

Indice

1. El glutamato en Psiquiatría. Carlos Moreno.
2. Genética de los trastornos mentales. Jorge Téllez Vargas.
3. Primer episodio psicótico. Rodrigo Escobar.
4. Las demencias. Rafael Alarcón Velandia.
5. Síndrome premenstrual y desorden disfórico premenstrual. Silvia Lucía Gaviria A.
6. Genética de la depresión. Carlos Alberto López.
7. Neuroimágenes en Psiquiatría. John Jairo Hernández C.
8. Neurobiología del temperamento y la personalidad. Jorge Téllez Vargas.
9. Evaluación neuropsicológica en la depresión. Viviana Alvarez Diaz.

Carlos Moreno B.

El glutamato en psiquiatría

- actividad sináptica
- receptores de glutamato
- funciones del glutamato
- funciones del glutamato

EL GLUTAMATO es el principal aminoácido neurotransmisor excitatorio en el Sistema Nervioso Central (SNC). Se calcula que es el responsable del 75% de la transmisión excitatoria rápida en el encéfalo. En el cerebro el glutamato se sintetiza en las terminales nerviosas a partir de la glucosa en el ciclo de Krebs o por transaminación del alfa-oxoglutarato y de la glutamina que es sintetizada en las células gliales, desde donde es transportada a las terminaciones nerviosas para convertirse allí en glutamato por acción de la enzima glutaminasa- (Figura 1.1)

ACTIVIDAD SINÁPTICA

Las neuronas y las sinapsis glutaminérgicas están ampliamente distribuidas en el SNC pero se encuentran, en mayor cantidad, en el hipocampo, las capas más externas de la corteza cerebral y en la sustancia gelatinosa de la médula espinal.

En las terminales presinápticas el glutamato es liberado mediante un proceso funcional que se inicia con la activación de canales de Ca^{++} dependientes de voltaje. El glutamato, una vez liberado en la hendidura sináptica, se difunde y se une a diferentes tipos de receptores específicos para inducir respuestas post-sinápticas.

En la hendidura sináptica la función del neurotransmisor finaliza por recaptación gracias a la actividad de por lo menos cinco transportadores específicos para el glutamato. Uno de ellos, el GLAST está localizado exclusivamente en procesos gliales; el EEAT4 y el EEAT5 se encuentran solamente en neuronas y los otros dos (GLT-I y EEATi) en neuronas y astrocitos. Estos transportadores son proteínas transmembrana de aproximadamente 60-70 kDa y su inactivación puede ocasionar excitotoxicidad y convulsiones, lo cual sugiere que son importantes para mantener niveles fisiológicos de glutamato.

La mayoría de las sinapsis glutaminérgicas son excitatorias; sin embargo, se han descrito algunos casos de respuestas inhibitorias. En invertebrados hay receptores de glutamato en músculos que tienen este tipo de respuesta debido a una activación de un canal de cloro. En mamíferos el glutamato es transmisor en una sinapsis inhibitoria en la retina, entre el fotoreceptor y la célula bipolar ON, También se ha descrito

Grafica #1

Un receptor mGluRi en mesencéfalo de rata que puede tener efectos excitatorios o inhibitorios dependiendo de la cinética de su estimulación.

RECEPTORES DE GLUTAMATO

En la actualidad está bien comprobado que existen receptores de glutamato ionotrópicos y metabotrópicos. Los primeros (iGluR) están constituidos por canales de ligando que cuando se excitan permiten el flujo de cationes. Los segundos (mGluR) están directamente acoplados a sistemas de segundos mensajeros mediados por proteínas G.

La familia de los receptores iGluR se puede clasificar farmacológicamente según su activación por agonistas específicos, en tres subtipos :

Receptores AMPA (a-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionato), receptores KA (kainato) y, receptores NMDA (N-metil-D-aspartato). La activación de los iGluR ocasiona una corriente de cationes, a través de la membrana celular, que lleva a una despolarización de la membrana postsináptica.

Receptores AMPA. Los receptores AMPA se encuentran ampliamente distribuidos en el SNC y están formados por cuatro proteínas homologas (GluRi - GluR4) se ensamblan en varias combinaciones para formar un receptor AMPA. Sus canales se abren

rápidamente (menos de un milisegundo) pero durante muy corto tiempo, siendo la mayoría de ellos selectivos para el Na^+ .

Las subunidades GluR2 y GluR3 son las más ampliamente distribuidas. La GluR1 se concentra en una población de interneuronas inhibitorias. La GluR4 se halla en mayor cantidad en la neuroglia, en el bulbo olfatorio, algunas regiones del hipocampo, el cerebelo y algunos núcleos sensoriales del tallo cerebral.

Receptores KA. El Kainato es una neurotoxina que se une específicamente al receptor KA. Esta unión activa un canal de Na^+ que tiene una cinética similar a la de los receptores AMPA. Los receptores KA han sido identificados en los ganglios sensoriales.

Receptores NMDA. El Receptor NMDA tiene una cinética más lenta que la de los dos anteriores y mantiene la apertura del canal por varias décimas o centésimas de segundo. Permite el paso de Na^+ , K^+ y, preferencialmente, Ca^{++} al interior de la célula, por lo cual puede desencadenar una cascada de respuestas moleculares con sus consiguientes cambios duraderos en las funciones neuronales y, en casos patológicos, ocasionar efectos celulares tóxicos (Excitotoxicidad) que pueden producir la muerte neuronal.

Las propiedades del canal receptor de NMDA son complejas y existen varios sitios donde se puede modular el proceso. Así, el receptor posee además del sitio de unión del glutamato (o del NMDA) un lugar para la unión de Glicina que, al parecer, facilita la acción del Glutamato.

Por otra parte, el canal receptor de NMDA en el estado del potencial de reposo de la membrana neuronal permanece bloqueado por iones Mg^{++} , en un sitio dentro del canal, por lo cual es necesario que la neurona sea despolarizada previamente para que se suprima el bloqueo del Mg^{++} y pueda, así, ocurrir el ingreso del Ca^{++} . Ello explica, en parte, la presencia simultánea de receptores de Glutamato, NMDA y no-NMDA en la misma neurona, que de esa manera pueden funcionar de manera secuencial: la despolarización rápida, inicial, mediada por los receptores no-NMDA es seguida por una despolarización prolongada debida a la activación de receptores NMDA.

Receptores Metabotrópicos. La familia de los receptores mGluR comprende 8 subtipos de receptores, identificados por técnicas de biología molecular, denominados mGlu1, mGlu2, mGlu3, mGlu4, mGlu5, mGlu6, mGlu7, y mGlu8. Estos se han agrupado, a su vez, en tres grupos dependiendo de la homología de su secuencia y de las vías de transducción de señales: Grupo I (mGlu1 y mGlu5), Grupo II (mGlu2 y mGlu3) y Grupo III (mGlu4 y mGlu6-8).

El grupo I-mGluRs estimula la fosfolipasa C, en tanto que los grupos II y III activan la adenilciclasa. El receptor mGlu6 solamente se halla en las células bipolares ON de la retina y activa una cGMP-fosfodiesterasa, que ocasiona el cierre de canales inespecíficos ligados a cGMP.

En general, los receptores del grupo I se encuentran en mayor cantidad en las membranas post-sinápticas, los del grupo II se hallan tanto en la región presináptica como en la postsináptica, y los del grupo III se encuentran predominantemente en los terminales axónicos.

FUNCIONES DEL GLUTAMATO

Como se mencionó anteriormente el glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio en el cerebro y en el cerebelo, por lo tanto, juega un papel primordial en varias funciones del SNC, especialmente en la memoria y en la nocicepción.

Su función en la memoria ha sido confirmada en modelos animales, mediante la aplicación intracerebral e intraventricular, a ratas, de antagonistas del NMDA, comprobándose que hay una alteración de la Potenciación de Largo Término en el Hipocampo. Estos y otros estudios suministran buena evidencia de que los receptores NMDA están implicados en la adquisición de nueva información pero no en la fase de recuerdo o evocación.

En humanos, la administración de dosis anestésicas de ketamína y fenilciclidina, antagonistas no competitivos de NMDA, producen amnesia anterógrada dependiente de la dosis suministrada, pero no tienen un efecto comprobado sobre la memoria definitiva. Con respecto a la nocicepción, está bien establecida la participación del glutamato en la transducción del dolor en el nivel espinal y en la sensibilización central. Tanto las fibras aferentes A α , como las C, liberan glutamato en el asta posterior de la médula espinal como respuesta a estímulos nocivos. Allí el Glutamato se une a receptores ionotrópicos y metabotrópicos,

La acción analgésica de los agonistas de los opioides y de los agonistas de los receptores μ_2 , en el nivel espinal, incluye alguna interacción con la transmisión glutaminérgica. La mayoría de los estudios para evaluar el efecto analgésico de los antagonistas de receptores NMDA ha mostrado su eficacia en casos de dolor neuropático o inflamatorio persistente, pero su efecto es muy pobre en casos de dolor agudo.

GLUTAMATO Y TRASTORNOS MENTALES

| El Glutamato ha sido involucrado en la patogénesis de algunos trastornos neuropsiquiátricos, como la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), algunos tipos de epilepsia, la enfermedad de Huntington, algunas formas de demencia y la esquizofrenia. También ha sido implicada en las consecuencias neuropatológicas de trastornos como 1; hipoglucemia, la isquemia y la hipoxia.

En la mayoría de los casos se considera que el proceso patológico se debe a un incremento en los niveles intracelulares de glutamato que, al ser tóxicos, llevan a la muerte neuronal. Por ejemplo, en 1(vcÁyrt.w tCTAivAe,-; o cardíacos, la isquemia agota en forma rápida 1< depósitos de ATP, con la consiguiente áespoWviadoív, %A\\^¿v;yc\ receptores NMDA y AMPA, pérdida de la regulación del calcio intracelular y activación de procesos metabólicos que llevan, así, < muerte neuronal. (Figura 1.2)

La excitotoxicidad también puede producirse por alteración y recaptación del glutamato como se ha demostrado en la ELA y se sospecha como factor etiológico en la enfermedad de Alzheimer esquizofrenia o la enfermedad de Parkinson.

En la encefalitis de Rasmussen, una enfermedad de la niñez que presenta con convulsiones epilépticas y destrucción cerebral progresiva, se han demostrado auto anticuerpos circulantes para GluR3 que destruyen células de la corteza cerebral, por lo cual se considera encefalitis como una enfermedad autoinmune.

Recientemente se ha identificado un nuevo síndrome caracterizado por convulsiones y daño cerebral, relacionado con la ingestión de agonista del receptor de Kainato, el domoato, encontrado en mejillones contaminados.

Algunos investigadores postulan un incremento en la excitación de las neuronas glutaminérgicas como el responsable de las crisis de manía o de los ataques de pánico.

El glutamato también ha sido implicado en la acción reforzante de los hipnóticos sedantes, especialmente el alcohol etílico, debido a dosis bajas de etanol inhiben sensiblemente a los receptores NMDA

Figura 1.2

Además, en estudios de discriminación de fármacos, los animales con experimentación sustituyen los antagonistas de glutamato por etano

Dada la amplia distribución de las sinapsis glutaminérgicas y la posibilidad de que sus receptores estén implicados en numerosas funciones del SNC, estos se han convertido en un objetivo para la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos para diversos trastornos neurológico y psiquiátricos, entre los que se hallan, además de los mencionados anteriormente, algunos trastornos del movimiento, alteraciones de la memoria, hipertensión arterial y para la reducción del daño neuronal excitotóxico secundario a accidentes cerebro vasculares, trauma cerebral y algunas enfermedades neurodegenerativas.

LECTURAS SELECCIONADAS

CONN P.J., PIN, P.J

Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1997; 37 : 205 - 237.

CONTI F., WEINBERG; R.J.

Shaping excitation at glutamatergic synapses, 1999: *TINS*, 22 (10) 451 -458.

FAGNI L., CHAVIS P., ANGO F., BOCKAERT J,

Complex interactions between mGluRs, intracellular Ca²⁺ stores and ion channels in neurons, 2000: *Brain*, 23 (2) 80-88.

BUDSPITH M.I.

Glutamate: a role in normal brain function, anaesthesia, S¹¹- analgesia and CNS injury, 1997: *BrJ Anaesth*, 78: 731 - 747.

KOOB G.F., SANNA P.P., BLOOM F.E.

Neuroscience of Addiction. *Neuron.*, 1998: 21: 467-476.

TEILEZ J.

Enfermedad cerebro-vascular y depresión. En : *Antidepresivos en la práctica médica*. "".

•..

Nuevo Milenio Editores, 1998, Bogotá.

Jorge Téllez-Vargas

Genética de los trastornos mentales

- principios básicos
- el material genético
- técnicas de investigación genética
- consejería genética

LA GENÉTICA es una rama de la biología que se ha desarrollado en las últimas décadas y ha hecho invaluable aportes al estudio de las enfermedades mentales y neurológicas.

Aunque en el siglo XIX se dieron al mismo tiempo tres sucesos íntimamente ligados a la genética : El aislamiento del DNA por Miescher, la publicación de El Origen de las especies por Darwin y la presentación de sus estudios con los guisantes por parte de Mendel, sólo en la última mitad del siglo XX > a partir del modelo estructural del DNA de Watson y Crick y los estudios de Mullis se logró el verdadero auge de la genética.

En la denominada la década del cerebro, se dio especial impulso al proyecto del genoma humano que estará listo en los primeros años de la primera década del siglo XXI y representa un verdadero reto para el conocimiento humano.

PRINCIPIOS BÁSICOS

Los estudios realizados por Gregor Mendel mostraron que algunos caracteres de los seres vivos se transmiten a la siguiente generación de acuerdo con reglas precisas. El material genético se denomina genotipo y varía en cada especie y en cada individuo, con excepción de los gemelos monozigotos que tienen idéntico material genético.

El material genético (genotipo) al ser transmitido se expresa de una manera específica : color de los ojos, talla del individuo, color de la piel, producción de una enzima específica, síntesis de proteínas. La expresión genética corresponde al fenotipo.

Las características genéticas son transmitidas de una generación a otra mediante los genes, que contienen el DNA que porta el código genético. Dicho código es transmitido en cada uno de los alelos y cromosomas que se obtienen en el momento de la meiosis celular.

Cada alelo contiene múltiples genes que al ser transmitidos van a originar igual material genético en la nueva generación. La transmisión se hace en forma dominante, cuando el material genético se expresa siempre que el gen esté presente en uno de los dos alelos o en forma recesiva, cuando la expresión del código genético sólo es posible si ambos alelos contienen el mismo gen.

De manera ideal si la transmisión se hace en forma dominante 75% de los individuos de la segunda generación presentarán el mismo fenotipo o rasgo genético ; pero si se hace en forma recesiva, sólo el 25% de los miembros de la segunda generación presentarán el rasgo.

Cuando la transmisión se hace en forma dominante pero el porcentaje de individuos en quienes se expresa el rasgo es menor del 75% dice que el gen que transmite el rasgo posee penetrancia incompleta que el gen ha sido modificado por el ambiente.

Los alelos de los genes diferentes siempre se distribuirán independientemente si los genes están situados en pares de cromosoma homólogos. Si los alelos de los dos genes están sobre el mismo

Cromosoma, deben ser transmitidos al mismo gameto (X o Y) durante la meiosis. Este fenómeno se denomina ligamiento y se aprecia en las enfermedades que están ligadas al cromosoma X, por ejemplo la hemofilia.

