receptores dopaminérgicos. Ante un resultado placentero las neuronas dopaminérgicas inician una actividad fásica que estimula receptores D1 y produce una respuesta “go”, que ayuda al aprendizaje y mantenimiento de conductas que ayudaron a obtener el resultado positivo. Por otra parte, un resultado negativo mantiene una actividad dopaminérgica tónica que estimula receptores D2, con una respuesta de “no go”, facilitando el aprendizaje de evitación de conductas que llevan a resultados adversos. La gran mayoría de los agonistas dopaminérgicos tienen alta afinidad por receptores D1, D2 y D3 fuera de la vía nigroestriada y esta sobreestimulación extrínseca en el estriado ventral altera el funcionamiento normal de los mecanismos de recompensa. Existen cambios en la expresión de receptores dopaminérgicos y disminución de la concentración del transportador de dopamina, las neuronas dopaminérgicas se tornan más sensibles a los estímulos placenteros, aumentando la frecuencia de actividad fásica, mientras que se desensibilizan ante la aparición de estímulos adversos por el aumento de tonicidad causado por el fármaco, creando así un ciclo en el cual las actividades novedosas o placenteras se perpetúan a pesar de encontrarse constantemente con consecuencias devastadoras, es decir, se vuelven mejores aprendiendo a buscar recompensas que aprendiendo a evitar pérdidas.

Se hipotetizan también modelos de desregulación serotoninérgica y adrenérgica, ya que estos neurotransmisores también interactúan en los procesos de aprendizaje ya mencionados. Otros hallazgos imagenológicos incluyen reducción de volumen en putamen izquierdo, giro frontal inferior izquierdo y giro cingulado izquierdo.

Abordaje

Usualmente los TCI suelen pasar desapercibidos por los familiares del paciente o por el mismo paciente hasta que las consecuencias se vuelven severas. En cada consulta se debe hacer una búsqueda propositiva sobre sintomatología impulsiva y compulsiva a todos los pacientes interrogando a familiares o cuidadores del paciente sobre cambios en la conducta y del estado de ánimo en el paciente, ya que los pacientes con TCI suelen mostrarse irritables y renuentes a hablar sobre estas conductas, además de que pueden llegar a ocultar las evidencias de sus actos por sentimientos de vergüenza secundarios. Para el tamizaje y la evaluación de la evolución de los TCI en EP se sugiere el uso de herramientas clinimétricas como el Cuestionario de conductas impulsivas y compulsivas en la enfermedad de Parkinson (*QUIP-RS*, por sus siglas en inglés).

En la actualidad no existen guías estandarizadas para el tratamiento de los TCI en enfermedad de Parkinson debido a una escasez de ensayos aleatorios controlados en esta población, probablemente asociado a su amplia heterogeneidad fenotípica y complejidad.

Siempre se debe de individualizar el manejo según el perfil específico de cada paciente, tomando en cuenta sus comorbilidades, factores de riesgo para presentar efectos secundarios, su funcionalidad global, la calidad de su soporte familiar y sobre todo la severidad de los síntomas motores concomitantes (cuadro 21-2).

De forma general, la primera línea de tratamiento debería ser la disminución o el retiro de los agonistas dopaminérgicos, ya que esta medida ha demostrado en múltiples estudios ser eficaz en la mayoría de los casos en conseguir una remisión parcial o total de los síntomas impulsivos y compulsivos. Sin embargo, muchos pacientes no toleran este cambio por exacerbación de

sus síntomas motores. Además, se ha evidenciado que hasta 20% de los pacientes con TCI desarrollan algún grado de síndrome de abstinencia por agonistas dopaminérgicos al intentar esta medida.

El cambio de un agonista dopaminérgico de acción corta a uno de liberación prolongada podría tener un efecto positivo sobre la disminución de estos síntomas al mantener niveles plasmáticos continuos e inhibir la liberación pulsátil de dopamina (como el cambio de pramipexol estándar por la presentación de liberación prolongada o la sustitución de ropinirol por rotigotina). Así mismo, el cambio de la vía enteral por una parenteral también puede ofrecer beneficios, pues se ha visto menor incidencia de TCI con fármacos transdérmicos (parches de rotigotina, infusión subcutánea de apomorfina) frente a algunos agonistas orales (19 vs. 42% respectivamente). Si el paciente no llegara a tolerar el cambio de un agonista por otro, se debe considerar iniciar manejo con levodopa.

En caso de que no se encuentre beneficio tras la administración de estas medidas se debe considerar añadir un fármaco diferente según el perfil del paciente. A continuación, se presentan algunos puntos importantes a tener en cuenta sobre los diferentes grupos farmacológicos que pueden utilizarse como parte del tratamiento de los TCI en la EP.

Antipsicóticos

Se cree que el bloqueo dopaminérgico específico sobre la vía mesolímbica podría mejorar la sintomatología impulsiva. Hay que considerar siempre que el elevado perfil de bloqueo de receptores D2 de algunos antipsicóticos (olanzapina, risperidona, aripiprazol y antipsicóticos típicos) producen empeoramiento significativo de los síntomas motores. Los antipsicóticos que han sido utilizados con mayor éxito son la quetiapina y la clozapina. El papel de la quetiapina es controvertido, ya que existen reportes de aparición de novo de TCI con su uso. La clozapina se ha utilizado también en EP para el manejo de psicosis, discinesias graves por levodopa y existen reportes de resolución de TCI con su uso sin empeoramiento de síntomas motores.

Antidepresivos

Existen estudios que reportan cierto beneficio sobre el uso de inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina en conductas hipersexuales y de juego patológico, sin embargo, es necesaria más evidencia. Se ha reportado que la mirtazapina disminuye la severidad de TCI y no aumenta el riesgo motor en algunos pacientes.

Antiepilépticos

Estos fármacos han sido ampliamente utilizados para el manejo de conductas impulsivas en pacientes sin EP, por lo cual se ha hipotetizado que su uso en esta población también podría ser de utilidad. Dentro de este grupo el valproato de magnesio ha sido el más estudiado y ha demostrado tener un buen perfil frente a conductas impulsivas y compulsivas (probablemente asociado a sus efectos GABAérgicos) y no se le ha relacionado con empeoramiento de síntomas motores. Se han estudiado los efectos de otros antiepilépticos como el topiramato y la carbamazepina, con resultados variables y se debe individualizar su uso.

Antagonistas opioides

Existen reportes de caso de remisión de TCI con el uso de naltrexona, sin embargo, por el momento no existe evidencia suficiente para estandarizar su uso.

Antiandrogénicos

La ciproterona y el finasteride se han utilizado con éxito en algunos casos de conductas hipersexuales en pacientes masculinos con EP, por lo cual podrían plantearse como una posibilidad si el perfil del paciente lo amerita.

Estimulación cerebral profunda (ECP)

En algunos casos el uso de ECP del núcleo subtalámico para control de los síntomas motores también logra disminuir los síntomas de TCI tras un periodo aproximado de seis meses e incluso la remisión total después de tres años de la intervención. Estos resultados son controvertidos e incluso contradictorios pues

algunos pacientes desarrollan apatía o incluso un TCI previamente inexistente. Probablemente la mejoría de los TCI en pacientes es debida a que esta intervención ayuda a disminuir el requerimiento diario de agonistas dopaminérgicos y no por algún efecto directo.

Terapia cognitivo conductual (TCC)

La TCC se ha asociado a mejoría del puntaje en las CGI-S (*Clinical Global Impressions Scale*) y QUIP-RS, disminuyendo la severidad del trastorno de moderado a leve tras 12 sesiones estructuradas en algunos pacientes. Las principales intervenciones incluyen psicoeducación, al convencer al paciente a no tomar dosis de agonistas dopaminérgicos nocturnas extras o de rescate, sobre todo en el caso de estar bajo manejo con agonistas dopaminérgicos de vida media corta. También sería importante intervenir a la familia, sugiriendo ciertas medidas preventivas como la limitación del acceso a cuentas de banco o a internet.

Cuadro 21-2. Tratamiento de los TCI en enfermedad de Parkinson.

- | |
|--|
| <p>a) Optimizar dosis de agonistas dopaminérgicos, con énfasis en la disminución o retiro de agonistas de vida media corta</p> <p>b) Considerar agregar un IMAO o inhibidor de la COMT para disminuir dosis de rescate o cambiar a un agonista de liberación extendida como la rotigotina</p> <p>c) Considerar sustituir el agonista dopaminérgico por levodopa a la mínima dosis eficaz</p> <p>d) Si el TCI persiste, se debe considerar agregar otro fármaco según el perfil del paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clozapina si el paciente también cursa con un cuadro psicótico - Topiramato en caso de cefaleas - Valproato de magnesio si el paciente también tiene epilepsia <p>e) En pacientes con síntomas motores refractarios y que sean candidatos, considerar ECP</p> <p>f) Otorgar psicoeducación a todos los pacientes, familiares y/o cuidadores primarios con el fin de evitar el abuso de los fármacos y mejorar la introspección.</p> |
|--|

TCI: Trastorno del control de los impulsos; IMAO: Inhibidor de la monoamino oxidasa; COMT: Catecol O-metiltransferasa; ECP: Estimulación cerebral profunda.

Psicosis en la enfermedad de Parkinson

Al igual que los TCI en la EP, los síntomas psicóticos en estos pacientes suelen ser pasados por alto hasta que se vuelven problemáticos. También se ha descrito una relación entre el uso de agonistas dopaminérgicos y el aumento del riesgo de desarrollar psicosis. Se estima que de 20 a 30% de pacientes con EP y uso de agonistas dopaminérgicos presenta psicosis en algún momento de la evolución de la enfermedad, elevándose a 50% en estudios longitudinales a 10 años y hasta 70% a 20 años del diagnóstico y hasta 25% de las hospitalizaciones de pacientes con EP se deben a la presencia de psicosis. Aunque no es lo más común, se pueden encontrar síntomas psicóticos en pacientes recientemente diagnosticados con EP y que aún no inician tratamiento dopaminérgico hasta en 3%. La psicosis dentro de la enfermedad de Parkinson se presenta en forma de un espectro que incluye manifestaciones clínicas variables e incluso se cree que existe como un “continuo” que evoluciona junto con los demás síntomas del paciente.

Podemos dividir de forma práctica los síntomas psicóticos en EP en dos grandes grupos: fenómenos menores y fenómenos mayores. Los fenómenos menores están integrados por ilusiones (de movimiento, macropsias, micropsias, dismorfopsias, cromatopsias, entre otras), alucinaciones de presencia (sentir la presencia de alguien dentro de la misma habitación, detrás del paciente) y alucinaciones de pasaje (figuras o sombras que pasan por la visión periférica del paciente). Se cree que estos fenómenos menores podrían ser pródromos y predecir la progresión de la psicosis. Por su parte, los fenómenos mayores constituyen alucinaciones visuales (las más frecuentes de 40 a 80%), alucinaciones en otras modalidades sensitivas (auditivas 4 a 38%, táctiles 13 a 26%, olfatorias 5 a 10%), ideas delirantes (5 a 10%) y algunos síndromes de identificación errónea (17%).

En el cuadro 21-3 se muestran los criterios diagnósticos de la NIMH para psicosis en EP.