En otros casos no aparece un fenotipo nuevo cuando ocurre interacción entre genes, porque un gen es interferido por otro o modifica su efecto. Este tipo de interacción se denomina epistasia.

EL MATERIAL GENÉTICO

El DNA contiene el material genético. Fue aislado por primera vez en 1869 por el médico alemán Friedrich Miescher en la misma década en la cual Darwin publicó El origen de las especies y Gregor Mendel sentó el resultado de sus estudios con guisantes a la Sociedad de historia Natural de Brünn.

La sustancia aislada por Miescher fue denominada "nucleína" tarde "ácido nucleico" y posteriormente ácido desoxirribonucleico (ADN).

En 1953 Watson y Crick elaboraron el modelo del DNA en el que el armazón de la hélice está compuesta por las unidades azúcar-fosfato de los nucleótidos y los peldaños por las cuatro bases nitrogenadas (adenosina, timina, guanina y citosina). Este trabajo los hizo merecedores del Premio Nobel, que compartieron con Maurice W.

La replicación del DNA es un proceso que ocurre solamente una vez en cada generación celular durante la fase de síntesis (fase S) del ciclo celular. Es un proceso notablemente rápido que lleva a la mitosis y en los espermatozoides y oocitos primarios origina la meiosis.

En la replicación del DNA participan una secuencia específica de nucleótidos conocida como el origen de la replicación, helicasas o proteínas iniciadoras especiales, DNA polimerasas y nucleótidos de ácido ribonucleico, llamados cebadores de RNA.

La molécula de DNA contiene un código que lleva instrucciones para la estructura y funcionamiento biológicos. Estas instrucciones son llevadas a cabo por las proteínas que poseen un "lenguaje" biológico altamente específico.

El RNA (ácido ribonucleico) es el responsable del proceso de transducción de la información genética del DNA a una secuencia de aminoácidos. El RNA se encuentra en el citoplasma que es el sitio donde se realiza la mayor parte de la síntesis de proteínas. (Figura 2.1)

El número de cromosomas de la especie humana es 46 : 44 autosomas y dos cromosomas sexuales (X,Y). En la década de los 20, un citólogo obtuvo tejido fresco de los testículos de tres pacientes internados en una institución mental

estatal de los Estados Unidos, que habían sido castrados por "exceso de onanismo" y comunicó un número diploide de 48 cromosomas, cifra que se aceptó hasta los años 50, cuando a raíz de los descubrimientos de Watson y Crick fue posible obtener el cariotipo humano. (Figura 2.2)

El cromosoma 1, el más grande de los cromosomas humanos comprende 300 mega bases de DNA en tanto que los cromosomas más pequeños (21 y 22) contienen 50 mega bases. Una copia del genoma humano comprende cerca de 3 billones de moléculas de DNA.

Los cromosomas humanos poseen cerca de 100.000 genes, de los cuales la tercera parte está relacionada con el desarrollo o funcionamiento cerebral,

Las secuencias de genes eucarióticos que codifican proteínas no son continuas y, por el contrario, están interrumpidas por secuencias no codificadoras. Estas secuencias que no codifican dentro del gen se conocen como secuencias interpuestas o intrones; en tanto que las secuencias

Grafica 2.1

Que codifican y se expresan genéticamente, se denominan exones.

Los intrones se transcriben a moléculas de RNA y se escinden antes de la trasducción. El número de intrones por gen varía en forma considerable; Por ejemplo, el gen para la globulina beta, uno de los polipéptidos de la molécula de hemoglobina, tiene dos intrones, uno grande y uno pequeño.

MECANISMOS DE TRANSMISIÓN GENÉTICA

Los principios de la genética son los mismos para los seres humanos que para los miembros de cualquier otra especie eucariota diploide. En la práctica resulta imposible los experimentos genéticos de cruce por lo cual los estudios genéticos humanos se obtienen de la observación clínica y de los análisis familiares.

La mayoría de las 3000 enfermedades genéticas que afectan al hombre permanecen aún sin dilucidarse.

La transmisión genética puede realizarse de varias formas :

- Monogénica: es la transmisión de la enfermedad debida a un solo gen. También es llamada herencia mendeliana, como sucede en la fibrosis quística. Puede ser de tipo dominante como sucede en la enfermedad de Huntignton (afecta 1/10000) o de tipo recesivo, como acontece en la distrofia muscular de Duchene, que afecta a 6/100000 y está ligada al cromosoma X.
- oligogénica : debida a dos o tres genes
- poligénica: producida por varios genes
- multifactorial: los factores genéticos son influenciados por factores ambientales

TÉCNICAS DE INVESTIGACIÓN GENÉTICA

Las diferentes técnicas de investigación genética tratan de precisar la forma como la entidad es transmitida a las familias o de identificar los factores bioquímicos del gen responsable de la patología.

De la forma de transmisión familiar se encargan los estudios con gemelos, los estudios de adopción y los análisis de segregación familiar ; en tanto, que las otras técnicas se han diseñado para el estudio del material genético y su posible forma de transmisión.

FIGURA 2.2

El dogma central de la genética molecular propuesto por Crick. El genotipo Cariotipo humano. El cariotipo humano está conformado por 46 cromosomas :33 pares de autosomas y 2 cromosomas sexuales (X,Y). El cromosoma 21 está relacionado con diferentes trastornos psicopatológicos como el síndrome de Down y la enfermedad de Alzheimer.

Estudios con gemelos. Teóricamente los gemelos monozigotos con parten el 100% de los genes, en tanto que los dizigotos sólo compartí el 50%. Si los factores ambientales juegan un papel primordial en la etiología de una enfermedad se observará igual concordancia de los síntomas tanto en los gemelos mono como dizigotos. Si por el contrario, enfermedad posee un factor genético preponderante en su etiología, Observará un grado mayor de concordancia en los gemelos monozigóticos que en los dizigotos

Estudios de adopción. Han resultado ser útiles para evaluar la influencia de los factores natura v.s nurtura e investigar los factores ambientales y el grado de aprendizaje que puede estar presente en los comportamientos psicopatológicos. Sus resultados para ser válidos deben corresponder con los obtenidos en los estudios con gemelos.

Análisis de segregación familiar. La técnica trata de identificar la forma como la enfermedad es transmitida a la siguiente generación. En algunas investigaciones los datos sobre los familiares son reportados directamente por el probando y en otras oportunidades son obtenidos mediante la entrevista directa de cada familiar. Este último método es preferible porque posee una mayor sensibilidad estadística.

Es una técnica más fácil de llevar a cabo y menos costosa que los estudios con gemelos y los estudios de adopción-

Análisis de ligación (Linkage analysis): En esta técnica se identifican y estudian los marcadores genéticos que son heredados conjuntamente con la enfermedad y son debidos al polimorfismo primario de las proteínas. Los primeros marcadores genéticos identificados fueron los del grupo sanguíneo ABO que

están situados en el brazo largo distal del cromosoma 9 y el sistema H LA (human leukocyte antigen) situado en el brazo corto del cromosoma 6.

Se han desarrollado varias técnicas para identificar el material genético de estos marcadores. Kary Mullis desarrolló la técnica de reacción en cadena de la polimerasa por la cual le fue concedido el Premio Nobel de Química en 1993, técnica que permitió el desarrollo de otras como el polimorfismo de longitud en los fragmentos de restricción (RFLPS :restricción fragment length polymorphisms) que han sido útiles para identificar la localización de cromosomas relacionados con enfermedades como cáncer de seno, diabetes y enfermedad de Alzheimer. En la demencia de Alzheimer los cromosomas 21 y 14 están relacionados con la aparición temprana de la enfermedad ; el cromosoma 21, aparentemente, es el causante de la mayoría de los casos, en tanto que el cromosoma 14 lo es del 5-10% de los casos.

- Aberraciones cromosómicas: No son responsables de la transmisión genética pero están relacionadas con la enfermedad. Bassett en 1992 reportó un caso de trisomía parcial del cromosoma 5 en pacientes con esquizofrenia en una pequeña familia de origen asiático. Byer también lo ha encontrado en algunos pacientes.

- Genes candidatos: son escogidos al revisar la neurobiología y farmacología de la enfermedad. Por ejemplo, las investigaciones;

Sugieren una alteración dopaminérgica en la esquizofrenia, por lo cual varios estudios se han encaminado a encontrar posibles alteraciones en los genes de los receptores dopaminérgicos o de los receptores glutaminérgicos.

- Genome-Wide Search: Se trata de identificar la región del genoma humano que está relacionada con la enfermedad.

Estudios de asociación. Su objetivo es identificar la relación en un grupo con un material genético determinado y una posible enfermedad. El primer estudio (1950) identificó la relación existente en individuos con tipo sanguíneo O y una mayor frecuencia de ulcera duodenal. Estos estudios tienen una alta frecuencia de falsos positivos y es necesario tener en cuenta y controlar las diferencias étnicas.

Actualmente se utilizan dos métodos de investigación : el riesgo • lativo haploide (HRR) y las estrategias de transmisión-desequilibrio. ambos métodos se tienen en cuenta los cromosomas transmitidos, tanto que los cromosomas no transmitidos son usados como "control"

Mutaciones genéticas. En este tipo de investigación se compara material genético de los pacientes con el de individuos normales. Resulta válido para enfermedades de transmisión mono u oligogénica

Los genes con posibles mutaciones son sometidos a estudios indirectos (tamizaje químico, ensayos de protección contra la RNA electroforesis por desnaturalización del gradiente gel, análisis polimorfismo) o directos como el estudio de la secuencia del DNA.

Anticipación genética. El material genético (DNA) correspondí una serie de tripletas de nucleótidos que se repiten varias veces. La técnica consiste en identificar el DNA "inestable" y encontrar la corrección existente entre el mayor número de repeticiones de las tripleta el grado mayor de severidad y la aparición temprana de la enfermedad Así sucede» por ejemplo, en la distrofia miotónica, una enfermedad familiar, en la cual los individuos afectados son los más jóvenes y los síntomas aparecen en edades muy tempranas. Otras enfermedades de este mismo tipo genético, son la enfermedad de Huntington, el síndrome X y la atrofia muscular espino-bulbar.

GENÉTICA Y ENFERMEDAD MENTAL

Anormalidades cromosómicas

Algunas enfermedades genéticas son causadas por anomalías en el número o en la estructura de los cromosomas. En algunas ocasiones los cromosomas homólogos o sus cromátides no pueden separarse por "errores" durante la mitosis o la meiosis, en un fenómeno denominado no disyunción, que origina gametos con uno o más cromosomas defectuosos.

La mayoría de las alteraciones cromosómicas producen embriones no viables que son abortados en forma espontánea.

Entre los pocos que sobreviven, como en el síndrome de Down, las alteraciones físicas y metabólicas se acompañan de grados variables de retraso mental.

El síndrome de Down es debido a la no disyunción genética que origina un cariotipo de 47 cromosomas, con una trisomía del cromosoma 21. Pero también puede ser el resultado de una translocación en los cromosomas de uno de los padres, en donde se observa una fusión de los cromosomas 14 y 21,

La no disyunción puede producir individuos con un número inusual de cromosomas sexuales. En los síndromes de Turner y Klinefelter, además de las anomalías a nivel sexual, también se observan grados variables de retraso mental.

La fenilcetonuria es debida a un defecto heredado de tipo recesivo. Los individuos afectados carecen de la enzima que convierte la fenilalanina en tirosina, por lo cual los productos de degradación se acumulan en el SNC y originan grave retraso mental.

La enfermedad de Huntington es de tipo dominante autosómico c carácter progresivo y es originada por un solo alelo dominante. Los síntomas de daño cerebral, los síntomas neurológicos y el déficit en el control de impulsos aparecen después de los 30 años de edad.

Las pruebas con DNA recombinante han permitido identificar marcadores de polimorfismo de longitud de los fragmentos de restricción (RFLPs) y reconocer el alelo defectuoso en padres e hijos, inclusive en la vida fetal. Así ha sucedido con la anemia drepanocítica y enfermedad de Huntington.

Esquizofrenia

El estudio genético de la esquizofrenia ha sido difícil por sus características clínicas : aparición clínica tardía (al final de la adolescencia expresión variable, penetrancia reducida, fenocopias y heterogeneidad genética.

Las investigaciones están encaminadas a identificar una alteración neuroquímica o una anomalía neuroanatómica como causa del trastorno esquizofrénico. La hipótesis que sostiene que los síntomas de esquizofrenia son debidos a una alteración en el equilibrio neuroquímico se basa en las observaciones clínicas sobre la acción de los neurolepticos que interfieren con el metabolismo de los neurotransmisores y son capaces de modificar los síntomas en los pacientes esquizofrénicos. Los esfuerzos de los investigadores están dirigidos a identificar anomalías de los neurotransmisores o de sus receptores, pero aún no se han logrado resultados concluyentes.

La segunda línea de investigación trata de encontrar anomalías morfológicas en los cerebros de los pacientes esquizofrénicos. Con el uso de la tomografía cerebral y la resonancia nuclear magnética se encontrado aumento en el tamaño de los ventrículos cerebrales, disminución en el volumen de la corteza prefrontal, la amígdala y el lóbulo temporal. Estas anomalías se mantienen durante el curso clínico de la enfermedad y no corresponden a artefactos ni son el resultado del tratamiento crónico con los neurolepticos o antipsicóticos.

Además, los estudios histológicos han demostrado que estas áreas alteradas morfológicamente presentan un menor número de neuronas y alteraciones en las capas cerebrales, especialmente a nivel del hipocampo. Se ha observado gliosis en las estructuras límbicas pero no a nivel de la región media del lóbulo temporal, lo cual sugiere que la anomalía se presentó durante el neurodesarrollo temprano y no corresponde a un trastorno degenerativo.

Estos hechos se han relacionado en varios estudios con complicaciones obstétricas o con un aumento en la exposición prenatal a infecciones virales de la madre, lo cual sugiere la posibilidad de que la esquizofrenia sea un trastorno del neurodesarrollo.

Esta hipótesis postula que las anomalías en la estructura cerebral adquiridas durante el desarrollo del SNC son responsables de la mayor susceptibilidad para desarrollar esquizofrenia en la adolescencia tardía o en la vida adulta temprana.

Estudios familiares, EL poseer un familiar con esquizofrenia es el más constante y significativo factor de riesgo para desarrollar esquizofrenia. El riesgo es alto (50%) si el familiar afectado es un gemelo mono cigoto o si los dos padres han padecido la enfermedad.

Kraepelin observó diferencias familiares entre esquizofrenia y enfermedad bipolar, que han sido corroboradas posteriormente por más de 60 estudios con familias.

La prevalencia en la vida es de 0.5-1% pero aumenta si se tiene un familiar en primer grado con esquizofrenia. La posibilidad de padecer enfermedad bipolar no aumenta si un familiar en primer grado padece esquizofrenia, como tampoco aumenta la posibilidad de padecer esquizofrenia si un familiar en primer grado sufre enfermedad bipolar. Los estudios con familias sugieren que el gen de la esquizofrenia puede dar lugar a diferentes manifestaciones psiquiátricas, debidas a su expresión variable, que se manifiesta en diferentes fenotipos (trastornos esquizoafectivo de tipo depresivo, trastorno de personalidad esquizotípico) que son frecuentes en los familiares de primer grado de un paciente con esquizofrenia. En tanto que el trastorno esquizoafectivo de tipo maníaco es más frecuente en familias con enfermedad bipolar.

Al parecer, el trastorno esquizotípico de la personalidad no es causado por la predisposición genética a la esquizofrenia, porque afecta a más del 3% de la población general, lo cual sugiere que su etiología no es exclusivamente genética,

Los familiares de pacientes con esquizofrenia no presentan tasas elevadas de trastornos de ansiedad, alcoholismo y trastornos afectivos no psicóticos.

Estudios con gemelos. Los estudios con gemelos son difíciles de realizar porque solamente el 1.2% de los embarazos son gemelares y si la incidencia de la enfermedad es del 1% como es el caso de la esquizofrenia, se hace más difícil encontrar una pareja de gemelos que padezcan la enfermedad.

Once estudios con gemelos han sido llevados a cabo y han demostrado que los gemelos monozigotos presentan una mayor concordancia (59%) que los gemelos dizigotos (10-15%). La discordancia del 50% observada en los estudios con gemelos monozigotos puede ser debida a factores ambientales (fenocopias), lo cual sugiere que el gemelo a pesar de tener la misma carga genética para desarrollar la enfermedad no estuvo expuesto a los factores predisponentes ambientales, razón por la cual no desarrolló la esquizofrenia.

Los gemelos con esquizofrenia comparados con los partos únicos presentan mayor frecuencia de complicaciones intrauterinas y perinatales : menores períodos de gestación, bajo peso al nacer, mayor frecuencia de malformaciones congénitas, retardo mental y parálisis cerebral, hechos que se han relacionado con un aumento en el tamaño de los ventrículos cerebrales, alteración que sirve de base a la teoría que considera a la esquizofrenia como un trastorno del neurodesarrollo.

La posibilidad de que el aumento en el volumen ventricular en la esquizofrenia sea debido a una alteración genética ha sido estudiada en gemelos monozigotos discordantes para esquizofrenia, en donde los gemelos afectados por el trastorno presentan alteraciones a nivel ventricular que no se observan en los gemelos sanos.

Estudios de adopción. Leonard Heston ha llevado a cabo un excelente trabajo en Estados Unidos y Canadá en donde encontró un mayor riesgo de

esquizofrenia en los hijos biológicos de padres con esquizofrenia que en los hijos adoptados. El estudio de Kety realizado en Dinamarca identificó los hijos adoptados que presentaron esquizofrenia y determinó la prevalencia de esquizofrenia en sus padres, encontrando que es mayor en los padres biológicos que en los padres adoptantes. El estudio mostró también una mayor incidencia de trastorno esquizotípico de la personalidad en los familiares de los pacientes con esquizofrenia.

Wender realizó un trabajo donde utilizó el paradigma de crianza cruzada (cross-fostering paradigm) al estudiar niños adoptados cuyos padres biológicos no padecían esquizofrenia pero habían sido adoptados por padres con esquizofrenia y encontró que el riesgo de padecer esquizofrenia en estos niños no aumentaba.

Análisis generales de segregación. Sus resultados no son concluyentes; al parecer se trata de una herencia de tipo poligénico y multifactorial. Sin embargo, las enfermedades de tipo poligénico afectan a más del 10% de la población y la esquizofrenia solo afecta al 1%.

Genes candidatos. Se están analizando los genes de los receptores dopaminérgicos (D1, D2, D3, D4, D5), de los receptores glutamérgicos (5 receptores), del receptor GABA_A, de los receptores del sistema de la serotonina, como el 5-HT_{1D}- α receptor y el 5-HT_{2A}, del factor de crecimiento neuronal la neurotrofina 3 (NT-3).

El gen del receptor D3 localizado en el cromosoma 3q13.3 parece combinar las hipótesis de la existencia de una alteración dopaminérgica como causante del trastorno esquizofrénico. Los estudios han demostrado una asociación positiva entre la alteración del gen y la presencia del trastorno, aun cuando los resultados han sido contradictorios en pacientes portugueses.

El estudio del NJMH de los Estados Unidos puso en evidencia diferencias entre las poblaciones afro-americanas y europeo-americanas estudiadas. En la primera se observó una posible evidencia de alteraciones en los cromosomas 6,8,9 y 13, en tanto que en la segunda la evidencia correspondía al cromosoma 10p. Estos resultados ponen de manifiesto la necesidad de estudiar poblaciones homogéneas para evaluar los resultados de ligación genética,

Los análisis de ligación genética en un estudio con 500 familias y más de 200 miembros afectados con esquizofrenia no fueron concluyentes para identificar alteraciones en los cromosomas 3,6,8,14 como se supuso en un principio.

Genes del neurodesarrollo y esquizofrenia. El neurodesarrollo es un proceso complejo en el que interactúan factores genéticos y no genéticos, tales como factores solubles, factores de contacto celular o la proteína de matriz extracelular. Además, cada estructura del SNC cesa su desarrollo a diferentes edades; por ejemplo, existen evidencias que el desarrollo de la corteza cerebral, especialmente la corteza prefrontal y las vías dopaminérgicas completan su desarrollo después de la pubertad.

Algunos estudios han identificado alteraciones en los genes homeóticos que codifican los factores de transcripción genética y originan alteraciones cerebrales (esquizoencefalopatía).

La molécula de adhesión celular neuronal (NCAM) es una proteína de la membrana celular responsable de la adhesión entre las neuronas, que juega un papel primordial en los procesos de morfogénesis, diferenciación y migración neuronal. Los estudios desarrollados por Vicente han demostrado alteración en los niveles de la NCAM. El gen que regula la proteína está localizado en el cromosoma nq23 y posee polimorfismo.

Los estudios de análisis de ligación genética llevados a cabo en cinco familias y los análisis de asociación realizados en 71 familias nucleares han demostrado alteraciones a nivel del lóbulo temporal en todos los miembros afectados, que sugieren la posibilidad de una mutación a nivel del gen de la NCAM como responsable del proceso esquizofrénico.

Las neurotrofinas son las responsables de la sinaptogénesis, de la poda neuronal, del crecimiento en tamaño del soma y de la supervivencia de las neuronas. También se conocen como los "factores de crecimiento" e incluyen al factor de crecimiento neuronal (NGF), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y las neurotrofinas 3 (NT-3)

H,5(NT-4/5).

En los estudios post mortem de pacientes esquizofrénicos se ha encontrado una disminución del 20-30% del BDNF, cuyo gen está localizado en el cromosoma np13. Los estudios genéticos han sido contradictorios aunque sugieren la presencia de dos alelos, de los cuales el alelo A parece ser el responsable de la alteración genética.

La neurotrofina 3 (NTF-3) es la más abundante durante el desarrollo cerebral, especialmente en el área del hipocampo. El gen humano de la NTF-3 está localizado en el cromosoma i2p13 y posee más de 11 alelos. Los estudios de asociación genética sugieren la presencia de una alteración, especialmente en los pacientes masculinos, relacionada con las formas más severas de esquizofrenia.

La liberación del neurotransmisor es primordial para enviar la señal a la neurona post-sináptica y juega un papel importante en el desarrollo y supervivencia de las neuronas. La liberación del neurotransmisor depende de una serie de interacciones entre las proteínas de la vesícula sináptica y las de la membrana presináptica-

Se han identificado cuatro sinerginas (Ia, Ib, IIa, IIb) que activan los microfilamentos y regulan la movilización de las vesículas que contienen el neurotransmisor.

La proteína asociada al sinaptosoma (SNAP-25) juega un papel primordial en la liberación del neurotransmisor a nivel de la hendidura sináptica y se ha encontrado disminuida en varios estudios con pacientes esquizofrénicos, especialmente a nivel del hipocampo y de la corteza prefrontal, pero todavía no

se han completado los estudios de asociación genética que permitan afirmar su papel en la enfermedad esquizofrénica.

Mutaciones genéticas.

Desde los estudios de Bassett (1988) se ha observado trisomía en el cromosoma 5 pero no se ha podido encontrar una correlación entre la trisomía y los síntomas esquizofrénicos.

FALTA LA PAGINA 32 – 33 –34

El trabajo desarrollado por Kleín (1998) al investigar el trastorno de pánico producido al inhalar CO₂, como posible marcador biológico, demostró agregación familiar, que es más prevalente en los familiares de primer grado de los pacientes con trastorno de pánico. Estos resultados sugieren que el riesgo de morbilidad para el trastorno es mayor en los familiares de primer grado que presentan un resultado positivo en la prueba de inhalación del CO₂. Además, Bellodi ha demostrado en un trabajo reciente que existe una mayor concordancia entre el trastorno de pánico y la respuesta de inhalación de CO₂ en gemelos monozigotos (55.6%) que en dizigotos (12.5%).

Debido a la complejidad de los síntomas clínicos del pánico no se han podido desarrollar trabajos genéticos dentro del concepto mendeliano de transmisión genética. Los estudios no paramétricos que buscan identificar un alelo compartido no han mostrado resultados concluyentes.

Como posibles genes candidatos se han clonado y estudiado los genes de los receptores serotoninérgicos, adrenérgicos y gabaérgicos y los genes de enzimas como la triptofano hidroxilasa o la tirosina hidroxilasa. Los resultados más satisfactorios, aunque no concluyentes, se han obtenido con el gen de la tirosina hidroxilasa-

Investigaciones recientes sugieren que el gen transportador de la serotonina es codificado por un gen localizado en el cromosoma 17q11.2 y que su pleomorfismo puede estar relacionado con la presentación de episodios de pánico. Actualmente se llevan a cabo trabajos con el gen del receptor B de la colecisto quinina (CCK-B).

Las investigaciones acerca del modo de transmisión genética del trastorno de pánico no han sido concluyentes. Al parecer el trastorno puede transmitirse mediante un solo gen, dominante o recesivo, con penetrancia incompleta y tasas variables de fenocopias o puede tratarse de una entidad de etiología poligénica.

Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)

La prevalencia del TOC es del 1.1-3.3% en la población general de los Estados Unidos. Las cifras se han obtenido al aplicar la entrevista

TABLA 2.1

estructurada DIS (Diagnostic Interview Study) que posee poca validez y puede sobrestimar la frecuencia del trastorno.

Los aspectos familiares del TOC permanecen en controversia por la dificultad para encontrar "controles" adecuados entre los familiares de los pacientes y porque la mayoría de los estudios se han hecho utilizando el método de historia familiar indirecta que produce un subregistro de los síntomas.

Los estudios familiares más recientes han encontrado asociación entre los síntomas obsesivos y la presencia trastornos motores crónicos, como los tics, y el síndrome de la Tourette. El estudio llevado a cabo por Paúl (1995) encontró que el 10.9% de los familiares presentan síntomas obsesivos en comparación con el grupo control en donde sólo el 1.9% de los familiares reportó sintomatología obsesiva.

La revisión de la literatura llevada a cabo por Rasmussen y Tsuang (1986) reportó concordancia del 65% en los gemelos monozigotos. La cifra de concordancia ha sido mayor en estudios recientes, en los cuales desafortunadamente el número de pares gemelares estudiados constituyen una muestra muy pequeña.

Los análisis de segregación sugieren un mecanismo de transmisión genética de tipo dominante con penetrancia incompleta.

En el momento actual son pocos los estudios de ligación genética que se han realizado, los cuales suponen una alteración en el cromosoma 4p13.

Actualmente se llevan a cabo estudios de asociación sobre los genes de los receptores de dopamina, específicamente los genes de los receptores D2 y D4. El gen del receptor D4 parece estar asociado con las conductas de búsqueda de emociones nuevas (novelty seeking behavior) y se ha observado que una alteración del tipo de delección 13bp en el exon 1 altera el funcionamiento del receptor.

Enfermedad de Alzheimer

Actualmente se estudia la existencia de factores genéticos heredo-familiares en su etiología. Es difícil valorar el riesgo de presentación de la enfermedad en los familiares de los pacientes porque con frecuencia los familiares mueren a causa de otras enfermedades antes que se diagnostique en ellos el cuadro demencial.

La mayor parte de los estudios realizados sugieren que los signos de afasia, apraxia y agnosia pueden ser heredados mediante un patrón autosómico dominante.

Los investigadores han encontrado correlación entre los síntomas de la enfermedad de Alzheimer y alteraciones en los cromosomas 14,19 y 21. El 2-3%

de todos los familiares con enfermedad de Alzheimer presentan mutación en el gen que codifica la proteína precursora amiloide (APP) que se localiza en el cromosoma 21.

Las alteraciones en el cromosoma 19 han mostrado correlación con la aparición tardía de los síntomas demenciales. Los estudios de asociación han encontrado que los pacientes en quienes los síntomas de demencia aparecen en forma tardía presentan alteración en el gen que codifica la apolipoproteína E (APO-E) que se localiza en el cromosoma 19. Este alelo se utiliza actualmente como marcador de la enfermedad en los estudios de ligación genética.

La enfermedad de Alzheimer es heterogénea desde el punto de vista genético, razón por la cual, se observan en los familiares mutaciones en diferentes cromosomas. El hecho de que un familiar presente una mutación genética relacionada con la enfermedad de Alzheimer no significa que indefectiblemente va a padecer la enfermedad.

El riesgo de heredar la enfermedad es del 50% (riesgo genético) pero el riesgo de presentar la enfermedad es del 35% a los 85 años de edad, por lo cual el riesgo de expresión de los síntomas es del 15% (riesgo fenotípico).

Trastorno por déficit de atención

El trastorno por déficit de atención es una entidad familiar. Su pre-valencia en la población general es del 10% pero en los familiares de los pacientes es del 25% e inclusive, en los familiares de segundo grado es del 9% para los hombres y 1% para las mujeres. Los estudios sugieren un riesgo mayor de presentación en los pacientes masculinos.

Los estudios con gemelos han encontrado concordancia del 51% en monozigotos comparados con el 33% en los dizigotos.

El trastorno al parecer se transmite en forma monogénica, auto-sómica dominante con penetrancia incompleta. La penetrancia es mayor en niños (46%) que en niñas (31%).

Como genes candidatos se han estudiado los relacionados con el sistema dopaminérgico, al tener en cuenta la mejoría clínica que se observa en los pacientes al administrarles metilfenidato (ritalina) un inhibidor del transporte de la dopamina y, en segundo lugar, la proclividad de los pacientes con déficit de atención a presentar abuso de sustancias psicoactivas.

Los resultados más concluyentes se han encontrado con el gen del receptor D4, que está correlacionado con el mecanismo de acción del metilfenidato y con las conductas de excitabilidad, impulsividad y búsqueda de nuevas emociones.

El estudio genético del trastorno presenta dificultades porque con frecuencia los síntomas son encubiertos por otros trastornos o son diagnosticados como un trastorno oposicionista de la conducta.

El hecho de que el trastorno por déficit de atención persista en la edad adulta sugiere la existencia de una forma clínica estable y, en segundo lugar, que los trastornos neurobiológicos no cambian con la edad. Las nuevas investigaciones

están encaminadas a encontrar los genes relacionados con el fenotipo del trastorno.

CONSEJERÍA GENÉTICA

La consejería genética es definida por Folstein & Folstein como la información y educación que se brinda al paciente o al consultante sobre los factores genéticos de riesgo y el pronóstico clínico de una enfermedad en particular y las posibles consecuencias del trastorno en él, en sus hijos o en la vida fetal. Con frecuencia implica discutir y aclarar las creencias y distorsiones que se tienen sobre la etiología y el curso clínico de una enfermedad.