Cuadro 21-3. Criterios diagnósticos para psicosis en enfermedad de Parkinson del NIMH (2007).

- a) Presencia de al menos uno: ilusiones, alucinaciones de presencia, alucinaciones de pasaje, alucinaciones visuales o en otra modalidad sensitiva y/o ideas delirantes
 - b) Diagnóstico de enfermedad de Parkinson según los criterios del *UK Brain Bank*
 - c) Los síntomas psicóticos siguen al diagnóstico de enfermedad de Parkinson
 - d) Exclusión de otros diagnósticos más probables (demencia por cuerpos de Lewy, trastorno psiquiátrico primario, síndrome confusional agudo)
-

NIMH: *National Institute of Mental Health.*

Las alucinaciones en EP presentan ciertas características que nos ayudan a realizar diagnóstico diferencial con trastornos psicóticos primarios. Las alucinaciones visuales son las más prevalentes, suelen ser complejas (ver ratones corriendo por el piso, niños jugando, figuras grotescas), breves, recurrentes, más frecuentes y severas en la noche o en situaciones de poca luz. Las alucinaciones en otras modalidades pueden acompañar a las alucinaciones visuales, pero son más comunes en etapas más tardías de la enfermedad. Las segundas en frecuencia son las alucinaciones auditivas y se diferencian respecto a las presentes en esquizofrenia en que son menos frecuentes, menos amenazantes y no suelen interactuar con el paciente. Las ideas delirantes más encontradas son celotípicas, sobre todo en pacientes más jóvenes. También son frecuentes las ideas delirantes de abandono, somáticas, de daño y/o referencia (robo por parte de cuidadores primarios o creencia de que se les está envenenando con la medicina) además de fenómenos de identificación errónea como el **síndrome de Capgras** (pensar que una persona cercana es en realidad un imitador disfrazado), el **síndrome de Frégoli** (pensar que desconocidos son en realidad personas cercanas) y la **paramnesia reduplicativa** (creer erróneamente que un objeto o un lugar ha sido duplicado).

Todos estos fenómenos pueden presentarse de forma aislada o conjunta y mientras más manifestaciones psicóticas se encuentren dentro de un mismo paciente el riesgo de persistencia se eleva.

Neurobiología

Se cree que la psicosis en la EP constituye parte de un continuo que comparte bases neurobiológicas y forma parte de la evolución de otros trastornos como el deterioro cognitivo y las alteraciones del sueño MOR (figura 21-1), siendo factores importantes que hacen al paciente susceptible a desarrollar una o más de estas alteraciones si son expuestos a otros factores de riesgo como el uso de agonistas dopaminérgicos (cuadro 21-4).

Cuadro 21-4. Factores de riesgo para psicosis en enfermedad de Parkinson.

- a) Tratamiento con agonistas dopaminérgicos
 - b) Tratamiento con levodopa
 - c) Trastornos del sueño MOR
 - d) Deterioro cognitivo (alteraciones en la atención, funciones ejecutivas y habilidades visuoespaciales)
 - e) Alteraciones en la agudeza visual
 - f) Trastornos afectivos primarios
 - g) Sintomatología autonómica prominente
 - h) Fenotipo rígido-acinético
 - i) Estadio Hoehn & Yahr avanzado
 - j) Edad avanzada
-

Los trastornos del sueño REM son un denominador común en las sinucleinopatías (enfermedad de Parkinson, demencia por cuerpos de Lewy y atrofia de sistemas múltiples), identificándose hasta en 30 a 50% de los pacientes antes de la aparición de síntomas motores. Esto es de gran interés ya que se ha visto que el riesgo de por vida para presentar síntomas psicóticos en EP se duplica en aquellos pacientes que también tienen un antecedente de trastornos del sueño MOR. Así mismo, se ha visto que la prevalencia de trastornos psicóticos y trastornos del sueño MOR se asocian a puntajes más bajos en el MMSE y son predictores de evolución a deterioro cognitivo mayor.

El sustrato común se debería a una disfunción colinérgica secundaria a cambios degenerativos por depósito de cuerpos de Lewy, con alteraciones en núcleos pedúnculo-pontinos, sustancia innominada y el núcleo basal de Meynert, además de alteraciones estructurales con atrofia hipocampal, parahipocampal y en giro cin-

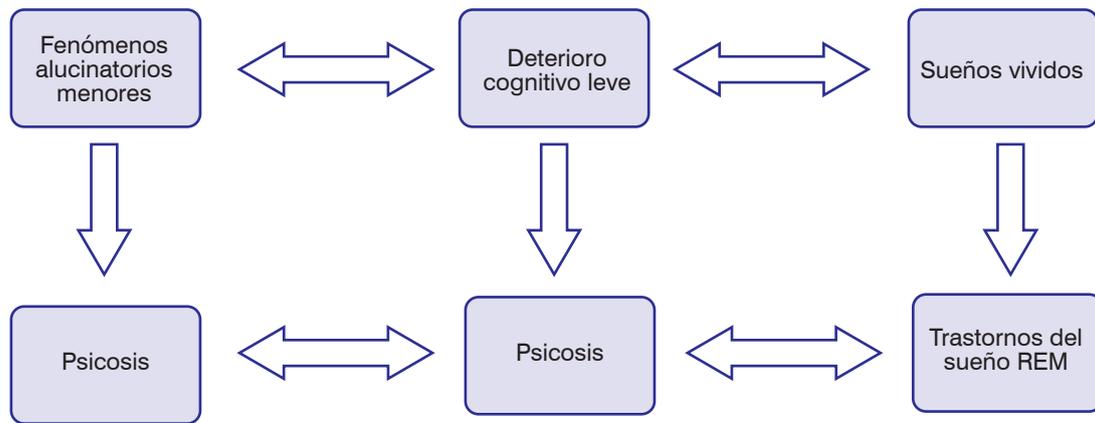


Figura 21-1. Esquema que explica el continuo propuesto para la psicosis, trastornos del sueño MOR y deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson.

gulado posterior. Se han hallado también alteraciones en el metabolismo de la glucosa en corteza prefrontal y disminución de actividad gabaérgica en áreas visuales.

Al igual que en los trastornos psicóticos primarios, se cree que la serotonina también está implicada en la génesis de los síntomas, ya que suelen responder al bloqueo de receptores 5HT_{2A} y se han encontrado concentraciones elevadas de estos receptores en áreas como la corteza temporal inferior (implicada en procesos visuales complejos).

Abordaje

En cada valoración de pacientes con EP se debe buscar propositivamente la presencia de fenómenos psicóticos y en caso de encontrarse de debe plantear la posibilidad de otros diagnósticos alternativos (demencia por cuerpos de Lewy, delirium y trastornos psiquiátricos primarios). Un diagnóstico adecuado y oportuno permite establecer un tratamiento correcto que ayuda a mejorar la calidad de vida del paciente, su funcionalidad, disminuir la mortalidad y la carga de los cuidadores primarios. Un resumen sobre el tratamiento de psicosis en EP se encuentra en el cuadro 21-5.

Al igual que en el manejo de TCI, en psicosis la base es la modificación de los esquemas de fármacos

dopaminérgicos y en segundo lugar el uso de otros grupos de medicamentos acordes al perfil del paciente. Una vez instaurado el manejo farmacológico nos podemos apoyar de escalas para síntomas psicóticos (BPRS, PNSS, SAPS modificada para enfermedad de Parkinson) al evaluar la respuesta y evolución.

Se deben discontinuar fármacos de acción central que no sean estrictamente necesarios o preferir aquellos que tengan menor impacto en función cognitiva (por ejemplo, utilizar melatonina en vez de clonazepam en caso de insomnio y evitar el uso de anticolinérgicos).

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa podrían ser útiles en pacientes con psicosis y demencia en EP, con reportes de disminución en la frecuencia e intensidad de alucinaciones con el uso de donepezilo.

Los antipsicóticos deben utilizarse en caso de no encontrarse mejoría con el ajuste de fármacos dopaminérgicos, si la sintomatología motora no permite realizar alguna modificación en estos o si el cuadro es grave. Al iniciar manejo con antipsicóticos se debe tomar en cuenta su perfil de bloqueo D₂ e individualizar el riesgo de mortalidad cardiovascular asociada a su uso.

Según la *Movement Disorders Society Task Force*, la clozapina cuenta con evidencia suficiente para establecerse como tratamiento para la psicosis en EP, sin embargo, la presencia de efectos secundarios como sedación puede ser una limitante para la adherencia

terapéutica y el riesgo (aunque muy bajo) de presentar agranulocitosis exige un control más estricto, por lo cual es preferible utilizarla en casos de refractariedad. La quetiapina es el más comúnmente utilizado y se ha visto un desempeño similar al de la clozapina, con menos efectos secundarios y mayor apego terapéutico, por lo cual podría considerarse como fármaco de primera línea.

Pimavanserina

La pimavanserina es un antipsicótico atípico, agonista inverso de receptores 5HT_{2A} y en la actualidad es el único fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de psicosis en EP desde el 2016. Se ha utilizado en ensayos a dosis de 34mg/día, demostrando una mejoría estadísticamente significativa *vs* el uso de placebo cuantificada con escala SAPS-PD (mejoría de 37 *vs* 14%) además de que no se identifican cambios significativos en síntomas motores. Los efectos secundarios más frecuentes asociados a este fármaco son somnolencia (10%), edema facial y periférico (7%), reportes aislados de síncope, confusión, caídas, leve prolongación del QTc y empeoramiento de alucinaciones. Aun no hay suficientes estudios para emitir advertencias sobre su uso en insuficiencia hepática o enfermedad renal crónica. Se puede utilizar con otros antipsicóticos, sin embargo, se eleva el riesgo de arritmias.

Cuadro 21-5. Tratamiento de la psicosis en la enfermedad de Parkinson.

1. Optimizar dosis de agonistas dopaminérgicos
2. Considerar sustituir el agonista dopaminérgico por levodopa a la mínima dosis eficaz
3. Si la psicosis persiste y es grave, se debe considerar agregar un antipsicótico:
 - a) Pimavanserina como primera elección
 - b) Quetiapina o clozapina según respuesta clínica
 - c) Evitar antipsicóticos típicos, olanzapina, risperidona y aripiprazol
4. Considerar el uso de un inhibidor de la colinesterasa si el paciente presenta algún grado de deterioro cognitivo
5. Intentar corregir problemas visuales, mejorar iluminación de espacios

Conclusiones

El tratamiento de los TCI y la psicosis en la EP es altamente complejo y requiere de un enfoque integral, multidisciplinario y un seguimiento estrecho para la monitorización de efectos secundarios de medicamentos y/o progresión de la sintomatología. Es un reto terapéutico tanto para psiquiatras, neurólogos y otros profesionales de la salud, que nos invita a desarrollar conjuntamente nuevos avances en investigación e innovación.

Puntos clave

1. Los síntomas no motores asociados a la enfermedad de Parkinson y al uso de algunos fármacos utilizados en su tratamiento pueden llegar a tener un impacto negativo en la calidad de vida y funcionalidad del paciente incluso mayor que aquel de los síntomas motores.
2. Los agonistas dopaminérgicos tienen un papel importante para el desarrollo de trastornos del control de los impulsos y psicosis en enfermedad de Parkinson, sin embargo, su presencia no es necesaria ni suficiente para explicar su aparición.
3. Hasta el momento no existen guías que estandaricen el tratamiento farmacológico para los trastornos del control de los impulsos y la psicosis en la enfermedad de Parkinson, por lo que se debe individualizar el manejo acorde a las características fenotípicas de cada paciente.
4. Se debe tener especial precaución con el uso de fármacos antipsicóticos tanto típicos como atípicos, pues la mayoría de ellos ocasionan exacerbación de los síntomas motores.
5. El reto terapéutico que representan estos padecimientos en nuestra práctica clínica debe tomarse como una invitación para el desarrollo de nuevos conocimientos que nos permitan mejorar el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Armstrong, M. y Okun, M. (2020). Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease. A Review. *JAMA*, 323(6), 548-560. doi:10.1001/jama.2019.22360.
2. Goldman, J. (2016) Neuropsychiatric Issues in Parkinson Disease. *CONTINUUM*. 22 (4), 1086-1103.
3. Premi, E., Pilotto, A., Garibotto, V., et al. (2016). Impulse control disorder in PD: A lateralized monoaminergic frontostriatal disconnection syndrome? *Parkinsonism and Related Disorders*, 30, 62-66. doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.05.028.
4. Voon, V., Napier, T., Frank, M., et al. (2017). Impulse control disorders and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: an update. *Lancet Neurology*, 16, 238-250.
5. Ramirez-Zamora, A., Gee, L., Boyd, J. y Biller, J. (2016). Treatment of impulse control disorders in Parkinson's disease: Practical considerations and future directions. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 16, 389-399. doi.org/10.1586/14737175.2016.1158103.
6. Tessitore, A., De Micco, R., Giordano, A., et al. (2017). Intrinsic Brain Connectivity Predicts Impulse Control Disorders in Patients with Parkinson's disease *Movement Disorders*, 32 (12), 1710-1719. DOI: 10.1002/mds.27139.
7. Cossu, G., Rinaldi, R. y Colosimo, C. (2018). The rise and fall of impulse control behavior disorders. *Parkinsonism and Related Disorders*, 46, 24-29. doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.07.030.
8. Corvol, JC, Artaud, F., Cormier-Dequaire, F., et al. (2018). Longitudinal analysis of impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology*, 91(3), 189-201. doi:10.1212/WNL.0000000000005816.
9. Schneider, R., Iourinets, J. y Richard, I. (2017). Parkinson's disease psychosis: presentation, diagnosis and management. *Neurodegenerative Disease Management*, 7(6), 365-376. doi: 10.2217/nmt-2017-0028.
10. Lenka, A., Hedge, S., Ramakant, K. y Kumar, P. (2016). Interactions of visual hallucinations, rapid eye movement sleep behavior disorder and cognitive impairment in Parkinson's disease: A review. *Parkinsonism and Related Disorders*, 22, 1-8. doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.11.018.
11. Firbank, M., Parikh, J., Murphy, N., et al. (2018). Reduced occipital GABA in Parkinson disease with visual hallucinations. *Neurology*, 91(7), 675-685. doi:10.1212/WNL.0000000000006007.
12. Nishio, Y., Yokoi, K., Hirayama, K., et al. (2018). Defining visual illusions in Parkinson's disease: Kinetopsia and object misidentification illusions. *Parkinsonism and Related Disorders*, 55, 111-116. doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.05.023.
13. Barrett, M., Smolkin, M., Flanigan, J., et al. (2017). Characteristics, correlates, and assessment of psychosis in Parkinson disease without dementia. *Parkinsonism and Related Disorders*, 43, 56-60. doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.07.011.
14. Hermanowicz, S. y Hermanowicz, N. (2016). The safety, tolerability and efficacy of pimavanserin tartrate in the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 16 (6), 625-633. DOI: 10.1586/14737175.2016.1158102
15. Patel, R., Bhela, J., Tahir, M., et al. Pimavanserin in Parkinson's Disease-induced Psychosis: A Literature Review. *Cureus*, 11(7), 52-57. DOI: 10.7759/cureus.5257

Tratamiento farmacológico en los trastornos neurocognitivos mayores

Erika Fernanda López Lizárraga

La demencia también denominada trastorno cognitivo mayor en el DSM-5, es una patología usualmente de naturaleza crónica o progresiva que se caracteriza por presentar un deterioro grave de la memoria, el pensamiento, la comprensión, el lenguaje, la capacidad de aprender, el juicio, la orientación y la cognición. Las deficiencias cognitivas están usualmente acompañadas, y ocasionalmente precedidas, por un deterioro del control emocional, del comportamiento social o de la motivación.¹

Según diferentes estimaciones, entre 2 y 10% de todos los casos de demencia comienzan antes de los 65 años y la prevalencia se duplica con cada intervalo de cinco años después de los 65 años de edad. En la actualidad se estima que a nivel mundial existen 35.6 millones de personas viven con demencia. Esta cifra se habrá casi duplicado para el año 2030 y se triplicará para el 2050, estas proyecciones resultan del crecimiento poblacional y del envejecimiento demográfico.²

La demencia no sólo afecta al individuo, también afecta y cambia la vida de los familiares. Al tratarse de un grupo de trastornos que presentan un curso impredecible y donde además deben de considerarse otras comorbilidades psiquiátricas y médicas, se requiere de la implementación de tratamientos que se encuentren validados, que sean efectivos y accesibles para dicha población. Las estimaciones sobre la proporción de casos de demencia atribuibles a cada uno de estos subtipos deben ser interpretadas con cautela, ya que se trata de diagnósticos clínicos basados en patrones

típicos de inicio y curso de la enfermedad. Partiendo de este precepto la enfermedad de Alzheimer (EA) actualmente es reconocida como la causa más común de demencia y representa entre 60 y 70% de los casos, seguido de la demencia vascular (DV) 20%, demencia con cuerpos de Lewy (DLB) 15%, la demencia frontotemporal (DFT) 3% y otras causas más raras (5%).² El diagnóstico de demencia todavía se basa en gran medida en una evaluación clínica exhaustiva y sistemática que incluye la historia clínica (con antecedentes colaterales de los informantes), examen del estado mental, examen cognitivo y examen físico, incluyendo la valoración neurológica.

En este contexto resulta fundamental la necesidad de conocer los abordajes farmacológicos más actuales que, si bien aún distan de la remisión total de los síntomas de este grupo de trastornos, nos invitan al establecimiento de un diagnóstico temprano, más la instauración de una terapéutica personalizada que retrase el curso natural de esta enfermedad. No obstante que en el tratamiento ideal de las demencias convergen múltiples estrategias e intervenciones, la implementación del manejo farmacológico, deberá realizarse contemplando a la presentación tanto de los síntomas psiquiátricos bases propuestos en las guías diagnósticas, así como de las manifestaciones conductuales adyacentes.

A continuación, se brinda una descripción general de diversas revisiones disponibles sobre el tratamiento farmacológico de la demencia (cuadro 22-1).

Demencia por enfermedad de Alzheimer (EA)

En muchos países, los inhibidores de la acetilcolinesterasa y la memantina están registrados para el tratamiento del deterioro cognitivo en la EA. La base de evidencia para el uso de inhibidores de acetilcolinesterasa abarca varios ensayos clínicos aleatorizados que han establecido claramente su función para el tratamiento de la EA en diferentes etapas de la enfermedad. En una revisión Cochrane de los inhibidores de la acetilcolinesterasa para la EA, Birks incluyó 10 ensayos controlados con placebo doble ciego que tuvieron una duración de seis meses con donepezilo, galantamina y rivastigmina³ los cuales ofrecieron resultados favorables para el tratamiento del deterioro cognitivo en los estadios leves a moderados de la EA y la demencia por EP, donde además se resalta que el donepezilo podría ser la mejor opción.

Respecto a la eficacia de la memantina, un antagonista no competitivo de los receptores de N-metil D-Aspartato (NMDA), en una revisión Cochrane⁴ se demostró que tiene un efecto mínimo, pero beneficioso y clínicamente detectable sobre la función cognitiva y el deterioro funcional medido a los seis meses en pacientes con demencia por EA en estadios moderados a graves. En pacientes con demencia en estadios leves a moderados, el beneficio resultó insignificante sobre la cognición. No se ha comprobado su eficacia en otras presentaciones de demencia. Un poco menos pacientes con EA de moderada a grave que toman memantina desarrollan agitación, pero no hay evidencia de ninguna manera acerca de si tiene un efecto sobre la agitación que ya está presente. Aunque la memantina se encuentra actualmente autorizada para su uso en la demencia moderada a grave en la mayoría de los países, su uso real varía considerablemente.⁵

Demencia vascular (DV)

Actualmente no existen medicamentos específicos para el manejo de la DV. Sin embargo, los análisis individuales han permitido identificar subgrupos de pacientes con DV que podrían beneficiarse de estos medicamentos. Los inhibidores de la colinesterasa en particular la eficacia

de la galantamina se ha probado en dos estudios; uno de ellos encontró evidencia de ciertos efectos benéficos, mientras que el otro estudio no encontró una ventaja clara sobre el placebo⁶, sin embargo, estos estudios no siempre son discernibles en las medidas de resultado globales. Para la rivastigmina, no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados adecuados.⁷ Un metaanálisis de estos fármacos concluyó que solo había pequeños beneficios en la cognición de importancia clínica incierta en pacientes con DV de leve a moderada.⁸ Por ende y ante estos resultados, no se recomiendan los inhibidores de la colinesterasa como un tratamiento eficaz para la DV.