La información y la educación suministradas además de despejar dudas y brindar estrategias para mejorar la calidad de vida, con frecuencia debe ayudar a la toma de decisiones sobre la viabilidad de nuevos embarazos, la continuación de los estudios académicos o la permanencia en su empleo por parte del paciente, o la toma de un seguro médico.

La consejería genética es más que un curso de actualización en genética para padres, familiares y pacientes. Debe suministrar al paciente o al consultante un grado adecuado de información, pero a su vez, debe brindar el apoyo terapéutico necesario para aumentar su esperanza y su calidad de vida.

Es necesario confirmar siempre el diagnóstico y no suministrar información a los padres o familiares que acuden a consulta con el nombre de la enfermedad, sin mayores datos clínicos ni paraclínicos, movidos únicamente por el afán de buscar información para disminuir la ansiedad o la confusión que el supuesto diagnóstico ha despertado en el núcleo familiar.

Es imprescindible brindar la información adecuada en los términos precisos para evitar malas interpretaciones por parte del paciente o de sus familiares. Es decir, la información debe ser transmitida en una forma efectiva.

Si es posible, se debe proporcionar al paciente y a sus familiares material escrito que corrobore la información suministrada.

La consejería genética está basada en los riesgos empíricos y no en el verdadero conocimiento de la vulnerabilidad individual para padecer un trastorno psicopatológico como la esquizofrenia o la enfermedad bipolar. Infortunadamente tanto la esquizofrenia como la enfermedad bipolar se inician en la edad adulta temprana y además de limitar la productividad y el desarrollo social del paciente plantean al enfermo y a su familia diferentes interrogantes sobre la evolución de la enfermedad y la posibilidad de que sus hijos u otros familiares puedan padecer la enfermedad.

Las investigaciones genéticas sobre los trastornos mentales no han obtenido resultados concluyentes sobre el modo de transmisión genética y debido al grado variable de penetrancia, resulta imposible precisar el verdadero riesgo genético de padecer la enfermedad mental. Sin embargo, el riesgo de que un

familiar padezca un trastorno mental es aproximadamente de un 10% y rara vez alcanza el 50%.

En la actualidad no se han identificado marcadores biológicos confiables y precisos sobre la enfermedad mental, por lo cual resultan ineficaces las pruebas genéticas como el cariotipo humano, la amniocentesis o la biopsia de la vellosidades coriónicas, que han mostrado tener utilidad terapéutica para el diagnóstico precoz de entidades como el síndrome de Down.

Las pruebas genéticas son útiles en las entidades con patrón genético recesivo que inician sus manifestaciones clínicas en edad temprana. Por estas razones no están indicadas para los trastornos mentales, que como es bien sabido, poseen un patrón genético dominante y sus manifestaciones clínicas se inician tardíamente, hacia la adolescencia o la edad adulta temprana. Parece existir consenso entre los diferentes autores sobre la posibilidad de que el paciente pueda tener hijos. Sólo se recomienda evitar la paternidad en los casos en los que la enfermedad es clínicamente inmanejable y hace imposible que el paciente pueda asumir su rol de padre o madre,

Es necesario recordar que el riesgo de padecer una enfermedad con carga genética en los familiares de primer grado se incrementa cuando ambos padres padecen la enfermedad. Por esta razón, no se aconseja procrear a una pareja en la cual ambos cónyuges padecen esquizofrenia o enfermedad bipolar.

La consejería genética debe ser manejada dentro del marco de la intervención en crisis. Como todo acto médico es confidencial; debe involucrar siempre al paciente y en lo posible debe mantener el equilibrio familiar, que en estos casos es muy frágil.

La primera meta a alcanzar es obtener una real y precisa historia familiar del trastorno y de la presentación de los signos y síntomas en los diferentes familiares.

En segundo lugar, se deben brindar alternativas reales y ayuda psicoterapéutica adecuada para manejar la ansiedad y la herida narcisística que el diagnóstico clínico y su potencial genético han ocasionado en el paciente, su cónyuge y sus familiares.

Por último, se deben diseñar estrategias de prevención y tratamiento precoz para las recaídas clínicas y estrategias de prevención e identificación de los síntomas y signos precoces en los familiares en riesgo.

A manera de corolario, los médicos y estudiantes de medicina, que se ven abocados a suministrar consejería genética sobre los trastornos mentales, deben recordar que :

- No siempre existe concordancia entre el genotipo y el fenotipo.
- La enfermedad mental no es causada por un gen único.
- No todos los trastornos familiares son transmitidos genéticamente.
- Algunas mutaciones genéticas no son transmitidas de padres a hijos.
- La expresión de los genes depende de factores ambientales.

- Es necesario tener en cuenta los factores de malformación congénita que pueden producir las medicaciones. Por ejemplo, el uso de las sales de litio en el tratamiento de la enfermedad bipolar se ha asociado con cardiopatías como la enfermedad de Ebstein. Los nuevos psicofármacos y las terapias de tipo cognoscitivo y comportamental han mejorado la calidad de vida del paciente y han disminuido su sufrimiento y el de sus familiares.

LECTURAS SELECCIONADAS

BASSETAS

Chromosomal aberrations and schizophrenia autosomes. Br J P.sychiatry 1992, i6i : 323-334.

BELLODI L., PERNA G., CARDINOLA D., ET AL

CO2 induced panic attacks : a twin study. Am J Psychíatry 1998 ; 155 :n84-ii88

BENES F.M., DAVIDSON J., BIRD D.E.

Quantitative cytoarchitectural studies ofthe cerebral cortex ofschizophrenics. Arch Gen Psychiatry 1986 ; 43 : 31-35

BYERLEY W., COON H.

Stmtegies to Identify Genes for Schizophrenia. In : American Psychiatric Press Annual Revéw of Psychiatry. Volume 14. üldham JM, Riba MB (Eds). American Psychiatric Press Inc. Washington D.C. 1995

CROWE R.R., NOYES R., PAULS D.L., ET AL

Afamily study of panic disorder. Arch Gen Fsychiatry 1983 ; 40 :io65-io69.

CROWE R.R., NOYES R. THi WILSON A.F., ET AL

A linkage study o/panic disorder. Arch Gen Psychiatry 1987 ; 44 :933-957

FOLSTEIN S.E., FOLSTEIN M.F.

Genetic Conseling for Psychiatric Disorders; Teaching (^onsulíands about Genotypes and Phenotypes. In : American Psychiatric Press Annual Rcviev of Psychiatry. Volume 14- Oidham JM, Riba MB (Eds). American Psychiatric Press Inc. Washington D.C. 1995

GERSHON E.S., NURNBERGER J.I.

: Bipolar IHness. In : American Psychiatric Press Annual Review of Psychiatry. Volume 14. Oidham JM, Riba MB (Eds). American Psychiatric Press Inc. Washington D.C. 1995

HESTON L.L,

Psychiatric disorders in foster family reared children of schizophrenic mothers. Br J Psychiatry 1960 ; na ^19-825

JOHANSSON E., BRENE S., ZHANG X.K., ET AL

Schizophrenia and neurotrophin-3 alleles. Acta Psych Scand 3997 ;95:4i4-4i9

KENDLER K.S., HEATH A.C., MARTÍN N.G., ET AL

Symptoms of anxiety and symptoms of depression: same or different environments?, Arch Gen Psychiatry 1987; 44 -•451-457

KENDLER K.S., NEALE M.C., KEISLER R.C., ET AL.

Major Depression and phobias; the genetic and environmental sources of comorbidity. Psychol Med 1993 ; 23 '361-371

KENDLER K.S., McLEAN C.J., O'NEILL F.A., ET AL.

Evidence for a schizophrenia vulnerability locus on chromosome 8p in the Irish Study of High-Density Schizophrenia families. Am J Psychiatry 1996; 153 .•1534-1540

KENNEOV J.I., PATO M.T., BAUER A., ET AL

Genetics of Schizophrenia: Current Findings and Issues. CNS Spectrums 1999:4(5) •.17-21

KETY S.S., ROSENTHAL D., WENDER P.H., ET AL

The types and prevalence of mental illness in the biological and adoptive families of adopted schizophrenics. In ; The Transmission of Schizophrenia. Rosenhan D, Kety SS (Eds) Pergamon, Oxford. UK. 1965

KLEIN D-F.

Panic and Phobic anxiety : Phenotypes, endophenotypes and genotypes. Am J Psychiatry 1991; 147 ;147-149

KNOWLES J.A., WEISSMAN M.M.

Panic Disorder and agoraphobia, in : American Psychiatric Press Annual Review of

Psychiatry. Volume 14. Ollman JM, Riba MB (Eds). American Psychiatric Press Inc. Washington D.C.; 1995

KRINGLE E., CRAMER G.

Offspring of monozygotic twins discordant for schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1989; 46 .-873-877

MARAZZITI D., ROTUNDO A.

Genetics of Panic Disorder. CNS Spectrum 1999 ; 4(6):62-70

MCÍLASHAN T.M., WILLIAMS P.V,
Schizoaffective psychosis. í: Manic, bipolar and depressive subtypes. Arch Gen
Psychiatry 19^7; 44 . •138-139.

MUGLIA P., MACCIARDI F., KENNEDY J.L.
The neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia : Genetics Investi
gations. CNS Spectrum 1999 ; 4(6) 78-90

NICOUNI H., CRUZ C., CAMARENA B., ET AL.
Undentanding the Genetic Basis o f O bsesive-Compulsivo Disorder. CNS
Spectrum 1999; 4(5) ;32-48

PATO C.N., KENNEDY 7.1.. -, BAUER A., ET AL
Genetics of Bipolar Disorder. CNS Spectrum 1999 ; 4(6): 22-29

'PAULS D.L., BUCHER K.D., CROWE K.R., ET AL
' A genetic study of panic disorder pedigree. Am J Hum Genet 1980 ; y. :639-644

PAULS D.L., ALSOBROOK, I.P., PHIL M., ET AL
' • A family stlidy of Obsessive-Compulsive Disorder. Am J Psychíatry 1995 ; 152
:76"84

'PEKKARINEN P., TERWILLIGER J., BREDBACKA P. ET AL
^Evidence of ü predisposing locus to bipolar disorder on Xq24-q27.; in an
extended i Finnish pedigree. Genome Res 1995 ; 5 :io5-ii5-;

RAM R., SCHINDLER, K.M., BAUER A. ET AL.
. The Genetics of Attention-Deficit-Hiperactivity Disorder. CNS Spectrum 1999 ;
4(5):49-54

VRASMUSHÍPI S.A., TSUANG M.T.
1Clinical Characteristics and family history in DSM-III Obsessive-Compulsive
Disorder. Am J Psychialry 19^ ; 143 :3i7-322

SUDDATH R.L., CHKISTISON G.W., TORREY E.F., ET AL
Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for ""
schizofihrenia. N Engi} Med 1990; 322 .-789-794

TSUANG M.T., FARAONE, S.V.
^fhe Genetics of Mood Disorders. Johns HopRins University Press. Baltimore.
1990

VICENTE A.M., KENNEDY J.L.

the genetics of neurodevelopment and schizophrenia. In : Neurodevelopment and the adult psychopathology. Keshavan M, Murray RM (eds). Cambridge University Press. Cambridge, UK. 1997.

VICENTE A.M., MACCIARDI F., VERGA M., ET AL

DISCIN and schizophrenia : genetics studies. Mol Psychiatry 1997 ;2:65-69

WENDER P.H., ROSENTHAL D., KETY S.S., ET AL

Cross-fostering; a research strategy for clarifying the role of genetic and environmental factors in the etiology of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1974 ; 30 :121-128

Rodrigo Escobar G.

Primer episodio psicótico

- concepto
- curso clínico
- factores de predicción
- tratamiento precoz

EMIL KRAEPELIN se refirió a la esquizofrenia como *dementia praecox* y la definió como un trastorno mental progresivo, de etiología orgánica desconocida, que se inicia en la adolescencia y conduce a un deterioro irreversible en la capacidad mental e instrumental. Sin embargo, desde mediados del siglo pasado se ha observado una evolución diferente, posiblemente menos maligna de la enfermedad.

Para explicar este fenómeno se han esgrimido diferentes argumentos, entre ellos, la disminución en la frecuencia de aparición de los tipos catatónico y hebefrénico, las modalidades más graves de la enfermedad. Manfred Bleuler observó una disminución en la presentación de la "esquizofrenia catastrófica", una forma muy severa de la enfermedad que había descrito su padre Eugen Bleuler a principios del siglo pasado. Además, se ha observado una importante reducción en las tasas de permanencia hospitalaria en la primera mitad del siglo XX, que han pasado de un 55% de egresos en los pacientes con esquizofrenia en la década de 1913 a 1923, a un 72% de altas entre 1943 y 1952. Probablemente estos hallazgos tienen que ver con la mejoría en las condiciones hospitalarias de los pacientes y con la utilización de la terapia electroconvulsiva (TEC) que hizo su aparición a finales de los años 30.

Con el advenimiento de los neurolépticos se reportaron cambios en el curso clínico de la enfermedad. En estudios hechos con modalidad de "imagen en espejo" en los cuales se compararon cohortes de pacientes sin tratamiento farmacológico (1938-1950) versus cohortes de pacientes con tratamiento con clorpromazina o TEC (1951-1957), se encontró una disminución en las tasas de pacientes "severamente" deteriorados (estados continuos irreductibles de catatonía o hebebrénia) del 16% al 9%.

Es importante anotar que en estos estudios se comenzó a percibir que la mejoría, o un curso menos deteriorante al recibir tratamiento, se observaba en los enfermos que habían tenido un tiempo muy prolongado de duración de la psicosis sin tratamiento (PST), es decir un inicio tardío del tratamiento biológico. Este hecho probablemente despertó el interés por el tratamiento precoz de la enfermedad.

A partir de los años 80 se iniciaron programas de detección e intervención temprana en los trastornos psicóticos siendo los programas más relevantes el desarrollado por Falloon y colaboradores a partir de 1984 en el área rural de Buckingham en Inglaterra y el de McGorry y colaboradores a principios de los años 90 en Melbourne, Australia. Inicialmente ambos proyectos buscaban encontrar pacientes con síntomas prodrómicos de la enfermedad para tratarlos con dosis bajas de neurolépticos típicos como la tioridazina y aplicar diferentes

modalidades de intervención psicosocial para valorar posteriormente la respuesta a este esquema terapéutico.

Es indudable el creciente interés científico en el tema; por ejemplo la base de datos médicos "M E D L I N E ", muestra, al buscar "first psychotic episode" (primer episodio psicótico)» solo 4 reportes en el año 1982 y 45 en el año 1999.

CURSO DEL PRIMER EPISODIO PSICÓTICO

Aunque el inicio de la esquizofrenia es más temprano en los hombres que en las mujeres, se ha encontrado en ambos sexos, que antes de la aparición de los síntomas típicos de la enfermedad, es frecuente hallar una serie de signos y síntomas prodrómicos que se presentan de manera insidiosa y que puede aparecer, incluso, dos años antes del comienzo de los síntomas psicóticos francos.