En cuanto a la memantina también se han investigado sistemáticamente por su eficacia en la DV. Uno de los metaanálisis de este fármaco concluyó que solo había pequeños beneficios en la cognición de importancia clínica incierta en pacientes con DV de leve a moderada⁸, en particular se ha demostrado su eficacia en algunos casos asociados a isquemia. Dada la existencia de déficit colinérgico en el cerebro de personas con DV es previsible que puedan verse beneficiadas, en algunos aspectos, con el uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa.⁹

Demencia por cuerpos de Lewy (DCL)

Aunque los inhibidores de la colinesterasa se consideran como el tratamiento de elección para la DCL, especialmente para los síntomas psicóticos (como fármacos antipsicóticos puede producir efectos secundarios graves y graves). La evidencia científica que respalda esta práctica es sorprendentemente limitada. Existen varios estudios de etiqueta abierta pero solo un único ECA de un inhibidor de la colinesterasa, rivastigmina, ha sido realizado en DLB, informando que el fármaco es eficaz para las características no cognitivas (especialmente psicosis) y bien tolerado.¹⁰

El manejo farmacológico de la DCL sigue siendo uno de los problemas que representan un desafío en cuanto al manejo terapéutico para los psiquiatras, neurólogos, geriatras y médicos de atención primaria. Esto debido a la combinación de características cognitivas, neuropsiquiátricas, autonómicas y motoras presentes en la DCL, en

comparación con la EA, tiene muchas más probabilidades de conducir a un mayor deterioro funcional y una peor calidad de vida. Se debe ser particularmente cauteloso en el momento de instaurar un manejo farmacológico considerando buscar un equilibrio entre las diferentes manifestaciones clínicas entre individuos y a medida que progresa la enfermedad. Hemos de considerar que la instauración de un tratamiento para un aspecto de la enfermedad pudiera exacerbar otros síntomas. En particular, el tratamiento de las características neuropsiquiátricas puede exacerbar parkinsonismo, mientras que la levodopa y otros medicamentos antiparkinsonianos pudieran exacerbar la psicosis.¹¹

Se tiene evidencia obtenida mediante diversos ensayos clínicos aleatorizados respecto al uso de la rivastigmina (McKeith et al., 2000) (Emre et al., 2004), demostraron beneficios significativos en cuanto a la cognición; conjuntamente se evidenció mejoría clínica sobre los síntomas neuropsiquiátricos incluyendo alucinaciones, apatía, ansiedad y trastornos del sueño.¹¹ Si bien la memantina ha demostrado beneficio significativo en la impresión clínica global, (Aarsland et al., 2009; Emre et al., 2010) ofrecieron resultados inconsistentes respecto al beneficio clínico sobre los síntomas cognitivos. La memantina fue bien tolerada en ambos estudios, sin embargo, estos resultados no muestran un patrón consistente de respuesta al tratamiento que destaque en esta población. Después de un largo período sin ningún estudio farmacológico novedoso en pacientes con DCL, parece haber un resurgimiento del interés en probar compuestos sintomáticos basados en neurotransmisores que ofrezcan nuevas alternativas al tratamiento de la DCL.¹²⁻¹⁵

Demencia frontotemporal o degeneración lobar frontotemporal

Actualmente denominada como DLFT, no cuenta con un tratamiento farmacológico específico.^{12,13,14} Para las manifestaciones cognitivas y conductuales como las compulsiones, comportamientos estereotipados, la desinhibición conductual, la impulsividad, la hiperoralidad, el comportamiento socialmente inapropiado y la labilidad emocional¹⁵, se han propuesto recomendaciones

que faciliten el manejo de los síntomas conductuales manifiestos en este cuadro. Considerando los ensayos controlados existentes, en la mayoría de estos, coincide que siempre será importante considerar la instauración de un manejo individualizado acorde a las manifestaciones presentes en el paciente con DLFT. Ejemplo de estos manejos individualizados son el empleo de la rivastigmina para el manejo de la apatía, ansiedad, alucinaciones, ideas delirantes e irritabilidad.¹⁶

La galantamina reduce la aparición de características neuropsiquiátricas en estadios de progresión leve a moderada.¹⁷ Así mismo los inhibidores de la acetilcolinesterasa se utilizan cada vez más y es posible que también puedan usarse en combinación con otros agentes. El pilar del tratamiento farmacológico del grupo de síntomas de agitación, delirios, alucinaciones e irritabilidad ha sido con agentes neurolépticos como el haloperidol¹⁸ y más recientemente con antipsicóticos atípicos. Tanto las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas pueden resultar efectivas y deben aplicarse orientadas a síntomas específicos y de mayor gravedad. Los beneficios, así como los posibles efectos adversos, deberán ser evaluados a corto, mediano y largo plazo o acorde a la evolución clínica del paciente. Los médicos que tratan a pacientes con demencia deben ser conscientes de la importancia de tratar los síntomas conductuales y psiquiátricos y los posibles beneficios para el paciente y el cuidador.¹⁵

Demencia por enfermedad de Parkinson

La demencia suele aparecer en la enfermedad de Parkinson avanzada. Es una fase de la enfermedad donde coinciden múltiples manifestaciones motoras y no motoras, polimedicación, complicaciones y comorbilidades. Estas circunstancias obligan a ser cautelosos en la introducción de nuevos fármacos y a su monitorización (respetar las contraindicaciones, valorar el beneficio, detectar efectos adversos e interacciones).

Igual que en la DCL, en la demencia por la enfermedad de Parkinson se ha objetivado un déficit de acetilcolina, por ello se han ensayado fármacos anticolinesterásicos, con buena respuesta en la función

Cuadro 22-1. Esquemas farmacológicos utilizados en las presentaciones más comunes de trastornos neurocognitivos mayores.

Demencia por enfermedad de Alzheimer	Demencia vascular	Demencia por cuerpos de Lewy	Demencia frontotemporal	Demencia por enfermedad de Parkinson
Donepezilo +++	Donepezilo	Donepezilo	Instauración de un manejo individualizado acorde a las manifestaciones clínicas. Rivastigmina + Galantamina + Donepezilo Memantina	Donepezilo +
Rivastigmina ++	+ Rivastigmina Galantamina	+ Rivastigmina +++		Rivastigmina Galantamina Memantina Antipsicóticos
Galantamina ++	+ Memantina	+ Galantamina		++
Memantina +	+ Memantina	+ Memantina		Antidepresivos (ISRS) ++

+: significancia clínica

cognitiva y en el control de síntomas psiquiátricos y conductuales¹⁹, sin embargo, hace falta mayor experiencia y evidencia para poder aconsejar su utilización de manera sistemática. Otros fármacos que pueden ser útiles en el tratamiento sintomático de la demencia por enfermedad de Parkinson son los antipsicóticos atípicos, los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y evidentemente los fármacos antiparkinsonianos, si bien estos se recomiendan a dosis bajas en la medida de lo posible, no se recomiendan los agonistas dopaminérgicos.²⁰

Respecto al uso de donepezilo se han ofrecido resultados de un estudio aleatorizado doble ciego, controlado con placebo y donepezilo donde se evidenciaba una mejoría significativa en la *Dementia Rating Scale* en el grupo donepezilo y una tendencia (no significativa) a la mejoría en la velocidad de procesamiento y atención. No se evidenciaron diferencias significativas en la valoración psiquiátrica, función motora y actividades de la vida diaria.²¹ En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas de rivastigmina, donde 487 pacientes con demencia asociada con la enfermedad de Parkinson se sometieron a una evaluación de atención en el sistema de evaluación cognitiva computarizado *Cognitive Drug Research* antes de la dosificación, 16 y 24 semanas después. Se observaron beneficios significativos de

la rivastigmina sobre el placebo en todos los aspectos de la atención evaluados: atención sostenida, atención enfocada, consistencia de respuesta y velocidad de procesamiento central.²² Respecto al uso de la memantina en la demencia por enfermedad de Parkinson, se describe su utilidad sobre los síntomas propios de la entidad, con una mejora clínica significativa en el temblor y en la sintomatología neurológica asociada a este cuadro. A pesar de que el modo de acción no se ha determinado adecuadamente, la memantina promete éxito, especialmente en las formas iniciales y más leves del síndrome de Parkinson, ya sea como monoterapia o como adyuvante.²²⁻²⁷

Conclusión

Es un hecho que los principios terapéuticos son similares y limitados en las distintas presentaciones del trastorno neurocognitivo mayor, esto obliga al profesional sanitario a implementar un manejo acorde a las características clínicas de cada paciente: la construcción de un esquema de tratamiento en función de la etiología subyacente. Al ofrecer una terapéutica personalizada (medicina de precisión) y acorde a las recomendaciones que existen actualmente, hay mayor probabilidad de obtener resultados positivos en la calidad de vida del paciente con demencia, así como la de sus cuidadores.

Referencias bibliográficas

1. Sadock, B. J. (2015). Kaplan & Sadock. *Sinopsis de Psiquiatría*. 11th. USA. Wolters Kluwer.
2. World Health Organization. (2012). Dementia: a public health priority. *World Health Organization*.
3. Birks, J. S. (2006). Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane database of systematic reviews* (1).
4. McShane, R., Areosa Sastre, A., & Minakaran, N. (2006). Memantine for dementia *The Cochrane database of systematic reviews* CD003154 doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003154.pub5>.
5. Small, G. W., Kaufer, D., Mendiondo, M. S., Quarg, P., & Spiegel, R. (2005). Cognitive performance in Alzheimer's disease patients receiving rivastigmine for up to 5 years. *International journal of clinical practice* 59(4), 473-477.
6. Seltzer, B. (2006). Cholinesterase inhibitors in the clinical management of Alzheimer's disease: importance of early and persistent treatment. *Journal of international medical research* 34(4), 339-347.
7. Kavirajan, H., & Schneider, L. S. (2007). Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Neurology* 6(9), 782-792.
8. Quintana, C., Etxeandia, I., Rico, R., Armendariz, I., & Fernández, I. (2010). Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención al parto normal: Guía dirigida a mujeres embarazadas, a los futuros padres, así como a sus acompañantes y familiares. *Vitoria: OSTEBA*.
9. Demey, I., & Allegri, R. (2008). Demencia en la Enfermedad de Parkinson y Demencia por Cuerpos de Lewy. *Revista Neurológica Argentina* 33(1), 3-21.
10. O'Brien, JT, Holmes, C., Jones, M., Jones, R., Livingston, G., McKeith y Burns, A. (2017). Práctica clínica con fármacos contra la demencia: una (tercera) declaración de consenso revisada de la Asociación Británica de Psicofarmacología. *Revista de psicofarmacología*, 31 (2), 147-168.
11. Waldemar, G., Dubois, B., Emre, M., Georges, J., McKeith, I. G., Rossor, M., ... & Winblad, B. (2007). Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *European Journal of Neurology*, 14(1), e1-e26.
12. Molinuevo, J. L. (Ed.). (2009). Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones 2009. *Prous Science*.
13. Van De Glind, E. M., Van Enst, W. A., Van Munster, B. C., Rikkert, M. G. O., Scheltens, P., Scholten, R. J., & Hooft, L. (2013). Pharmacological treatment of dementia: a scoping review of systematic reviews. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 36(3-4), 211-228.
14. McKeith, I. G., Grace, J. B., Walker, Z., Byrne, E. J., Wilkinson, D., Stevens, T., & Perry, E. K. (2000). Rivastigmine in the treatment of dementia with Lewy bodies: preliminary findings from an open trial. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 15(5), 387-392.
15. Loy, C., & Schneider, L. (2006). Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (1).
16. Lonergan, E., Luxenberg, J., Colford, J. M., & Birks, J. (2002). Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2).
17. Molinuevo JL (2003). Demencia en la enfermedad de Parkinson y eficacia de la rivastigmina. *Demencia hoy*; 3 (1):4-6.
18. Almiñana, I. F. (2004). Tratamiento farmacológico de la demencia. *Revista multidisciplinar de gerontología*, 14(1), 34-48.
19. Hutchinson, M., & Fazzini, E. (1996). Cholinesterase inhibition in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 61(3), 324.
20. Wesnes, K. A., McKeith, I., Edgar, C., Emre, M., & Lane, R. (2005). Benefits of rivastigmine on attention in dementia associated with Parkinson disease. *Neurology* 65(10), 1654-1656.
21. Schneider, E., Fischer, P. A., Clemens, R., Balzereit, F., Fünfgeld, E. W., & Haase, H. J. (1984). Effects of oral memantine administration on Parkinson symptoms. Results of a placebo-controlled multicenter

- study. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946), 109(25), 987-990.
22. Feldman, H. H., Ferris, S., Winblad, B., Sfikas, N., Mancione, L., He, Y., ... & Lane, R. (2007). Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEx study. *The Lancet Neurology* 6(6), 501-512.
 23. Lockhart, I. A., Mitchell, S. A., & Kelly, S. (2009). Safety and tolerability of donepezil, rivastigmine and galantamine for patients with Alzheimer's disease: systematic review of the 'real-world' evidence. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 28(5), 478-492.
 24. Kavirajan, H., & Schneider, L. S. (2007). Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Neurology* 6(9), 782-792.
 25. Singh, B., & O'Brien, J. T. (2009). When should drug treatment be started for people with dementia? *Maturitas*, 62(3), 230-234
 26. McShane, R., Areosa Sastre, A., & Minakaran, N. (2006). Memantine for dementia [update of Cochrane Database Syst Rev.2005;(3): CD003154]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD003154. O'Brien, J. T., &
 27. Burns, A. (2011). Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 25(8), 997-1019.

Pandemias y psiquiatría

Juan Carlos Mares Ramos

Introducción

Las pandemias son fenómenos complejos de consecuencias catastróficas que han azotado a la humanidad desde la antigüedad. Desafortunadamente el impacto de las pandemias en la salud mental de la población general ha sido poco estudiado ya que la última gran pandemia se suscitó hace ya más de 100 años y el desarrollo de la psiquiatría contemporánea era insuficiente para estudiar a fondo un fenómeno de tal magnitud. De forma paralela, conforme mejoran las condiciones generales de la población a nivel mundial, la mortalidad y morbilidad secundario a causas infecciosas ha disminuido, especialmente en países desarrollados, por lo que el interés, los recursos y la investigación sobre los procesos infecciosos ha disminuido considerablemente en las últimas décadas.

Las pandemias del VIH en el siglo XX, el brote de Zika y la fiebre hemorrágica del Ébola, así como la más reciente crisis sanitaria internacional ocasionada por el virus SARS-COV-2, han renovado el interés en estos fenómenos infames y se tienen cada vez más evidencias de el impacto que ocasionan dentro la salud física y mental de la población.

El objetivo de este capítulo es examinar los distintos elementos que conforman los efectos que tienen los brotes pandémicos desde el andamiaje de la salud mental en sus múltiples aristas con el fin de presentar una perspectiva perentoria de abordaje.

Historia de las pandemias

Las sociedades humanas languidecen ante el azote de las plagas desde sus comienzos, estas han sido el eterno acompañante del ser humano y su gran enemigo, gestándose en los asentamientos humanos gracias al incesante flujo de actividades humanas, comercio y desarrollo cultural lo que hace a las ciudades y pueblos humanos un excelente caldo de cultivo para su génesis. Las plagas son en apariencia un vector misantrópico exigiendo al ser humano una adaptación rápida y efectiva a los distintos escenarios que los agentes infecciosos confrontan. En efecto, las pandemias son una fuerza inefable de cambio a nivel social y cultural, moldea civilizaciones, establece el curso de imperios completos, diezma poblaciones y paradójicamente abre paso a innovaciones e ideologías nuevas. La posibilidad de una muerte próxima en días o semanas tras la aflicción de una enfermedad era siempre una constante en la vida cotidiana del ser humano por lo que las enfermedades infecciosas siempre han sido una influencia constante en la cosmología humana lo que ha llevado que sean analizados bajo la luz de la espiritualidad, la religión y la cultura.

Tal vez las menciones más antiguas de las pandemias eran las plagas referidas en las escrituras de las religiones abrahámicas (judáismo, cristianismo e islam). A través del libro del *Éxodo*, se mencionan diez plagas que azotaron a los egipcios. Si bien, muchas de estas

plagas hacen referencia a las fuerzas de los elementos y la naturaleza, hay al menos componentes infecciosos en estas plagas. Desde piojos, enfermedad en el ganado, así como forunculosis, se relata una variedad de enfermedades infecciosas, zoonosis y parasitosis. En el contexto bíblico, las plagas son fenómenos que marcan el inicio o el final de la sociedad humana, esta percepción de las pandemias pese a ser antigua contribuye hoy en día en predecir la visión y el sentimiento público que se tiene hacia ellas impactando enormemente la psique del ser humano. La aparición de una pandemia así provoca un sentimiento de “castigo divino” que anuncia el fin de los tiempos como se conocen.

Epidemias y pandemias a lo largo de la historia de la humanidad: un breve recorrido

La plaga de Atenas (430 a.C.), una de las primeras presentaciones epidémicas del virus del Ébola, afligió Atenas y Esparta, se sabe que su origen probablemente fue en Etiopía y llegó a afectar Egipto y a civilizaciones del Mediterráneo oriental. Su primer brote fue en el segundo año de la guerra del Peloponeso. La muerte de la milicia ateniense tal vez fue uno de los costos más altos de esta plaga aunado a la muerte de Pericles, uno de los líderes griegos más importantes y más amado por el pueblo. Los síntomas descritos en textos griegos eran de cefaleas, conjuntivitis y rash junto con fiebres que progresaban a tos productiva, sanguinolenta, vómito con sangre, así como ataques de náusea intensa. Los infectados solían morir a los siete días. Algunos historiadores consideran que Atenas nunca pudo recuperarse de esta hecatombe y tal vez abrió paso al éxito de los macedonios y los romanos para su florecimiento y esparcimiento cultural.

La peste Antonina (165 a 180 d.C.) o también conocida como la “plaga de Galeno” pues fue el médico Galeno quien registró el curso de esta epidemia. Esta plaga azotó al Imperio Romano, Grecia, Italia y Egipto con un posible origen en Mesopotamia. El posible agente infeccioso fue el virus de la viruela. La extensión epidémica de esta enfermedad fue mayor que la plaga de Atenas, probablemente por las redes de

comercio tan extensas del Imperio Romano. Esta plaga llegó a diezmar un tercio de la población del Imperio, incluso provocó la muerte del emperador Marco Aurelio. La sintomatología variaba entre fiebre, diarrea e inflamación de la faringe con erupciones en la piel a veces secas y purulentas que aparecían en el noveno día de la enfermedad que conducían a intensas fiebres llevando a la muerte del huésped. Los supervivientes eran estigmatizados por las marcas y cicatrices de las erupciones. El impacto económico, político, militar e incluso religioso de la *peste Antonina* creó el andamiaje para la caída del Imperio Romano, renovando la espiritualidad y religiosidad romana y abriendo paso al esparcimiento del cristianismo.

La plaga de Justiniano (541 a 549 d.C.) mermó lo que quedaba del Imperio Romano y Bizantino junto con Egipto, Europa Occidental, África y Asia menor con un posible origen en Etiopía. El agente infeccioso era *Yersenia pestis*. Es considerada una de las verdaderas pandemias que sufrió la humanidad, su nombre viene del emperador Justiniano quien sufrió los estragos de esta enfermedad durante su reinado. Esta pandemia tal vez fue la primera iteración de la infame peste bubónica que azotó a Europa en un segundo brote durante el Medioevo. Los primeros síntomas usualmente eran fiebres severas y fatiga que progresaba a bubones en el área de la ingle y la axila con alucinaciones y delirios que llevaban a un estado letárgico. Las grandes redes de comercio de las cuales gozaba el Imperio Romano ayudaron a la gran expansión que tuvo la peste. El debilitamiento de Constantinopla y la posterior caída del Sacro Imperio romano fueron consecuencias inevitables de esta plaga dando paso al inicio de la Edad Media.

La peste bubónica (1330 a 1400 d.C.) tal vez la plaga más famosa en Europa también conocida como *muerte negra*. Una de las pandemias más catastróficas de la humanidad que se teoriza inicio en los años 1330 d.C., probablemente en Asia o África. Su vector era la pulga de las ratas negras o ratas de barco que infestada de la bacteria *Yersinia pestis* mordía a los seres humanos infectándolos. Se esparció a través de la ruta de la seda, llegando a provocar la muerte de hasta 50% de la población europea, no obstante, igualmente azotó a Asia y África del norte llegando hasta las costas del Atlántico.

Entre 75 millones a 200 millones de personas murieron por este agente infeccioso. En Inglaterra se estima que 4 de cada 10 personas murieron. En Florencia murieron 50,000 personas de las 100,000 personas que vivían ahí previo a la peste. Las autoridades eclesiásticas y los gobernantes estaban desamparados y no encontraron formas efectivas de combatir esta plaga. Rezos masivos eran orquestados en un afán de purgar la peste de sus cuerpos. La interpretación de la Europa católica fue la de un castigo divino, lo que llevó a la persecución de minorías, llegando a exterminar comunidades enteras en un afán religioso de purificación.

Los estados letárgicos deliriosos eran característicos de las etapas terminales donde el enfermo en un estado psicótico se rehusaba a tomar alimentos, atacaba a sus cuidadores y moría a los pocos días. La peste impactó tanto a ricos como a pobres. Económicamente la estructura social se modificó y provocó la aparición de la clase media. La pérdida de capital humano llevó a la innovación del cultivo con el fin de aumentar la producción. De forma paralela, la medicina presenta cambios al formalizarse la profesión, con la aparición del “doctor de las plagas” y un aumento subsecuente en el interés del estado por la medicina, así como a la aplicación de medidas de saneamiento como las cuarentenas impuestas a los infectados, a los viajeros y los forasteros. No obstante, y pese a su impacto, fue América quien sufrió una de las peores plagas en la historia de la humanidad.

Las plagas en el Nuevo Mundo. En marzo de 1520 una pequeña flotilla abandonó la isla de Cuba encaminándose a las costas de México. Los barcos traían al menos 900 soldados españoles junto con esclavos africanos. Francisco de Eguía, uno de los esclavos portaba un arma biológica en su cuerpo: el virus de la viruela. A su llegada presentó las primeras lesiones por lo que fue llevado con una familia en el pueblo de Cempoallan, donde ahí infectó a sus cuidadores, vecinos y lugareños. En 10 días Cempoallan estaba totalmente afectada. Los mayas en la península de Yucatán creían que los tres dioses malignos, Ekepetz, Uznannkak y Sojakak, iban volando noche tras noche infectando a los pobladores. En septiembre de ese mismo año, la viruela había llegado al valle de México. En meses, el

emperador azteca Cuitláhuac había perecido. Aunado a la viruela, la gripe y el sarampión azotaban de forma letal a la población de la Nueva España. Algunos historiadores estiman que, de la población de 22 millones de habitantes, previo a la llegada de los españoles, para el año 1580 quedaban menos de 2 millones.

Un caso similar se registró en Hawái. El capitán británico James Cook en el año 1778 llega a las islas hawaianas con una población aproximada de 500 mil personas. El capitán Cook y sus hombres introdujeron la tuberculosis, la sífilis y la gripe a la población hawaiana. Para 1853 se estima que la población de Hawái se había reducido a solo 70 mil habitantes.