La fase temprana de la psicosis puede ser considerada como un "período crítico" que ofrece excelentes oportunidades para la prevención secundaria de las incapacidades producidas por la psicosis. Se ha observado que la progresión de la enfermedad es más grave, cuando el tratamiento biológico se inicia en los dos primeros años posteriores a la eclosión del episodio psicótico porque la mayoría de los pacientes alcanzan una meseta de resistencia al cabo de este tiempo. Las intervenciones en este período tienen como objetivo el tratamiento temprano del primer episodio, prevenir las recaídas, obtener el ajuste psicosocial y la reinserción social tempranas y reducir la resistencia temprana al tratamiento psicofarmacológico de la enfermedad.

Una vez se realiza el tratamiento, la tasa de remisión total de los síntomas clínicos en los pacientes con primer episodio psicótico es del 74% al año de seguimiento. Pero si medimos la adaptación social de los pacientes después de un primer episodio, solamente un 18% alcanza calificaciones de muy buena o excelente a los dos años de evolución.

La posibilidad de recaída de los pacientes, después de estar clínicamente compensados, aumenta dramáticamente en función del tiempo, pasando del 16% al año de haber dejado el tratamiento a un 81.9% a los cinco años sin medicación. Resulta, por lo menos curioso, que con estas cifras tan altas de recaídas, la Asociación Americana de Psiquiatría recomienda tratar con neurolépticos solamente durante un año a los pacientes con un primer episodio de esquizofrenia.

FACTORES DE PREDICCIÓN DEL CURSO DEL PRIMER EPISODIO PSICÓTICO

Los síntomas extrapiramidales idiopáticos han recibido especial atención porque se asocian con un mayor número de síntomas negativos, peor pronóstico, mayor tiempo para la remisión de los síntomas psicóticos y una mayor posibilidad de presentar efectos secundarios extrapiramidales inducidos por los neurolépticos. Se ha encontrado que hasta un 17% de los pacientes presentan signos extrapiramidales de base, un 1% discinesia y un 7.6% movimientos involuntarios sin haber recibido neurolépticos previamente.

La adaptación premórbida es otro de los factores de pronóstico que se ha estudiado en los pacientes con primer episodio psicótico. En un estudio recientemente publicado, se observó que los pacientes con mala adaptación en el colegio y con aislamiento social premórbido, medido en la adolescencia temprana y la adolescencia tardía con la Premorbid Adjustment Scale (PAS), recayeron más temprano que los controles. Ya Kane y su grupo habían reportado en un estudio de seguimiento longitudinal que los pacientes que estaban estables en su mejoría clínica y se les suspendía el tratamiento farmacológico, recaían más temprano en función del ajuste premórbido, de manera que a los 36 meses había recaído el 100% de los pacientes con mal ajuste premórbido y solamente un 20% de los enfermos que tenían un buen ajuste antes del brote de los síntomas de la enfermedad ($p=0.006$)

El tiempo de evolución de la enfermedad también ha sido objeto de análisis. En el estudio del Hospital de Hillside de Nueva York no se encontró, que el tiempo de evolución de la enfermedad antes de recibir tratamiento, estuviese relacionado directamente con la posibilidad de recaída de la enfermedad, pero si se observó una asociación con el pronóstico global absoluto de los pacientes. Por otra parte existe consenso en la observación de que a mayor tiempo de evolución de la enfermedad, hay una mayor resistencia de los síntomas para responder al tratamiento farmacológico.

Los estudios con neuroimagen que se han desarrollado de una manera sorprendente en la llamada década del cerebro y han permitido observar cambios a nivel de los lóbulos temporales y los hipocampos en pacientes con primer episodio psicótico que nunca han recibido tratamiento neuroléptico. Los síntomas positivos se asocian con anomalías de los lóbulos temporales y los síntomas negativos con un aumento del tamaño de los ventrículos laterales. Los pacientes con mala respuesta al tratamiento (sin remisión clínica o con recaídas tempranas), al ser comparados con los de buen pronóstico, al cabo de dos años de seguimiento, presentan un mayor volumen ventricular.

Por otra parte se ha observado que la disminución del volumen de los hipocampos es un factor de riesgo de recaída en pacientes con primer episodio esquizofrénico. Los estudios con neuroimágenes han demostrado que las disminuciones en el volumen cortical en las regiones temporales pueden ser reversibles con el tratamiento temprano.

Desde el punto de vista clínico, los factores de predicción más relevantes han sido los llamados síntomas prodrómicos. Los síntomas indicadores de pródromos temprano son el afecto depresivo, el aislamiento social, el deterioro en el funcionamiento de base, la disminución en la concentración y en la motivación, las alteraciones en el sueño, la ansiedad y cierto grado de suspicacia. Los síntomas prodrómicos más tardíos (aquellos que aparecen seis meses antes de la aparición de los síntomas psicóticos francos) son las conductas peculiares, el afecto inapropiado, el lenguaje vago, circunstancial o no apropiado, los problemas en la higiene personal, el pensamiento mágico y las experiencias perceptivas inusuales. Estos síntomas clínicos que son "factores de riesgo" para la psicosis también se han denominado síntomas psicóticos atenuados y hacen parte del cuadro clínico que el DSM-IV denomina Trastorno de Personalidad Esquizotípico que incluye ideas de referencia, pensamiento mágico o creencias extrañas, alteraciones en la percepción y el lenguaje, pensamiento peculiar, ideación paranoide y apariencias y comportamientos extraños.

También se han descrito los "síntomas básicos", que son caracterizados por experiencias dinámicas y síntomas cognoscitivos que usualmente solo el propio paciente reconoce y pueden aparecer hasta diez años antes del primer episodio.

En la medida en que estos síntomas son más tempranos su especificidad es menor. El grupo de Patrick McGorry ha encontrado en un estudio con nueve de estos síntomas prodrómicos muy poca confiabilidad entre los evaluadores, lo cual apoya la decisión de la Organización Mundial de la Salud y la Asociación Americana de Psiquiatría de no incluir estos criterios como parte de la nosología de la esquizofrenia.

TRATAMIENTO TEMPRANO DEL PRIMER EPISODIO PSICÓTICO:

Como se comentó anteriormente los primeros investigadores iniciaron el tratamiento con dosis muy bajas de neurolépticos típicos (25-100 mg diarios de tioridazina o clorpromazina) en los pacientes que presentaban los primeros síntomas prodrómicos obteniendo resultados esperanzadores e inclusive sorprendentes. Falloon logró una disminución de la incidencia anual de esquizofrenia de 7.4 por 100.000 habitantes a 0.75 por 100.000 habitantes, en un

periodo de 10 años en su grupo de pacientes del área rural de Buckingham en Inglaterra.

Los neurolépticos atípleos han representado un gran avance dentro de las posibilidades farmacológicas de los pacientes con trastornos psicóticos. Posiblemente su mayor beneficio radica en la menor posibilidad de generar efectos secundarios extrapiramidales, incluyendo la temida discinesia tardía.

A raíz del advenimiento de estos fármacos, las más prestigiosas guías de tratamiento para la esquizofrenia como el Proyecto de Algoritmo Psicofarmacológico de Harvard (1999) y las Guías Prácticas del Consenso de Expertos, han sufrido un cambio importante.

Actualmente los neurolépticos atípleos son considerados de primera elección en los pacientes que presentan un primer episodio psicótico, incluyendo el trastorno esquizofreniforme, la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo. Sin embargo, es sorprendente que aunque tan prestigiosas organizaciones hacen esta recomendación, en la actualidad no contamos con resultados de estudios farmacológicos controlados con neurolépticos atípicos en pacientes con primer episodio psicótico.

Solamente existe un estudio de esta naturaleza con olanzapina vs haloperídol en una subpoblación de 83 pacientes con primer episodio psicótico con diagnóstico de trastorno esquizofreniforme, esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. Sin embargo, a estos pacientes no necesariamente se les prescribió un neuroléptico por primera vez. Los resultados como era de esperar, mostraron una mejoría significativa de los pacientes que recibieron olanzapina con respecto a los del grupo de haloperidol en las puntuaciones totales de las escalas BPRS y PANSS, así mismo una menor proporción de aparición de síntomas extrapiramidales.

El resultado más sorprendente del estudio al comparar el grupo de pacientes que recibieron olanzapina en el primer episodio psicótico con los pacientes de múltiples episodios psicóticos que también recibieron olanzapina, es la mejor respuesta terapéutica, estadísticamente significativa, en los pacientes con primer episodio psicótico. Resultado que contrasta con los obtenidos con el haloperidol, porque no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes. Estos resultados sugieren que resulta más beneficioso para los pacientes prescribir este neuroléptico atípico desde el primer episodio psicótico.

Los resultados preliminares obtenidos con los neurolépticos atípleos en los pacientes con primer episodio nos obligan a preguntarnos que pasaría si estos medicamentos se utilizaran de manera temprana en los pacientes que están en las fases prodrómicas de la enfermedad, ¿Sería su curso más benigno? ¿Se disminuiría el deterioro de los pacientes?

Es imposible actualmente tener respuestas a estos interrogantes, sin embargo algunos grupos de investigación que trabajan en este campo han empezado a utilizar dosis bajas de neurolépticos atípleos en los programas de prevención y atención temprana de la psicosis. Es necesario seguir diseñando protocolos de atención y tratamiento temprano con la utilización de neurolépticos atípleos en pacientes que no han recibido previamente otros antipsicóticos y comparar los resultados definitivos para valorar la eficacia clínica y precisar, en forma definitiva, si las nuevas estrategias psicofarmacológicas influyen positivamente en el curso de la enfermedad esquizofrénica.

LECTURAS SELECCIONADAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia. Am J Psychiatry. 1997; 154(suppl4):1-63

BIRCHWOOD M., TODD P., JACKSON C.

Early intervention in psychosis: the critical-period hypothesis. Int Clin Psychopharmacol 1998; 13(suppl 1): 531-40

CHATTERJEE A., CHAKOS M., KOREEN A. ET AL.

Prevalence and clinical correlates of extrapyramidal signs and spontaneous dyskinesias in never medicated schizophrenic patients. Am J Psychiatry 1995;152: 1724-1729

FALLOON I.R.H.

Early intervention for first episodes of schizophrenia: A preliminary exploration. Psychiatry 1992;55:4-15

GELVIN M., BROWNE S., CAÑE A. ET AL.

Spontaneous abnormal involuntary movements in first episode schizophrenia and schizophreniform disorder: baseline rate in a group of patients from an Irish catchment area. Am J Psychiatry 1998;155:1202-1206

GROSS G., HUBER G., KLOSTERKÖTTER.

The early phase of schizophrenia and prediction of outcome. Int Clin Psychopharmacol 1998; 13 (suppl 1):s13-s21

HIRAYASU Y., SHENTON M.E., SALISBURY D.F ET AL.

Lower left temporal lobe MRI volumes in patients with first episode schizophrenia compared with psychotic patients with first episode affective disorder and normal subjects. *Acta Psychiatrica* 1998;155(10):1384-91

JACKSON H.J., MCGORRY P.D., DAKIS J. ET AL.

The inter-rater and test-retest reliabilities of prodromal symptoms in first episode psychosis. *Aust N Z J Psychiatry* 1996;30(4):489-504

KANE J.M., RIFKIN A., QUITKIN F, ET AL,

Flufenazina versus placebo in patients with remitted acute first episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1992;39:70-73

KANE J.M.

Managing first episode. Optimizing wellness across the life cycle of schizophrenia. 152nd APA annual Meeting. Washington DC. 1999

KESHAVAN M.S., HAAS G.L., KAHN C.E, ET AL.

Superior temporal gyrus and the course of early schizophrenia: progressive, static or reversible? *Psychiatr Res*, 1998; 32(3-4):161-7

KRAEPELIN E.

Dementia praecox and paraphrenia [1919] Traducido por RM Barclay. New York, NY:

Robért E. Krieger Publishing Company, 1971

LIEBERMAN J.A.

Pathophysiology in the clinical course of schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13 (suppl 1):s3-s6

LIEBERMAN J., JODY D., GELSLER S. ET AL,

Time course and biological correlates of treatment response in first episode schizophrenia. *Arch Gen. Psychiatry* 1993;50:369-373

MCGILSHAN T.H., JOHANNESSEN J.O.

Early detection and intervention with schizophrenia: rationale. *Schizophrenia Bull* 1996; 22(2):201-222

MCGORRY P.D., EDWARDS J, MIHALOPOULOS C. ET AL.

Eppic: an evolving system of early detection and optimal management. *Schizophr Bull* 1996,22(2) :305-26

MCGORRY P.D., EDWARDS J.

The feasibility and effectiveness of early intervention in psychotic disorders: the Australian experience. *Int Clin Psychopharmacology* 1998; 13 (suppl)S47-S52

MCGORRY P.D.

Prepsychotic intervention in schizophrenia: A stitch in time? Intervening during the prodromal phase of schizophrenia. 152nd APA annual Meeting. Washington DC. 1999

OSSELDEN, ZARATE C.A.

Consultant for the pharmacotherapy of schizophrenia. The Harvard Psychopharmacology Algorithm Project. *Psychiatric Annals* 1999; 29(5):252-267

ROBINSON D, WOURNER MG, ALVIR J.M, ET AL.

Factors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:241-247

SANGER T.M., LIEBERMAN J.A., TOHEN M. ET AL.

Ziprasidone versus haloperidol treatment in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 1999;156(1):79-87

YUNG A.R., PHILLIPS L.J., MCGORRY P.D. ET AL.

Can we predict the onset of first-episode psychosis in a high-risk group? *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13(suppl 1):S23-30

Rafael Alarcón Velandia

Las demencias

- epidemiología
- factores etiológicos
- clínica de las demencias
- criterios diagnóstico
- neuroimagenes y pruebas neuropsicologicas
- comorbilidad
- diagnostico diferencial
- conductas terapeuticas

ES UN RETO EN la actualidad considerar los procesos demenciales por sus implicaciones individuales, familiares, asistenciales y sociales.

A nivel individual es la pérdida progresiva de la identidad y de su contacto con el mundo externo, con el drama del olvido del sí mismo, de su historia vital y de paulatina confusión de su presente y su futuro.

A nivel familiar es la confrontación del ¿Qué hacer? La angustia y la tristeza de observar el deterioro mental del miembro familiar antes activo e independiente, ahora sumido en su propio olvido y necesitado de los cuidados para su supervivencia. Además de las repercusiones económicas, de tensión en el seno familiar, la reorientación de actividades y responsabilidades de todos o algunos de los allegados, con la consiguiente alteración psicoemocional del o de los cuidadores.

A nivel asistencial plantea el reto de brindar servicios oportunos, adecuados y de calidad a este grupo poblacional, cada vez mayor, y la realización de programas de tipo preventivo para disminuir el impacto de la enfermedad demencial y los procesos morbosos concomitantes, así como de instaurar servicios de rehabilitación física y psicoemocional. El incremento de la demanda de servicios asistenciales origina el incremento de los recursos logísticos, humanos y económicos para satisfacer las necesidades, los cuales deben ser considerados en una perspectiva de eficiencia y eficacia.

A nivel social el incremento de la población mayor y anciana, así como de los estados demenciales, origina transformaciones en todos los ámbitos de la sociedad con sus respectivas repercusiones económicas y de organización social. Interactúan consideraciones humanísticas, éticas, jurídicas, urbanísticas, ecológicas, de seguridad social, que impactan en los diferentes estamentos sociales y en el individuo demente.