La gripe española. En 1918 soldados en las trincheras francesas empezaron a morir de forma inexplicable por una gripe de origen desconocido. Caracterizada por un inicio súbito con fiebre arriba de 39 grados, tos, fatiga y disnea que progresa a insuficiencia respiratoria aguda y que llevaba a la muerte entre 24 a 48 horas. El agente etiológico probablemente fue el virus H1N1. El origen a la fecha no se conoce bien, ya que el frente de batalla era el punto final de una de las redes de suministro más eficientes del mundo. Municiones, alimento, armas, equipo médico y capital humano llegaba en centenares todos los días desde Estados Unidos, América del Sur, India, África y Australia. En menos de nueve meses, al menos medio billón de personas (un tercio de la población mundial) había perecido por la gripe española. Conocida así por la gran cobertura que los medios españoles le habían dado en comparación con los demás países que más bien trataron de censurar esta catástrofe. Los movimientos migratorios masivos tras las acciones bélicas de los países europeos, permitieron la propagación viral, aunado a las malas condiciones higiénicas, económicas y de salubridad durante la guerra de trincheras. Se ha considerado que esta pandemia definió el curso de la Gran Guerra pues diezmo el ejército germano y austrohúngaro. Tras la Gran Guerra y la gripe española prosiguió la Gran Depresión, una crisis financiera mundial que perduró hasta 1930, una de las tantas consecuencias de la pérdida masiva de vidas en estas épocas. Pese a los avances médicos y científicos, los esfuerzos por contener y disminuir el impacto de esta pandemia fueron inútiles. Variables como la censura

de los países afectados en cuanto la información de esta enfermedad y las malas medidas de saneamiento ocasionadas por la guerra fueron fundamentales en la alta mortalidad que era mayor en población joven y previamente sana, un factor de mayor impacto social, psicológico y económico. Se cree que la alta mortalidad de la población joven era por la tormenta de citocinas, una reacción inmunológica aguda que conlleva a una disfunción respiratoria rápida. El pico más alto de propagación y mortalidad fue durante los primeros nueve meses de su inicio, no obstante, se estima que sus consecuencias económicas, sociales, culturales, de salud pública y mental aún se recientes.

Las epidemias y pandemias del siglo XXI. Gracias a los avances científicos y el avance de la medicina, las plagas que perjudicaban a poblaciones enteras son ya tema de antaño. Tan sólo en 1979, la OMS había declarado a la viruela erradicada, una de las grandes victorias de la medicina frente a las epidemias. No obstante, y pese a los avances, cada cierto tiempo nos alarmamos por un nuevo brote y una potencial plaga, como la pandemia del VIH en 1980, el virus SARS-COV en el 2002, la gripe aviar en el 2005, la gripe porcina en México en el 2009, el **Ébola** en el 2014 o la pandemia más reciente, la del COVID-19 en el año 2019.

La pandemia de SARS-COV-2 (síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2). Múltiples teorías han surgido en cuanto el origen de este virus, se especula que el paciente cero fue en China en noviembre del 2019, no obstante, para diciembre de ese mismo año se empezaron a registrar los brotes iniciales de neumonía atípica, registrándose más de 27 brotes. Tras un mes de incertidumbre y contagios, las autoridades chinas dieron el reporte alarmante de un primer brote neumónico por un virus desconocido. Para mediados de enero 2020, casos de neumonía atípica por SARS-COV-2 se habían detectado a través de múltiples provincias en China. Para marzo del 2020, Europa y América se habían vuelto el centro de la pandemia. Los primeros casos de infección por COVID-19 en México se reportaron a finales de febrero del 2020. A la fecha de elaboración de este capítulo en México ha habido 901 mil 268 casos confirmados con 90 mil defunciones por SARS-COV-2 y se estima un próximo rebrote para finales de este año 2020. Aún sin

una fecha para una posible vacuna y sin un tratamiento definitivo en el horizonte para combatir este virus, las sociedades humanas han movilizado inmensos recursos a nivel mundial de una forma sin precedentes con el fin de acelerar la creación de una vacuna.

El cuadro clínico consiste en síntomas similares a un cuadro gripal (tos, fiebre, mialgias y artralgias) en una variedad de presentaciones. Las formas más graves progresan a neumonía atípica con insuficiencia respiratoria rápida que lleva a la muerte si no se administran medidas de soporte vital. Igualmente se conocen presentaciones donde hay cuadros tipo influenza junto con cuadros meramente catarrales con tos, fiebre y malestar general y de forma paradójica, hay cuadros totalmente asintomáticos con transmisión viral activa.

La salud y los trastornos mentales durante la pandemia COVID-19

La pandemia del COVID-19 surge en una era donde los medios de comunicación y las redes sociales han mantenido comunicado al mundo día con día respecto al curso de esta pandemia, disminuyendo la incertidumbre, aumentando la información y difundiendo todas las medidas de diagnóstico, tratamiento, prevención y educación con respecto al COVID-19. Por su impacto en prácticamente todas las esferas de la sociedad humana se consideró perentorio dedicar una porción de este capítulo exclusivamente a la pandemia de COVID-19.

En efecto, esta pandemia sigue su curso a nivel mundial a la par de la elaboración de este capítulo, seguimos viviéndola, seguimos sufriendola día con día y seguimos aprendiendo de ella todos los seres humanos que hemos resentido su impacto. Es, por tanto, que el resto de este trabajo se enfocará a los estudios mas actuales de los efectos que esta pandemia ha tenido en la salud mental, igualmente es menester añadir que, si bien la información presentada es tal vez las más vigente a la fecha de elaboración de este capítulo, las cifras presentadas y los estudios expuestos aparecen y se actualizan con una rapidez nunca antes vista.

Los trabajadores de la salud mental nos enfrentamos a un gran desafío sanitario. Observamos de primera mano cómo los trastornos mentales han repuntado

durante esta cuarentena autoimpuesta y como la incertidumbre y la ansiedad van al alza. El curso errático de esta pandemia ha fomentado la aparición de trastornos mentales en personas previamente sanas, mientras que los pacientes que ya sufrían uno han presentado relapsos durante esta pandemia. Es así como el exceso de información, la sobre cobertura del COVID-19 y la falta de un tratamiento efectivo a la fecha ha provocado un aumento en la ansiedad y la preocupación por el COVID-19, manteniendo al mundo sobreinformado, pavimentando el camino a la difusión de noticias falsas e información incorrecta y ha creado una paranoia constante promoviendo un estado de alerta cotidiano.

Evidentemente, esta pandemia se presenta en un contexto científico y tecnológico que nos permite estudiar en tiempo real los efectos en el marco de la salud mental lo que en pandemias previas no habíamos podido hacer por las limitaciones de cada época. Se debe hacer énfasis que mucha de esta información se basa en los efectos inmediatos de la pandemia por lo que más estudios se requerirán a futuro para determinar sus consecuencias e impacto a largo plazo.

La enfermedad mental severa durante la pandemia COVID-19

La pandemia del COVID-19 se presenta hoy en día como un estresor sin precedentes para la población general. Sin una vacuna o un tratamiento efectivo para la infección por COVID-19, la prevención primaria y secundaria son los estándares de oro para el control de esta pandemia. En efecto, son las poblaciones vulnerables las cuales resentirán de forma más severa los estragos. Los individuos con enfermedades mentales severas son un grupo especialmente susceptible al daño: los problemas para conseguir empleos, el poco soporte familiar, social y la inestabilidad económica son solo unos de los cuantos retos que estos pacientes deberán confrontar y resolver en estos meses de aislamiento. De la misma forma, la pandemia ejercerá una presión mayor a las instituciones de salud mental y los hospitales psiquiátricos. No sólo por el hecho de que estas instituciones tienen un limitado potencial para tratar patología médica complicada

junto con una capacidad escasa de hacer un *screening* adecuado para la infección por COVID-19 sino que el aumento de ingresos psiquiátricos incrementará el riesgo de hacinamiento lo que hará más probable la aparición de brotes infecciosos de COVID-19 dentro de estas instituciones.

En un estudio por Zhou et al. (2020) se reportan los retos que los pacientes con enfermedades mentales graves deben enfrentar en esta pandemia. Al menos 25% de los pacientes con distintos trastornos mentales (depresión, ansiedad, psicosis e insomnio) no pudieron recibir un diagnóstico o tratamiento adecuados ya sea por inaccesibilidad de los servicios o saturación de estos mismos secundarios al COVID-19, igualmente refiere que 18% de los pacientes no pudieron obtener sus medicamentos a tiempo y 17% los suspendieron. Zhou nos comenta de forma alarmante que al menos 20% de todos los pacientes con enfermedades mentales graves reportan un empeoramiento de su salud mental y calidad de vida a la par del surgimiento del COVID-19. Lo que se está evidenciando conforme la pandemia sigue su curso es que las barreras para acceso a servicios médicos aumentan de forma alarmante con un deterioro de la salud mental subsecuente y un mayor requerimiento de medicamentos, hospitalización y terapéuticas efectivas.

La enfermedad mental grave como factor de riesgo de contagio o de complicaciones por la infección por COVID-19 aún sigue siendo un tema que requiere más estudios. Los pacientes con enfermedades como esquizofrenia, trastorno bipolar o trastornos neurocognitivos mayores cuentan con un riesgo elevado de contagio ya sea por los errores de conducta, la impulsividad o la pérdida del juicio. Du et al. (2020) reporta que los pacientes con trastornos depresivos pueden tener un descuido de las medidas de protección y de distanciamiento social con un riesgo elevado de contagio.

Depresión y ansiedad durante la pandemia

La pérdida de trabajo, de familiares y de un modo de vida ha sido una constante durante esta pandemia y la desmoralización, el abatimiento o la depresión son solo las primeras manifestaciones del efecto devastador de la

pandemia. De la misma manera, la rotura de círculos de apoyo, el aislamiento y la pérdida de acceso a medios que pudieran ayudar a lidiar con el estrés han colocado a la población general en un estado de vulnerabilidad nunca visto. Los estudios preliminares reflejan desafortunadamente el impacto de este fenómeno en la salud mental.

Huang et al. (2020) encuentran que para los primeros tres meses de la pandemia en Hong Kong ya se reportaba un incremento de 40% en la prevalencia de la depresión enfatizando que **aquellos con una preocupación excesiva de contagiarse contaban con el doble de riesgo de presentar trastornos depresivos o trastornos de ansiedad**. De forma peculiar aquellos que no podían realizar su trabajo en casa presentaban un riesgo aumentado de presentar trastornos afectivos probablemente por la ansiedad de exponerse en la vía pública o el trabajo. El equipo de Cao et al. (2020) encuentra que el tener familiares con infección por COVID-19 así como el temor excesivo de que se contagien puede actuar como psicoestresor principal para el desarrollo o empeoramiento de trastornos depresivos o ansiosos. Estudios realizados por Sonderskov et al. y Wang et al. (2020) nos reportan que padecer un trastorno depresivo o ansioso o contar con el antecedente de alguno de estos trastornos previo al brote de COVID-19 pudiera ser uno de los factores de riesgo de mayor magnitud para el desarrollo de trastornos graves durante la pandemia. Estudios de pandemias previas dan una visión *a posteriori* del panorama que nos espera a los trabajadores de la salud mental. Peng et al. (2010) en estudios sobre la presencia de síntomas psiquiátricos posterior a la epidemia por SARS COV-1 encuentran que los síntomas y trastornos psiquiátricos continuaron meses e inclusive años posterior al control de la epidemia.