EPIDEMIOLOGÍA

El mejoramiento de las condiciones sanitarias y el avance de la medicina, especialmente en el campo de las neurociencias, ha traído como consecuencia el mejoramiento de la esperanza de vida de la población (68 años para los hombres y 72 años para las mujeres en Colombia), lo cual origina una mayor proporción de población adulta y anciana en nuestro país.

Se estima que el 4% de la población es mayor de 65 años, aproximadamente 1.600.000 habitantes. Los estados demenciales corresponden al 5% de dicha población. Se proyecta que en las próxima década se duplicarán estos grupos poblacionales.

En los países desarrollados la prevalencia de los estados demenciales varían del 3,1-11,9% del total de la población. En estos mismos países estudios de incidencia de los trastornos demenciales presentan notables diferencias, posiblemente por las metodologías utilizadas. Sin embargo, las cifras de incidencia varían del 1-1,8% anual.

La prevalencia de las demencias se duplica cada cinco años a partir de los 65 años de edad. La Enfermedad de Alzheimer es la demencia más común, y comprende el 50-70% de los casos. Las demencias vasculares constituyen el 15-25% de los casos. El 5% corresponde a otros tipos de demencias.

Es un reto y una línea de investigación para nuestro país, el realizar estudios epidemiológicos clínicos en la población adulta mayor y anciana, conocer la prevalencia e incidencia de los estados de demencia, los costos que ellos representan, las necesidades asistenciales y sociales insatisfechas. La investigación epidemiológica repercutiría en plan acción en los sectores de educación y salud.

FACTORES ETIOLÓGICOS

Los trastornos demenciales se deben a diversas causas específicas que producen daño y alteración funcional cerebral y a la participación de procesos morbosos sistémicos que lesionan al cerebro. Las entidades pueden ser ordenadas en los siguientes grupos:

- Ø Enfermedades neurodegenerativas
- Ø Infecciones del SNC
- Ø Trauma del SNC
- Ø Trastornos nutricionales
- Ø Trastornos metabólicos
- Ø Trastornos vasculares cerebrales
- Ø Alteraciones genéticas y bioquímicas cerebrales
- Ø Tumores y lesiones intracraneales
- Ø Abuso crónico de drogas y sustancias psicotóxicas
- Ø Trastornos inflamatorios crónicos

Las manifestaciones clínicas, el curso de la enfermedad, la conducta terapéutica y el pronóstico dependen de la magnitud y ubicación de las lesiones iniciales y de la disfuncionalidad cerebral progresiva.

El conocimiento de los factores etiológicos de las demencias se han basado en: estudios poblacionales, estudios de familias y gemelos, estudios genéticos y de

bioquímica molecular, estudios epidemiológicos clínicos, estudios de radio imágenes (TAC, RNM, SPECT, PET), estudios neuropsiquiátricos y neuropsicológicos y estudios inmunológicos y de metabolismo neuronal.

En la etiología de la enfermedad de Alzheimer (EA) se han propuesto los siguientes factores etiológicos:

factores genéticos

Ø Proteína precursora de amiloide: el gen de esta proteína se encuentra en el brazo largo del cromosoma 21 (21q21.1), codifica al precursor de la proteína B-amiloide (APP) Su mutación determina un tipo de enfermedad de Alzheimer familiar de aparición precoz y baja frecuencia en la población.

Ø Las mutaciones del gen APP determina una E.A. autosómica dominante de penetrancia incompleta que se manifiesta en etapas tempranas de la vida y en menores de 65 años.

Ø Gen 182S/PS1: es el gen de la presenilina 1 (PS1) codificado en el cromosoma 14. Se han identificado más de 30 mutaciones de este gen que se relaciona con la aparición precoz de E.A.

Ø 5" GenSTMz/PS2: es el gen de la presenilina 2 (PS2) codificado en el cromosoma 1 y es responsable de un número reducido de casos de E.A. familiar.

Ø Gen APOE: se codifica en el cromosoma 19, presenta tres alelos diferentes en la población: 2-3-4. El alelo APOE4/4 se ha identificado como factor de predisposición a la EA, en tanto que el alelo APOE2/2 parece ser un factor protector.

Factores neuropatológicos

La enfermedad de Alzheimer está asociada con los siguientes hallazgos:

Ø Atrofia cortical difusa con surcos corticales aplanados y agrandamiento de los ventrículos cerebrales.

Ø Formación de depósitos de proteína beta-amiloide en el seno de las placas neuríticas y angiopatía amiloidea cerebral.

Ø Alteraciones del citoesqueleto neuronal y formación de ovillos neurofibrilares, por hiperfosforilación de la proteína tau.

Ø Pérdida de contactos sinápticos. Otros factores etiológicos en estudio

Ø Déficit de neurotransmisores: especialmente de la actividad de la colinaacetiltransferasa y de la acetilcolinesterasa en el SNC.

Ø Disminución de los receptores nicotínicos cerebrales, de la dopamina y de la actividad de la dopamina beta-hidroxilasa.

Ø También se ha involucrado alteraciones en la actividad de noradrenalina y el glutamato.

El conocimiento de la acción de los neurotransmisores y los neuromoduladores ha impulsado la investigación psicofarmacológica, y se dispone actualmente de medicamentos que actúan a diverso nivel tratando de mantener las funciones cognitivas y reducir el deterioro de las mismas.

Ø Alteraciones neurotróficas por un déficit de factores específicos (NGF-BDNF-Nt-3).

Ø Trastornos de la función neuroinmune.

Ø El aumento del calcio intracelular en el anciano y en los procesos demenciales origina la pérdida de la plasticidad y funcionalidad cerebral.

Ø Trastornos neuroinflamatorios crónicos.

Ø Fenómenos excitotóxicos mediados por el glutamato

Ø Formación de radicales libres por fracaso de mitocondrial de los sistemas antioxidantes endógenos y activación de los procesos de peroxidación lipídica que dañan la membrana neuronal.

Ø Alteraciones hemodinámicas y daños cerebrales.

Ø Edad mayor de 65 años

Ø Historia familiar de enfermedad de Alzheimer

Ø Depresión y estrés crónicos

Ø Traumas craneanos severos y tempranos.

La demencia vascular, la segunda en frecuencia, tiene como factores causales:

Ø Accidentes cerebro-vasculares de tipo isquémico.

Ø Infartos cerebrales lacunares múltiples y recurrentes ' Traumas craneoencefálicos con compromiso vascular

Ø Hipertensión arterial crónica

Ø Estrés crónico

Ø Encefalopatías arterioscleróticas

Ø Diabetes

DETERIORO COGNOSCITIVO

Se define como deterioro cognoscitivo la disminución del rendimiento de las capacidades cognitivas, y según la International Psychogeriatric Association (IPA) debe cumplir con los siguientes criterios:

Ø Demostración del deterioro cognoscitivo observado en el individuo o informado por sus familiares o allegados.

Ø Inicio gradual y duración mínima de seis meses.

Ø Trastornos en la memoria, aprendizaje, atención, concentración del pensamiento, lenguaje y función visuoespacial.

Ø Disminución de las puntuaciones en las escalas evaluadoras del estado mental, o de tests neuropsicológicos bien estandarizados en individuos sanos según edad y escolaridad.

Exclusión de cualquier otro trastorno mental según la CIE-10 o el DSM-IV

Implicaciones del deterioro cognoscitivo

Es importante considerar los aspectos éticos, legales, asistenciales y sociales que se derivan del deterioro cognoscitivo de las personas ancianas, porque supone la disminución de sus funciones intelectuales y con ello su capacidad de adaptación y aprendizaje. Las consecuencias se evidencian en el deterioro de su independencia y alteraciones en su vida personal, familiar y social.

El médico y el personal de salud se enfrenta a la responsabilidad de determinar la capacidad intelectual y de autonomía para tomar decisiones por parte del demente o del anciano, con respecto a aspectos que tienen que ver con su patrimonio, su seguridad social y familiar, el tratamiento de los procesos patológicos concomitantes, el seguimiento de los mismos y las condiciones de vida a seguir.

Es preciso que el médico realice un detallado análisis de las condiciones orgánicas y mentales del anciano y del demente, mediante protocolos clínicos y pruebas neuropsicológicas estandarizadas y validadas, que le determinen con exactitud el estado funcional de cada una de las áreas de los procesos mentales. A su vez, debe documentarse con los familiares y allegados del demente sobre sus comportamientos, reacciones, lenguaje y pensamientos, evaluando críticamente esta información para eliminar sesgos de los informantes y evitar manipulaciones.

Esta labor implica un trabajo de equipo interdisciplinario con trabajo social, psicología, enfermería, antropología, gerontología y especialistas en psiquiatría y geriatría.

Deterioro cognoscitivo y envejecimiento normal

En el proceso de envejecimiento cerebral normal pueden declinar las funciones intelectuales en las áreas del pensamiento, lenguaje, aprendizaje, funciones cognoscitivas, procesos de adaptación, capacidad crítica y de análisis, y praxias. En general se conserva el estado de conciencia, los estados psicoemocionales y los rasgos generales de personalidad.

En el envejecimiento normal no se presenta deterioro grave o pérdida de las funciones cognitivas que conlleven a la disfuncionalidad del anciano o a procesos mal adaptativos que determinen riesgos para su salud o dificultades con su entorno.

Deterioro cognitivo y demencia

En los estados demenciales el deterioro cognoscitivo implica una serie de fenómenos que se caracterizan por:

Ø Afectación progresiva de sus funciones intelectuales.

Ø Pérdida progresiva de la independencia y de las capacidades de adaptación.

- Ø Disminución marcada en la capacidad de llevar a cabo tareas complejas.
- Ø Incapacidad para resolver problemas de la vida cotidiana, para comunicarse adecuadamente y tener cuidado de sí mismo.
- Ø Disfuncionalidad progresiva en su vida personal, familiar y social.
- Ø Aumento de la comorbilidad orgánica y mental.

CLASIFICACIÓN DE LAS DEMENCIAS

Demencia

Se deriva del latín de (desde afuera o fuera de) y mens (mente), lo que significa " estar fuera de la mente". Lo esencial de la demencia es el déficit cognoscitivo que incluye un deterioro importante inicial y progresivo de la memoria, con la aparición más tarde de afasias, apraxias, agnosias y alteraciones en las funciones ejecutivas.

Los rasgos de personalidad se efectan acentuándose o modificándose, así como la capacidad para resolver problemas y adaptarse a nuevas circunstancias. Hay un declinamiento de la funcionalidad personal, familiar y social.

Enfermedad de Alzheimer

Es el tipo de demencia mas frecuente. Se trata de un proceso neurodegenerativo de etiología múltiple, caracterizado por la presencia de placas seniles o neuríticas extracelulares que corresponden a depósitos de proteína precursora del beta-amiloide y por la formación de ovillos que indican degeneración neurofibrilar intracelular.

Es una enfermedad progresiva que se manifiesta inicialmente por una pérdida de la memoria inmediata y posteriormente compromete otras funciones cognoscitivas y los procesos de adaptación de la persona.

En 1907 Alois Alzheimer describió por primera vez la enfermedad en una mujer de 51 años. Posteriormente se adjudicó su nombre a los procesos demenciales que se caracterizan con pérdida de la memoria y deterioro cognoscitivo progresivo.

El diagnóstico definitivo se hace por patología postmortem.

Demencia vascular

Es el segundo tipo más frecuente de demencia. Puede presentarse en forma aguda o subaguda, dependiendo del daño vascular cerebral producido y el área comprometida. La hipertensión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular son considerados causales de este tipo de demencia. Se presenta en dos formas principales:

Ø Enfermedad de Binswanger que es una encefalopatía arteriosclerótica subcortical que se acompaña de múltiples infartos en la sustancia blanca que se extienden a las regiones corticales.

Ø Enfermedad de Cadasil que es una angiopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía. El gen se localiza en el cromosoma 19q12 como una mutación del gen Notch 3. Comienza en el adulto Joven, alrededor de la cuarta década con episodios recurrentes de isquemia transitoria, infartos lacunares y síntomas de demencia subcortical.

Demencia debida a Enfermedad de Parkinson

Entre el 20-60% de los pacientes con Parkinson presentan cuadros demenciales de aparición insidiosa y progresión lenta, caracterizados por deterioro cognoscitivo y motor, disfunción ejecutiva y deterioro de la memoria anterior.

Se asocia a cuadros depresivos y al enlentecimiento de los procesos del pensamiento. Es una enfermedad de los ganglios basales.

Demencia debida a la Enfermedad de Pick

Se caracteriza por la atrofia en las regiones fronto temporales, con pérdida neuronal y presencia de los cuerpos neuronales de Pick. En sus estadios tempranos se presentan cambios en la personalidad y el comportamiento, alteraciones en las funciones sociales, aplanamiento emocional, desinhibición y anormalidades prominentes del lenguaje- Puede presentarse apatía extrema o agitación psicomotora.

Su curso es progresivo y se presenta en personas mayores, entre los 50-60 años de edad. Es difícil diferenciarla de la enfermedad de Alzheimer, lo cual solo se hace con la patología postmortem en donde se evidencian los cuerpos de Pick,

Demencia debida a enfermedad de los cuerpos de Lewy

La enfermedad de los cuerpos de Lewy puede presentar cuadros demenciales en un 7-26% de los casos, y sus manifestaciones clínicas son similares a las de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo se caracteriza por la presencia de alucinaciones visuales, movimientos parkinsonianos y síntomas extrapiramidales, así como síntomas psicóticos. Los cuerpos de inclusión de Lewy se encuentran en el cortex cerebral.

Una característica clínica importante es que empeora con la administración de neurolépticos.

Demencia debida a la enfermedad de Huntington

Es debida a un desorden autosómico dominante que afecta los ganglios basales y otras estructuras subcorticales y motoras. Clínicamente presenta un entecimiento psicomotor, dificultad para realizar tareas complejas, e inicialmente, leve deterioro cognoscitivo. En etapas posteriores aparecen los movimientos coreoatetoides, depresión, síntomas psicóticos y el espectro demencial

Demencias debidas a otros factores morbosos

- Infección por el virus por inmunodeficiencia humana VIH.
- Lesiones de la estructura cerebral; tumores, hematoma subdural, hidrocefalia de presión normal)
- Trastornos metabólicos: hipotiroidismo hipercalcemia, hipoglicemia.
- Trastornos nutricionales: deficiencia de tiamina, de niacina y vitamina B
- Abuso de drogas y sustancias psicotóxicas.
- Infecciones del SNC-
- Trastornos inflamatorios crónicos que afectan al sistema nervioso central.

CUADRO CLÍNICO DE LAS DEMENCIAS

Las manifestaciones clínicas del cuadro demencial dependen de la conjugación de varios factores:

- Edad de aparición y curso de la enfermedad
- Intensidad del daño del S N C
- Localización inicial de los daños en las estructuras cerebrales y extensión de los procesos.
- Deterioro de la funcionalidad cerebral
- Factores etiológicos
- Comorbilidad orgánica y mental
- Factores socio-ambientales
- Factores protectores familiares y asistenciales

- Estructuras de la personalidad previa
- Tipo de demencia

En términos generales en todas las demencias, la sintomatología se inicia de una forma insidiosa, con manifestaciones vagas, síntomas sugestivos de enfermedad somática y fatiga, dificultad para realizar tareas complejas o que antes le eran fáciles de hacer, pérdida del vigor y del entusiasmo por actividades que le producían satisfacción. Se puede evidenciar falta de atención a los detalles, deterioro en la presentación personal, indiferencia hacia sus errores y limitaciones, incumplimiento con sus oficios y horarios, sentimientos bizarros o inadecuados ante situaciones de pérdida.