La relación entre el estrés, la ansiedad y el sueño se ha visto alterada durante estas vísperas de pandemia. El “sueño de la pandemia” ha sido caracterizado por insomnio y alteraciones en la calidad del sueño. En efecto, Zang et al. (2020) en un estudio novedoso buscaron las consecuencias de aislamiento por 14 días durante la pandemia. Encuentran una relación proporcional entre el tiempo en aislamiento y la ansiedad con una subsecuente disminución de la calidad del sueño. Los elementos que teorizan pudieran influir son: la falta de

actividad física, la falta de interacciones sociales y una ansiedad por infectarse por el virus, haciendo especial énfasis en aquellos que viven solos como los más vulnerables a estos trastornos del sueño.

Suicidio en tiempos de COVID: la tormenta perfecta

Las alteraciones en la calidad del sueño, la depresión y la ansiedad son la antesala del suicidio y es este desenlace fatal a lo que debemos estar más alertas en esta pandemia. En México se estima que la pandemia por COVID pudo haber incrementado los casos de suicidio hasta en 20%, cifras que concuerdan con estudios de Estados Unidos y China donde se encontró que la prevalencia de suicidio aumento de 20 a 40%. En una investigación de la Universidad Iberoamericana en México se enfatiza que el grupo de mayor riesgo son los estudiantes y los jóvenes en edad laboral, por otro lado, en estudios aún preliminares en México, se ha contabilizado un aumento del suicidio y los intentos suicidas en población de 15 a 29 años hasta 43%. Las explicaciones a estas alzas en la tasa de suicidio se estudian través de distintos modelos donde se observa que múltiples factores interactúan para aumentar o disminuir el riesgo suicida. Los factores instigadores como son los pertinentes a la pandemia (aislamiento social, contagios y muertes de seres queridos) aunado a los factores impulsores (enfermedad mental previa a la pandemia, poco acceso a servicios de salud) aumentan el riesgo suicida de forma drástica. Evidentemente, el aislamiento social aunado a las pérdidas humanas, económicas y sociales, han creado “la tormenta perfecta” por lo que es menester que las instituciones de salud mental mantengan una vigilancia estrecha y constante a los posibles casos de suicidio o intento suicida durante esta pandemia.

Los trabajadores de la salud en la pandemia

Tras el inicio de la pandemia, los trabajadores de la salud alrededor del mundo se han encontrado al frente de la batalla contra el COVID-19 ya sea en el diagnóstico,

el tratamiento y el cuidado de los pacientes infectados. Estudios previos de la epidemia por SARS en el 2003 ya reportaban los altos niveles de estrés, ansiedad, depresión y *burnout* en el personal de salud que encaró esta epidemia. En el caso de esta pandemia, el confinamiento masivo, las altas cargas de trabajo, el desabasto de equipo de protección, la estigmatización del personal de salud y las jornadas laborales extenuantes han aumentado la presencia de trastornos mentales en los trabajadores de la salud. Prueba de esto son estudios preliminares en China donde Lai et al. (2020) examinaron al menos a 1200 trabajadores de la salud al frente de la batalla contra el COVID-19 reportando que al menos 50% presentaban depresión; 44.6% padecían ansiedad; 34% desarrollaron insomnio y al menos 71% reportaban un estrés constante durante su jornada y como era esperado, al comparar las cifras de los sanitarios que trabajaban directamente con pacientes contagiados *versus* los que se encuentran en otros hospitales tratando otras patologías, las cifras de ansiedad, depresión y estrés se disparaban para los de primer contacto. Estas cifras preliminares son sorprendentes y si bien múltiples estrategias han sido creadas por los gobiernos de todos los países para luchar contra los trastornos mentales en la población general desafortunadamente las estrategias para la atención de los trastornos mentales en los trabajadores de la salud son escasas y más bien brillan por su ausencia.

En una revisión sistémica británica realizada por el equipo de Pappa et al. (2020) en 13 estudios sobre trastornos mentales en trabajadores de la salud se encontró una prevalencia de depresión en personal de enfermería de 30% comparado con 25 a 30% para el personal médico, siendo el sexo femenino el más afectado. Esto probablemente se explica por la alta prevalencia de mujeres que desempeñan la profesión de enfermería y por el contacto tan estrecho y continuo que la profesión involucra al cuidado de los pacientes con COVID-19. Cabe destacar que, si bien un alto porcentaje de los trabajadores de la salud presentaron síntomas ansiosos y depresivos en formas leves y moderadas, la prevalencia encontrada de trastornos mentales graves fue baja. Es necesario enfatizar que el personal de salud muestra un aumento considerable de riesgo de suicidio: los trabajadores de

la salud son un grupo de riesgo para intentos suicidas en comparación con la población general.

Trastornos psiquiátricos secundarios a la infección por COVID-19

En los pacientes hospitalizados es importante considerar los factores agregados por las intervenciones, que incluyen la ventilación asistida y la administración de medicamentos, que por sí mismos pueden alterar el patrón del sueño y los hábitos de alimentación. En Inglaterra, en una cohorte de pacientes egresados de unidades de cuidados intensivos, se identificó que la mitad de quienes quisieron dar respuesta a distancia a un cuestionario (4943 de 13155 pacientes), presentaron síntomas de ansiedad, depresión o síndrome de estrés postraumático y 18% presentó síntomas de los tres trastornos. Además, se observó que los pacientes con depresión tuvieron aumento del riesgo de mortalidad a dos años. El impacto de la infección por COVID-19 en pacientes que ya contaban con síntomas psiquiátricos, previo a la infección, aún sigue en estudio y la información es demasiado escasa como para afirmar alguna asociación clínicamente significativa. Anecdóticamente se ha observado cierta presentación de trastornos ansiosos durante la hospitalización y en las UCI una elevada prevalencia de trastornos confusionales (*delirium*) en pacientes ingresados con COVID-19.

Delirium asociado al COVID-19

La literatura sobre los trastornos neuropsiquiátricos secundarios a la infección por COVID-19 se mantiene en una etapa temprana de investigación. En una serie de casos en Wuhan, China, se describieron que 36% de los ingresos por infección por COVID-19 presentaban alteraciones en el estado mental. En otra serie de casos de la unidad de cuidados intensivos de Strasbourg, Francia, reportaron de forma similar una incidencia elevada de alteraciones en el estado mental (85% de los ingresos) en pacientes con infección por COVID-19. Dicha encefalopatía se ha caracterizado por agitación

(69%), síndromes piramidales (67%) y alteraciones ejecutivas (36%).

La fisiopatología de este proceso sigue sin ser elucidada. La severidad de la enfermedad sistémica junto con la carga metabólica e inflamatoria pudiera explicar por sí sola la génesis de la encefalopatía toxico-metabólica. Sin embargo, se han reportado casos de pacientes con estados confusionales graves sin estar acompañados de síntomas respiratorios por COVID-19 o alguna falla orgánica comórbida por lo que se han planteado otros posibles mecanismos de lesión al sistema nervioso orquestados por el virus.

Un modelo propuesto por múltiples investigadores asocian un mecanismo complejo que provoca un estado mental alterado tras una posible neuroinfección temprana por el virus a través del bulbo olfatorio mediada por transporte retrógrado con una desregulación de citocinas que conducen a una inflamación aguda y subaguda del sistema nervioso central inducida por la respuesta celular inmunitaria, lo que provoca una reacción autoinmune posterior a la neuroinfección, y a su vez, ésta es mediada por un mimetismo molecular que termina en una lesión trombótica e hipoxémica neuronal. Esto se correlaciona con hallazgos periféricos en sangre de neutrofilia con linfopenia junto con un aumento sustancial de las citocinas proinflamatorias (IL-1, IFN gamma, IP10 y MCP-1).

Algunos autores teorizan una posible propagación sanguínea a través del sistema periventricular lo que sugiere un mutismo acinético en ausencia de una lesión neuronal evidenciada por imagen. En una cohorte de ocho pacientes en cuidados intensivos se evidenció una hipoperfusión frontotemporal bilateral y un agrandamiento de los espacios leptomeníngeos. Desafortunadamente al realizar una revisión sistemática hacia las manifestaciones neuropsiquiátricas de la enfermedad y su estudio con métodos de imagen, no se obtuvo evidencia suficiente para determinar la asociación entre las complicaciones neuropsiquiátricas como psicosis y los trastornos emocionales tras la infección por COVID-19, principalmente por la falta de evaluación del efecto de potenciales confusores.

Trastornos mentales en los supervivientes de covid-19

Los estudios sobre la repercusión de COVID-19 en la salud mental de los supervivientes aún son escasos, se han descrito como las principales consecuencias: **trastornos del sueño, depresión, ansiedad, síndrome de estrés postraumático y recientemente se han encontrado alteraciones cognitivas importantes.** Los grupos de mayor riesgo son los egresados de atención en unidades de cuidados intensivos que además suelen presentar alteraciones nutricionales y del sueño tras las medidas invasivas de sostén y el desgaste secundario. Zhang et al. (2020) encuentran una prevalencia de síntomas depresivos residuales en al menos 20% de los pacientes supervivientes a COVID-19. Dichos hallazgos concuerdan con estudios elaborados durante la epidemia del SARS-COV-1 que encontraron síntomas depresivos hasta un mes después de curarse de la infección por este virus.

El estrés postraumático en supervivientes de COVID-19

La exposición a un agente infeccioso en una epidemia constituye un trauma psicológico, que puede categorizarse de acuerdo con:

- a. La experiencia directa de la enfermedad con el sufrimiento de los síntomas y las intervenciones terapéuticas.
- b. El ser testigo del sufrimiento de quienes dan batalla, pero mueren, que repercute tanto en otros pacientes, como en la familia y los cuidadores.
- c. El miedo real o irreal a la infección, aislamientos sociales, exclusión y estigmatización, que afecta directamente a los pacientes, los familiares, los cuidadores y la población en general.

El miedo que genera la letalidad de la infección por COVID-19 implica que la experiencia de la enfermedad pueda representar un evento que amenaza la vida y por

lo tanto un evento traumático. Una revisión sistemática de la literatura mostró sólo dos estudios sobre la salud mental de pacientes infectados por COVID-19, ambos se identificó una frecuencia alta de síndrome de estrés posttraumático y de síntomas de depresión. Bo et al. (2020) reporta síntomas de estrés post traumáticos en casi 96% de los 714 pacientes supervivientes a la infección por COVID-19 y que requirieron hospitalización en unidades de cuidados intensivos, lo que es notoriamente mayor a lo que se encuentra en la población general (7%). La prevalencia tan elevada de síntomas de estrés post traumático aún esta por elucidarse, una posible explicación es una tormenta de citocinas tras la neuroinfección por el virus lo que condiciona una respuesta inflamatoria aguda que es proclive a la génesis del trauma y fijación de la experiencia traumática a nivel mnésico.

Si bien la evidencia aún es muy escasa y los estudios siguen en curso, es importante tener en cuenta el impacto de este agente infeccioso en la salud mental de los supervivientes. La evidencia de esta pandemia y de la epidemia del SARS-COV-1 apunta a una probable elevación de la prevalencia de síntomas depresivos y síntomas de estrés posttraumático en los supervivientes.

Estrategias de atención en salud mental durante la pandemia de COVID-19

El azote de esta pandemia ha ocasionado estragos en todas las esferas y niveles de las sociedades modernas a nivel mundial, sin embargo, nos presenta también un panorama de oportunidades y retos por delante. A continuación, se presentará estrategias, oportunidades y panoramas a considerar para enfrentar los escenarios que la pandemia nos ha colocado.