En las funciones cognoscitivas se aprecia disminución de la calidad y contenidos de los pensamientos, dificultades leves en el lenguaje y funciones motoras, disminución de sus capacidades cognoscitivas, especialmente en la memoria reciente y a corto plazo. La conciencia de dicho estado puede producir depresión, cambios comportamentales, acentuación o alteraciones de los rasgos de personalidad previa.

Esta fase inicial e insidiosa puede durar de 5-10 años en su establecimiento; generalmente en su comienzo es imperceptible por los familiares y allegados o por el mismo paciente, pero en períodos avanzados los cambios van siendo detectados y son objeto de consulta médica y psiquiátrica.

Se puede presentar una fase intermedia donde se observa un serio deterioro de las funciones mentales: trastornos de la memoria reciente ya mediano plazo, problemas para fijar nueva información, disminución del caudal de información, deterioro de las funciones de atención y orientación. La capacidad de cálculo es inexacto, decrece la habilidad para discriminar o conceptuar, hay pérdida de la claridad y organización de los procesos del pensamiento, fallas en el juicio sobre sí mismo y el entorno. Las afasias son frecuentes. Se pierde paulatinamente la independencia y la autonomía.

A pesar de los daños cognoscitivos no se encuentran lesiones neurológicas graves y solo en ocasiones pueden identificar signos neurológicos blandos. Si al examen, se encuentran signos neurológicos, éstos sugieren una lesión focal.

Es posible encontrar pacientes en una fase tardía con un deterioro profundo de todas las funciones cognoscitivas y orgánicas: la pérdida de la memoria es total, no reconocen a sus familiares y allegados, están desorientados, no comprenden lo que ocurre en su entorno y se tornan indefensos y completamente dependientes. El pensamiento es pobre y reducido, pronuncian frases incoherentes, cortas y repetidas. Presentan trastornos graves del sueño,

incontinencia fecal y urinaria, pobreza y lentitud de movimientos que pueden llegar a la rigidez y postura fija. En ocasiones presentan cuadros de agitación psicomotora y agresividad no dirigida. Son pacientes completamente dependientes e indefensos.

En la evolución de la enfermedad se puede presentar estados depresivos, ansiosos, psicóticos con ideación paranoide de tipo persecutorio y alucinaciones visuales y auditivas. Los cambios de personalidad ocasionan perturbaciones en el núcleo familiar.

Al examen neurológico se evidencia en forma progresiva las afasias, las apraxias y las agnosias. En proporciones menores se presentan estados convulsivos y síntomas de lesión neurológica focal, dependiendo del área comprometida. Las demencias vasculares presentan cefalea, somnolencia, disartria, parálisis pseudobulbar y síntomas relacionados con el daño y la disfuncionalidad cerebral correspondiente.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LAS DEMENCIAS

Existen diversos criterios de diagnóstico para los estados demenciales dependiendo de los grupos de investigación y de diversas organizaciones médicas, de acuerdo los enfoques y líneas de trabajo. Los más aceptados y utilizados son los criterios de diagnósticos de la CIE-10 de la Organización Mundial de la Salud, los del DSM-IV de la Asociación Psiquiátrica Americana y los criterios NINCDS-ADRDA del Work Group of the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association.

Por ser la Enfermedad de Alzheimer la demencia más frecuente transcribimos los criterios de diagnóstico del DSM-IV y los del NINCDS-ADRDA

Criterios del DSM-IV

El diagnóstico se hace si reúne los siguientes criterios :

A. Desarrollo de déficit cognositivo múltiple con:

- Deterioro de la memoria
- Uno o más de los siguientes trastornos cognoscitivos:
 - afasia
 - apraxia
 - agnosia
 - trastornos de funciones cognitivas

B. El déficit cognoscitivo de los criterios Ai y Az causa deterioro significativo de funciones sociales y ocupacionales con respecto a estados previos.

C. El curso de la enfermedad se caracteriza por comienzo insidioso y deterioro cognoscitivo progresivo.

D- El déficit cognoscitivo de los criterios Ai y A2 no es debido a:

- Otros trastornos del SNC que causan deterioro de la memoria y funciones cognitivas (enfermedad de Parkinson, enfermedad cerebro vascular, enfermedad de Huntington, hematoma subdural, tumor cerebral e hidrocefalia de presión normal)
- Condiciones sistémicas que causan demencias (hipotiroidismo, déficit de vitamina B12, ácido fólico o niacina, hipercalcemia, neurosífilis, SIDA)
- Intoxicación

E. El déficit cognoscitivo no ocurre exclusivamente en una fase de delirium.

F. El deterioro no está relacionado con ningún trastorno del Eje I

La codificación se basa en el tipo de inicio y en las características predominantes:

- De inicio precoz: antes de los 65 años
- con delirium
- con ideas delirantes
- con humor depresivo
- no complicada
- De inicio tardío:
- con delirium
- con ideas delirantes
- con humor depresivo í • no complicada

CRITERIOS DEL NINCDS-ADRDA

Los siguientes son los criterios de la NINCDS-ADRDA adaptados por Cacabelos:

Enfermedad de Alzheimer definitiva:

- El paciente reúne los criterios de EA probable.
- Hay evidencia histopatológica (biopsia o autopsia) compatibles con enfermedad de Alzheimer

PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS

Además de la historia clínica, el examen mental y de la aplicación de los criterios de diagnóstico, es necesario utilizar una batería de pruebas y tests neuropsicológicos para precisar el déficit cognoscitivo.

La aplicación de dichas pruebas depende del estado mental del paciente, de los protocolos clínicos o de investigación, y del proceso demencial en estudio.

- Examen Mínimo del Estado Mental (MMSE). Es una prueba que valora orientación en el tiempo, orientación en el espacio, capacidad de registro, atención y cálculo, evocación, lenguaje; nominación, repetición y orden de tres comandos, lectura, escritura y copia de un dibujo.

El total del puntaje es de 30. Sin embargo se debe tener en cuenta al aplicarlo el nivel cultural e instruccional del paciente, y es posible que ello le reste de 4-6 puntos, con lo cual la sospecha de un proceso demencial se hace con puntajes inferiores a 24.

- Escala de deterioro global (GÜS). Especifica cada una de las etapas del estado del paciente y evalúa su desarrollo en el tiempo- Considera las siguientes etapas clínicas:

- normal: ningún déficit cognoscitivo
 - olvidadizo: muy ligero déficit cognoscitivo
 - confuso: ligero déficit cognoscitivo
 - bastante confuso: moderado déficit cognoscitivo
 - demencia temprana: moderadamente severo déficit cognoscitivo
 - demencia moderada: severo déficit cognoscitivo
 - demencia severa; profundo déficit cognoscitivo
- ' Prueba de fluidez verbal: es una prueba de dos categorías semánticas y dos fonológicas.

- Prueba de recuerdo selectivo Grober & Buschke; es una prueba de codificación controlada, que consta de 16 palabras que se presentan en cuatro hojas, con cuatro planas cada una. Permite registrar la capacidad de aprendizaje verbal a corto y a largo plazo de las figuras y las palabras.

- Figura de Rey: es una figura compleja, de fácil realización gráfica, sin significado evidente- Se utiliza para medir habilidades de organización y planeación, estrategias de solución de problemas y funciones preceptuales, visoconstruccionales y mnésicas.

' Prueba dígito-símbolo: estudia la coordinación viso-motora, la persistencia motora, la velocidad de respuesta, la habilidades viso-perceptuales, la memoria visual inmediata, la rapidez motora y los movimientos oculares voluntarios-

- Prueba de ruta (Trail Making Test): estudia la coordinación viso-motora, la atención sostenida, la velocidad de respuesta, la memoria visual inmediata y los movimientos oculares voluntarios.

- Prueba de memoria a largo plazo de las palabras memorizadas: evocación con y sin clave semántica.
- Prueba de ensamblaje de cubos: evalúa la habilidad y conceptualización visoespacial, la integridad gestáltica, la percepción visual, las relaciones espaciales, la coordinación viso-motora, el análisis y síntesis de material visual no verbal.
- Prueba de reconocimiento de palabras memorizadas.
- Prueba de denominación: es una prueba de vocabulario que consta de 16 figuras.
- Prueba de memoria remota.
- Prueba modificada de clasificación de tarjetas de Wisconsin. (WCST)
- Escala de funcionalidad de Barthel.
- Escala de ABC avanzado.
- Escala de depresión de Yesavage: evalúa rasgos depresivos en ancianos.
- Escalas de depresión y ansiedad de Halminton.
- Test de categorías (batería de Halstead).

MMPI: en ocasiones puede ser aplicado en pacientes ancianos.

NEUROIMAGENE5

El avance de las neurociencias y de las técnicas de neuroimágenes ha permitido conocer aspectos electroencefalográficos, bioquímicos, funcionales del cerebro y de los procesos patológicos que lo lesionan,

- Tomografía axial computarizada (TAC), permite apreciarlas estructuras corticales y subcorticales, lesiones, pérdida de sustancia, calcificaciones, presencia de larvas parasitarias, dilatación de ventrículos y ampliación de los surcos y circunvoluciones cerebrales, y procesos hemorrágicos, que se manifiestan en pérdida de las capacidades funcionales y estados demenciales o pseudodemenciales.
- Resonancia Magnética Cerebral (RNM) es una técnica de mayor resolución que el TAC que permite visualizar con mayor precisión y detalle las estructuras cerebrales y las lesiones en ellas-
- La RNM Funcional (RNMf) permite valorar el metabolismo cerebral, especialmente los niveles de hemoglobina oxigenada en sangre. Ha ayudado a determinar la organización del lenguaje, el mapa de las funciones sensoriales, tiempos de reactivación de áreas específicas de la corteza y procesos subcorticales.
- Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Simple (SPECT): permite el estudio de flujos sanguíneos cerebrales, diferenciándolos por regiones» y lo relaciona con las tasas de metabolismo de la glucosa. En la enfermedad de Alzheimer permite visualizar hipoperfusión bilateral de las

regiones parieto-temporales y más tardíamente en las regiones frontales de ambos hemisferios.

Valora el funcionamiento y la asociación de las regiones corticales, lo que permite correlacionar las alteraciones clínicas del deterioro cognoscitivo y el grado de atrofia cortical.

- Tomografía por Emisión de Positrones (PET): se utiliza para el estudio del desarrollo y de las funciones cerebrales, la utilización de la glucosa en el cerebro al ser activada las diferentes regiones. Nos permite determinar la severidad de la atrofia cortical y su correlación clínica en los estados demenciales.

OTRAS PRUEBAS PARA CLINICAS

Diferentes pruebas deben utilizarse con criterio clínico de acuerdo con la sospecha de los factores etiológicos predisponentes y precipitantes del estado demencial en estudio. La utilidad de esta batería de exámenes paraclínicos se relaciona con las pruebas neuropsicológicas realizadas y con el examen mental del paciente con demencia.

- Electroencefalograma. Permite valorar la actividad eléctrica cerebral y la sensaciones de cada área de la corteza, relacionándolas con los hallazgos clínicos del estado mental del paciente con procesos demenciales.

- Potenciales evocados: miden respuestas a estímulos sensoriales reproducibles, los cuales pueden encontrarse deteriorados o limitados en los procesos demenciales.

- Determinación de los niveles séricos de fármacos, alcohol y drogas.

- Determinación de niveles séricos y en orina de metales pesados en la sospecha de riesgos ambientales o laborales.

- Evaluación del estado cardiovascular del anciano.

- Pruebas de función hepática, y renal,

- Bioquímica y extendido sanguíneo-

- ' Pruebas de función tiroidea: T3- T4- TSH

- VDRL, FTA, ABS para estudio de neurosífilis.

- Prueba de Elisa para VIH.

- Anticuerpos nucleares.

- Niveles de folatos y Vitamina B12

COMORBILIDAD DE LOS ESTADOS DEMENCIALES

Las demencias no son procesos patológicos que se presenten en una forma aislada y generalmente se acompañan de otros estados patológicos sistémicos, neurológicos y psiquiátricos. De acuerdo a la fase del proceso demencia] es posible que las patologías concomitantes intensifiquen los síntomas y el grado de deterioro mental.

Es frecuente encontrar en los dementes comorbilidad con :

- Entidades médicas: enfermedades de tipo infeccioso, trastornos metabólicos, enfermedades cardiovasculares y cardiorrespiratorias, lesiones dermatológicas y trastornos nutricionales.
- Trastornos mentales: estados depresivos y trastornos de ansiedad especialmente en fases iniciales, estados de agitación psicomotora y agresividad y trastornos psicóticos agudos y breves.
- Trastornos neurológicos: lesiones osteomusculares por caídas y accidentes, deterioro de las funciones visuales y auditivas, limitaciones en la marcha y praxias por problemas reumatológicos crónicos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS DEMENCIAS

Diferenciar las demencias de otros procesos neurológicos y psiquiátricos exige una evaluación completa de los hechos de la historia clínica, de los datos epidemiológicos, de los factores predisponentes, contribuyentes y precipitantes, del examen mental y neurológico, de las pruebas neuropsicológicas, de radioimágenes y de laboratorio utilizadas. Ello debe permitir al clínico emitir un concepto sobre el diagnóstico, la conducta terapéutica y el pronóstico del paciente con demencia u otro trastorno mental.

El diagnóstico diferencial es preciso hacerlo con las siguientes entidades :

- El deterioro cognoscitivo del envejecimiento normal.
- Los trastornos facticios o de simulación.
- El síndrome confusional agudo o delirium.
- Los trastornos psicóticos crónicos, especialmente la esquizofrenia, en el anciano.
- Los estados depresivos con déficit cognoscitivos marcados.
- Los trastornos de ansiedad en el anciano.
- El retraso mental funcional.
- Los trastornos de memoria sin mayores déficit cognoscitivos.
- El deterioro cognoscitivo por alcoholismo crónico.

CONDUCTAS TERAPÉUTICAS EN LAS DEMENCIAS

Los abordajes terapéuticos en las demencias dependen de la conjugación de los siguientes factores:

- De la fase de la demencia y el estado de deterioro cognoscitivo del paciente.
- Del apoyo familiar.
- De los apoyos sociales y asistenciales.

- De las patologías concomitantes.
 - De las condiciones físicas del paciente y su estado de salud.
- De las condiciones medioambientales. ' De los servicios de seguridad social.
- En los cuidados del paciente con demencia se debe establecer un plan general de tratamiento. El cumplimiento de las recomendaciones de este plan permite disminuir el impacto del deterioro progresivo de las funciones cognitivas, de la pérdida de la independencia y de los procesos adaptativos complejos, de la incapacidad para resolver problemas de la vida cotidiana, de comunicarse y de su autocuidado. Además de reducir los costos familiares, asistenciales y sociales.