La salud mental a distancia como nuevo paradigma de atención. Hoy más que nunca se abre una oportunidad gracias al avance de las redes digitales y los medios de comunicación. La atención de salud mental a distancia es una vía de acceso a los pacientes desde sus hogares sin exponer al paciente o al personal médico. La urgencia radica en capacitar tanto al personal de salud mental que inicia su formación tanto al ya existente

a ofrecer una consulta y atención a distancia, ya que, si bien es un modo con muchas ventajas, las barreras operativas deben de ser superadas para que alcance una efectividad equipotente a la atención presencial. La construcción de un *rapport* y una alianza terapéutica a través de un monitor se presenta con gran dificultad, inclusive para los que tienen más experiencia. Por otro lado, hay múltiples plataformas digitales y aplicaciones que nos permiten ofrecer dicha atención a distancia, no obstante, la seguridad y la confidencialidad son temas que poco han sido tocados por los gobiernos y las instituciones de salud mental, mucho menos han sido tratados por las mismas plataforma y empresas que gestionan estos medios de comunicación. En efecto, el robo y el hackeo de datos son temas que hoy son una de las grandes limitaciones de la atención a distancia. El capacitar al personal de salud a dar atención de salud mental a distancia debe de ser ya una prioridad por los gobiernos y las instituciones pertinentes.

Implementación de estrategias para la vigilancia a distancia de los trastornos de mentales: la prevención y vigilancia de los trastornos mentales era ya un reto previo a la pandemia de COVID-19. Distintos gobiernos han implementado estrategias de vigilancia y prevención, no obstante, muchos de los datos arrojados han sido poco confiables o bien de poca relevancia estadística. Estrategias que han demostrados efectividad son las implementadas por los países nórdicos (Finlandia, Suecia y Noruega) mientras que las de Estados Unidos, por ejemplo, no han demostrados resultados fidedignos. Ante una gran demanda de salud mental por los distintos estragos de esta pandemia la prioridad deberá enfocarse en los pacientes más vulnerables: persona en situación de calle, con enfermedades mentales severas previo a la pandemia y las minorías.

A continuación, y a manera de resumen, se presenta un cuadro comparativo con múltiples estrategias de prevención y vigilancia propuestas por distintas organizaciones mundiales enfocadas a la pandemia COVID-19.

Estrategias de salud mental en la pandemia de COVID-19: las amenazas que pueden impactar la salud mental se pueden categorizar en ocho áreas de oportunidad cada una con estrategias mitigantes.

Los sistemas de salud y los clínicos

- a) Mejorar el acceso a los servicios de salud mental por medio de atención a distancia y líneas telefónicas de atención en crisis.
- b) Entrenamiento en atención a distancia a los clínicos y los trabajadores de salud mental.
- c) Atención y vigilancia constante a los médicos y personal de salud en la primera línea de atención contra el COVID-19.
- d) Crear una red nacional de servicios de atención en salud mental y emocional en colaboración con todas las instituciones de salud mental.

El aislamiento

- a) Atención comunitaria para aquellos que viven solos.
- b) Movilización de servicios comunitarios y recreativos para aquellos que viven solos.
- c) Propiciar convivencia familiar a distancia con cheques regulares.

Acceso y difusión de medios

- a) Psicoeducar y entrenar a los medios masivos de educación con respecto a la difusión de información certera y asertiva con respecto a las enfermedades mentales.
- b) Creación de campañas de difusión masiva de información con respecto a los trastornos mentales, el consumo de sustancias y el suicidio.
- c) Difusión de información de las líneas de atención en crisis y de las distintas instituciones de salud mental que pueden atenderlas.
- d) Creación de leyes y regulación a los medios masivos y digitales con respecto a la difusión de noticias falsas.

Consumo de sustancias

- a) Incrementar el acceso de servicios en pacientes con trastorno por consumo de sustancias.
- b) Creación de campañas orientadas a orientar a la población general con respecto al riesgo de consumo de sustancias durante el confinamiento.

Atención en crisis

- a) Capacitar al personal de salud para la atención de crisis de salud mental.
- b) Establecer claramente protocolos y líneas de atención.
- c) Eliminar barreras en la atención de crisis y establecer los caminos necesarios para atender en medio hospitalario a quien lo necesita.
- d) Adecuar presupuestos para la atención de servicios en crisis.

Conclusiones

La pandemia del COVID-19 es una nueva realidad que nos confronta a retos que en apariencia son insuperables y que ponen a prueba la capacidad humana de adaptación y resolución. Nadie puede garantizar que las pandemias o las plagas puedan o no regresar, empero, en esta carrera armamentista entre los gérmenes y los médicos, es afortunado saber que el profesional sanitario lleva la delantera. Por lo tanto, y pese a que desconocemos cuando aparecerá el nuevo brote de Ébola o el nuevo coronavirus, ya no lo veremos como una calamidad inevitable o un castigo divino. Es indiscutible que una gran cantidad de epidemias y pandemias se esparcen tras la ineffectividad de las autoridades políticas y sanitarias para contener al momento el brote. Trágicamente las

pandemias han ejercido un efecto catalizador en estos trastornos mentales aumentando su prevalencia e incidencia, lo que lleva a los trabajadores de la salud mental desarrollar creativamente cada vez más estrategias, estudios y terapéuticas para identificar y combatir los estragos de estos entes infecciosos en la salud mental. La era en la que el ser humano permanecía indefenso ante las plagas ha terminado.

Puntos clave

1. El miedo de una nueva “peste negra” o una nueva “gripe española” es y será una ansiedad que

reside en la psique humana y de múltiples maneras guía nuestro comportamiento y nuestro actuar como sociedad y como individuo.

2. Como consecuencia de los asentamientos humanos, la sobrepoblación y las modificaciones tan abruptas de los ecosistemas, nuevos patógenos aparecerán, nuevas mutaciones se formarán y eventualmente crearan una nueva epidemia o en el peor de los escenarios, otra pandemia y desafortunadamente, estas mutaciones y estos patógenos aparecen con mayor velocidad como consecuencia del crecimiento y desarrollo de las sociedades humanas.
3. Los trastornos mentales son consecuencias esperadas tras la aparición de las epidemias y pandemia, los trastornos depresivos, los trastornos de ansiedad y el estrés postraumático irán al alza conforme nos adaptamos a esta nueva realidad.
4. En el área de salud mental cada día desarrollamos más herramientas y terapéuticas para tratar y combatir los estragos que tienen en la salud mental y la psique humana.
5. Los gobiernos y las instituciones de salud mental deberán colaborar y realizar estrategias de vigilancia y atención adaptas a esta nueva realidad de confinamiento y aislamiento con el fin de contrarrestar la alta prevalencia de trastornos mentales que están surgiendo como consecuencia de COVID-19.

Referencias bibliográficas

1. Almqvist J, Granberg T, Tzortzakakis A, et al., 2020. Neurological manifestations of coronavirus infections – a systematic review. *Ann Clin Transl Neurol*.
2. American Psychiatric Association. 2013. *Diagnostic and Statistical manual of mental disorders*. 5th Edition. Arlington: American Psychiatric Publishing.
3. Baller E., Hogan C., Fusunyan M. et al., 2020. Neurocovid: Pharmacological recommendations for delirium associated with COVID-19. *Psychosomatics*
4. Bo, H.-X., et al., 2020. Posttraumatic stress symptoms and attitude toward crisis mental health services among clinically stable patients with COVID-19 in China. *Psychol. Med.* 1–7.
5. Brown S., Schuman D., 2020. Suicide in the Time of COVID-19: A Perfect Storm. *The Journal of Rural Health* 1-1
6. Cao, W., et al., 2020. The psychological impact of the COVID-19 epidemic on college students in China. *Psychiatry Res.* 287, 112934
7. Du, J., et al., 2020. Psychological symptoms among frontline healthcare workers during COVID-19 outbreak in Wuhan. *General Hospital Psychiatry*.
8. El-Hage W., Hingray C., Lemogne C. et al., 2020 Les professionnels de santé face à la pandémie de la maladie à coronavirus (COVID-19): quels risques pour leur santé mentale? *L'Encéphale* 46 S73–S80
9. Huang, Y., Zhao, N., 2020. Chinese mental health burden during the COVID-19 pandemic. *Asian J. Psychiatr* 51, 102052
10. Hatch R, Young D, Barber V, et al., 2018. Anxiety, Depression and Post Traumatic Stress Disorder after critical illness: a UK-wide prospective cohort study. *Crit Care* ;22(1):310
11. Huremovic D. 2019. *Psychiatry of Pandemics: Mental Health Response to Infection Outbreak*. Springer Nature Switzerland
12. John Hopkins University. Coronavirus Resource Center <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
13. Lai J., Ma S., Wang Y. et al., 2020. Factors Associated with Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease. *JAMMA Psychiatry*
14. Mao, L., et al., 2020. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*.

15. Moutier C. 2020 Suicide Prevention in the COVID-19 Era Transforming Threat into Opportunity. *JAMA Psychiatry. Clinical Review and Education*
16. Pappa S, Ntella V, et al. 2020 Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity* 88 901–907
17. Peng, E.Y.-C., et al., 2010. Population-based post-crisis psychological distress: an example from the SARS outbreak in Taiwan. *J. Formos. Med. Assoc.* 109, 524–532.
18. Sekowski M, Gambin M, Hansen K, et al. 2020. *Risk of Developing Posttraumatic Stress Disorder in COVID-19 Survivors: What Should Mental Health Specialists Prepare For.*
19. Sonderskov, K.M., Dinesen, P.T., Santini, Z.I., Ostergaard, S.D., 2020. The depressive state of Denmark during the COVID-19 pandemic. *Acta Neuropsychiatr.* 1–3.
20. Torous J., Wykes T., 2020 Opportunities From the Coronavirus Disease 2019 Pandemic for Transforming Psychiatric Care With Telehealth. *JAMA Psychiatry. Opinion*
21. Vindegaard N, Benros ME. 2020. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun*;S0889-1591(20)30954-5.
22. Wang, C., Pan, R., Wan, X., et al., 2020. A longitudinal study on the mental health of general population during the COVID-19 epidemic in China. *Brain Behav. Immun*
23. World Health Organization (WHO). 2020. Clinical management of COVID-19: interim guidance, (No. WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5). <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332196/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-eng.pdf>
24. Xiao H, Zhang Y, et al., 2020. The Effects of Social Support on Sleep Quality of Medical Staff Treating Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in January and February 2020 in China. *Med Sci Monit* 2020;
25. Xiao S, Luo D, Xiao Y. Survivors of COVID-19 are at high risk of posttraumatic stress disorder. *Glob Health Res Policy* 2020;5:29.
26. Zhang, J., et al., 2020. The differential psychological distress of populations affected by the COVID-19 pandemic. *Brain, Behav. Immun.*
27. Zhang, W.-R., et al., 2020. Mental health and psychosocial problems of medical health workers during the COVID-19 epidemic in China. *Psychother. Psychosom.* 1–9.
28. Zhou, J., Liu, L., Xue, P., Yang, X., Tang, X., 2020. Mental health response to the COVID-19 outbreak in China. *Am. J. Psychiatry.*