El plan debe contemplar:

- Objetivos realistas y realizables.
 - Reorganización de la situación existencial y el proyecto de vida.
 - Involucrarlo en el proyecto terapéutico en las fases iniciales.
 - Evaluación de las necesidades económicas de los cuidados y el bienestar.
 - Identificar y establecer fuentes de ayuda familiar, asistencial y social. ' Reorganizar el habitat en forma cómoda y con disminución de riesgos. ' Evitar los riesgos ambientales de accidentes.
 - Detección temprana de enfermedades física y mentales concomitantes, establecer tratamientos tempranos para reducir la intensidad y cronicidad de los mismos.
 - Estimular la recreación, la socialización y las actividades físicas.
 - Mantener una estimulación neurosensorial constante.
 - Disminución de situaciones de tensión y estrés.
- ' Potencializar su funcionalidad física y psicoemocional.
- Corrección de los problemas visuales, auditivos y pedológicos.
 - Disminuir la morbilidad, la incapacidad y la dependencia.
 - Estimular la autoestima y el autocuidado.
 - Educación a la familia y cuidadores sobre la demencia y los trastornos concomitantes.
 - Seguimiento periódico del estado mental, especialmente de las funciones cognitivas del paciente.
 - Control del abuso de los medicamentos y la polifarmacia.
 - Adecuada prescripción de medicamentos. • Una alimentación equilibrada orientada a sus necesidades.
 - Evitar cualquier conducta maltratante del demente.
 - Brindarle psicoterapia de apoyo.
 - Estimular a la adopción de un estilo de vida saludable.

Estados de alarma en los pacientes con demencia:

La vigilancia permanente del paciente con demencia permite detectar en forma temprana una serie de síntomas y signos de deterioro físico y mental que pueden agravar su cuadro clínico o poner en peligro su vida

Es necesario estar alerta ante la aparición de los siguientes síntomas:

- Temperaturas superiores a 37,8 C
- Cambios en la piel; rubor, palidez, pérdida de elasticidad.
- Encías secas y pálidas, llagas en la boca.
- Aparición de vómito y diarrea.
- Sed marcada o rechazo de líquidos y alimentos.
- Pulso rápido por encima de 100 pulsaciones por minuto.
- Trastornos súbitos del ciclo vigilia-sueño.
- Aparición de convulsiones.
- Aparición de ideas delirantes y alucinaciones.
- Empeoramiento brusco del comportamiento: apatía marcada, agitación psicomotora, negativa de realizar actividades que normalmente hacía.
- Presencia de tos, estornudos, disnea y dificultad respiratoria.
- Edema en cualquier parte del cuerpo.
- Cefaleas de cualquier tipo.
- Tristeza y ansiedad.
- Confusión mental súbita.
- Depresión o síntomas psicóticos agudos.
- Rechazo a socializarse, a la familia o allegados.
- Accidentes y caídas.

desde el punto de vista del impacto que conlleven, de las técnicas a utilizar y de la orientación, así como de la fase del estado demencial en que se puedan aplicar.

En términos generales el uso de psicoterapias puede estar Justificado en la fase inicial de la demencia y se identifica sus enfoques a:

- Orientar los comportamientos y los impulsos: controlando los aspectos negativos, de rechazo y de agresividad.
- Estimular los procesos de socialización, actividades físicas y recreativas.
- Orientar las emociones: mejorando la autoestima, al control de los estados de tristeza y ansiedad, al manejo de los sentimientos de desesperanza, de rechazo, de hostilidad y de frustración.
- Orientar la estimulación de las funciones cognoscitivas: mediante procesos de estimulación neurosensorial y cortical, con estrategias de ejercicios y juegos intelectuales.
- Orientar la integración de los procesos sensorio-perceptivos,
- Orientar la educación e información.

TRATAMIENTO DE LOS PROCESOS MORBOSOS MENTALES
CONCOMITANTES

Trastornos del sueño

Se debe tener en cuenta que los pacientes adultos mayores y ancianos tienen períodos de sueño cortos, que varían de 4-6 horas cada 24 horas de vigilia. Por lo tanto es preciso valorar la calidad y duración del sueño y recomendar medidas higiénicas del sueño. En lo posible no utilizar fármacos, especialmente de tipo benzodiazepínico o sedantes hipnóticos por los riesgos de efectos paradójicos y de sedación profunda.

En caso de ser necesario, se puede utilizar hipnóticos no benzodiazepínicos de tipo zolpidem y zolpiclem, en dosis de 5-10 mg al acostarse. Se puede utilizar antidepresivos sedativos, tipo trazodone en dosis de 25-50 mg por la noche.

Estados confusionales agudos o delirium

Es necesario tratar la causa específica del trastorno, generalmente de tipo orgánico. Es preciso que se mantengan las funciones cardiorrespiratorias y vasculares, el estado de equilibrio hidroelectrolítico, las funciones renales y hepáticas.

Trastornos depresivos

El uso de antidepresivos tricíclicos no se recomienda por los efectos anticolinérgicos secundarios que pueden agravar el cuadro de deterioro cognoscitivo. Se pueden utilizar:

- Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina: fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram. Con una dosis promedio de 10-20 mg por día.
- Venlafaxina en depresiones inhibidas, con una dosis inicial de 37.5-57 mg por día.
- Trazodone en depresiones con ansiedad o estados de agitación e insomnio, con una dosis de 25-50 mg en horas de la noche.
- Bupropión en depresiones inhibidas, con una dosis de 150 mg por día.
- Reboxetina con una dosis de 4-8 mg por día.
- IMAO- Reversible, como meclobemida se utiliza en depresiones resistentes solas o con otro antidepresivo; su dosis va de 300-450 mg.
- Psicoestimulantes: en los últimos años diversos estudios controlados han conducido al uso de las amfetaminas en dosis de 2,5-10 mg por día, suministradas en horas de la mañana. Es necesario vigilar la aparición de estados de agitación psicomotora y de confusiones.

- La bromocriptina y la amantadina se utilizan para mejorar las conductas inhibidas, pueden administrarse solas o combinadas con antidepresivos.

- El alprazolam y la bupiriona ayudan en los estados depresivos con rasgos ansiosos. El alprazolam a dosis de 0,5-2mg por día y la bupiriona de 5-10 mg por día.

Trastornos psicóticos agudos y agitación psicomotora Para su tratamiento se deben seguir los siguientes parámetros;

- Medidas generales de protección y cuidado al enfermo.
- Inmovilización solamente en casos requeridos y de gran agitación motora.
- Prescripción de antipsicóticos: En todos los casos se debe tener permanente vigilancia para detectar síntomas extrapiramidales, sedación profunda e hipotensiones.

- Haloperidol; Ím. o Ív 2,5-5 mg en la fase aguda inicial. Como dosis de mantenimiento 2,5-5 mg vía oral/ día.

- Tioproperacma: 5-10 mg vía horra día

- Risperidona: 2-4 mg vía oral / día

- Olanzapina: 5-10 mg vía oral / día

- Clozapina: 25-50 mg vía oral / día

- Quetiapíne; 50-100 mg vía oral / día

- Araisulpiride: 25-50 mg vía oral / día

- Levomepromacina: 10- 50 mg vía oral / día,

- Lorazepam en dosis de 2-6 mg por día, combinado con el antipsicótico.

- Alprazolam en dosis de 1-2 mgpor día combinado con el antipsicótico.

- en trastornos psicóticos con gran exaltación afectiva, conductas maníacas y labilidad afectiva, se puede utilizar carbamacepina en dosis de 100-400 mg por día, o ácido valproico en dosis de 125-500 mg por día.

TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS ESPECÍFICOS

No existe un tratamiento farmacológico completo y específico para las demencias, especialmente para la enfermedad de Alzheimer. Generalmente los fármacos están orientados al tratamiento del deterioro de las funciones cognoscitivas, al control de los estado emocionales y comportamentales alterados, mediante la estimulación del aumento de los neurotransmisores y neuromoduladores, neuroprotectores, inhibidores de enzimas metabolizantes, agentes neuroinmunotróficos y antiinflamatorio.

El futuro de la farmacología para el tratamiento de las demencias está orientado a diseñar u obtener sustancias que actúen impidiendo la producción y liberación de la proteína beta-amiloide en las neuronas, de la formación de sus depósitos neuronales en ovillos y del daño de la estructural neuronal, con la consiguiente pérdida de su capacidad funcional.

Según Ramón Cacabelos director del Centro de Investigación Biomédica EuroEspes, los tratamientos farmacológicos para las demencias, se pueden clasificar en:

- Tratamientos paliativos: no son curativos y ejercen efectos neuro-protectores frente a factores de riesgo.
- agentes nootrópicos: piracetam, oxiracetam
- neuroprotectores: gangliósidos, fosfatidil serina, acetil L carnitina
- bloqueadores del canal del calcio (nimodipina, nifedipina), sabeluzole
- antioxidantes: vitamina E
- vasoactivos
- Tratamiento sustitutivo: fármacos inhibidores de enzimas metabolizantes de neurotransmisores, agonistas y antagonistas de receptores pre y postsinápticos.
- precursores de la acetilcolina: colina, lecitina, aminopindina
- inhibidores de la acetilcolinesterasa: fisostigmina, tacrina, donezepil, rivastigmina, metrifonate
- agonistas muscarínicos: pilocarpina, betanecol, bitartrato de nicotina
- fármacos que actúan sobre los receptores alfa adrenérgicos, la dopamina y la serotonina: dihidroergotoxina, nicergolida. Los inhibidores de la MAO mejoran los sistemas noradrenérgicos y serotoninérgicos (selegilina y meclobemida)
- Tratamientos sintomáticos: para estados concomitantes de tipo morboso, pero pueden presentar o estimular el deterioro cognoscitivo.
- antidepresivos
- antipsicóticos
- ansiolíticos
- reguladores del sueño
- anticonvulsivos

'Agentes neurotróficos: son fármacos con actividad neuroinmunotrófica con baja toxicidad y efectos inmunomoduladores que permiten una mejor supervivencia de la neurona.

'neurotrofinas • inmunomoduladores ' anti-inflamatorios

' Agentes Pleiotrópicos: son fármacos con actividad múltiple de diversos orígenes animal, vegetal o marino en procesos de investigación

y cuya eficacia clínica no está aún sustentada. ' Terapias combinadas de acción multifactorial-' Tratamientos etiopatogénicos: reguladores de la expresión genética, del

metabolismo, producción y liberación de la proteína beta-amiloide, agentes antifosforilantes, estabilizadores del citoesqueleto neuronal.

LECTURAS SELECCIONADAS

LAUCÓN RAFAEL, GARCÍA LUIS Y COL.

clínica de la Memoria, las Demencias y el Envejecimiento Normal, Facultad de Medicina de la U. Tecnológica de Pereira 1998-2000

MERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

Aaual de Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales- DSM-IV- edit. Masson, Barcelona, 1995

MERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

^actice Guidelinefor the Treatment ofPatients with Alzheimer's Disease ana other Dementias ofLate Life, 1997

SOCIACIÓN COLOMBIANA DE PSIQUIATRÍA BIOLÓGICA

Memorias del V Congreso Nacional, Santafé de Bogotá, 1998

ACÁBELOS R.

Semencia Senil: aspectos biomédicos y sanitarios. Xunta de Galicia, Santiago de Compostela, 1998

COMISIÓN ASESORA EN MATERIA DE PSICOXERIATRÍA

Plan Galego de Atención ó Enfermo de Alzheimer e outras Demencias, Xunta de Galicia, España, 1999.

C ONDE SALA).

Personalidad ,Premórhida y Factores de Riesgo en la Enfermedad de Alzheimer. Rev Geriatría y Gerontología, Madrid, 1999; 34:157-161.

CONFERENCIA EUROPEA SOBRE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y SALUD PÚBLICA

Madrid, 1998

KAPLAN H., SADOCK B

Sinopsis de Psiquiatría, 8a edición, Williams & WÍikins, Baitimore, 1998

LOPERA, F,

Enfermedad de AJzheimer, Rev. Neuropsiquiatría Neuropsicología y Neurociencias, Medellín, 1999; 1: 5-16

MALLOr P., COFFEY E., DUFPY 7., ET AL

Cognitive Screening in Neuropsychiatry: a report of the committee on research of the American Neuropsychiatric Association J Neuropsych] "atry,1997 9:189-197

MINISTERIO DE SALUD DE COLOMBIA

Segundo Estudio Nacional de Morbilidad Mental y Consumo de Sustancias Picoactivas, -Santafé de Bogotá, 1997

PÉREZ DEL MOLINO J., CHAPARRO A.

Prevención Primaria y Autocuidado. La prevención de caídas. Rev. Geriátrica y Gerontología, Madrid, 1995; 30: u-28

ROMÁN G.

Demencia Vascular: controversias y conceptos, Rev. Neuropsiquiatría, Neuropsicología y Neurociencias, Medellín, 1999; 1: 47-53

SCHOFIELD P., MARUEB K., DOONEIEF G., ET AL

Association of Subjective Memory Complaints with Subsequent Cognitive Decline in Community-Dwelling Elderly Individuals with Baseline Cognitive Impairment, Am J psychiatry, 1997; 154:609-615

TELLEZ J.

Estrógenos, memoria y enfermedad de Alzheimer. En : Afrodita y Esculapio. Una visión integral de la medicina de la mujer. Telicz J, Gaviría S, Burgos C (eds) Nuevo Milenio Editores. Bogotá. 1999

Silvia Lucía Gaviria A.

Síndrome premenstrual y
desorden disfórico premenstrual

LOS HALLAZGOS epidemiológicos han estimado que el 75% de las Mujeres en edad reproductiva experimentan algún síntoma relacionado con la fase luteínica del ciclo menstrual. Más de 100 síntomas físicos psicológicos han sido reportados; que la mayoría de las mujeres son capaces de manejar con cambios en su estilo de vida y terapias conservadoras. Este fenómeno es a menudo clasificado por el término genérico Síndrome Premenstrual (SPM) y se refiere a cualquier combinación e síntomas de aparición durante la semana previa a la menstruación.

Sin embargo, 3-8% de las mujeres en edad reproductiva refieren síntomas premenstruales como irritabilidad, tensión, disforia y labilidad el humor que interfieren seriamente con su estilo de vida y relaciones. Estas alteraciones del humor asociadas a otras manifestaciones comportamentales y físicas corresponden al denominado Desorden Disfórico Premenstrual (DDPM).

El trastorno aparece por primera vez en el Manual Diagnóstico y estadístico de Enfermedades Mentales, en 1987 (DSM III R) con el nombre de Desorden Disfórico del Final de la Fase Luteínica. -En la propuesta inicial debería llamarse Desorden Disfórico Premenstrual (DDPM), nombre con el cual aparece en el DSM IV, que lo sitúa entre los trastornos que requieren investigación futura, como un ejemplo de trastorno depresivo no especificado.

Aproximadamente dos tercios de las mujeres que reúnen los criterios diagnósticos para DDPM no responden usualmente a las medidas conservadoras y a las intervenciones convencionales.

CUADRO CLÍNICO

El ciclo menstrual tiene dos fases que se denominan fase folicular y fase luteínica. La fase folicular ocurre con el comienzo de la menstruación y termina con la ovulación y la fase luteínica empieza con la ovulación y termina con el sangrado menstrual

Los trastornos del humor y los cambios del comportamiento constituyen los síntomas primordiales del DDPM. Irritabilidad, depresión, ansiedad y labilidad del humor son los síntomas psiquiátricos más frecuentes, en tanto que las quejas físicas más comunes son el dolor de senos (mastodinia) y la retención de líquidos. También pueden presentarse cambios en el sueño, la temperatura y el apetito.

DDPM

Los criterios para el desorden disfórico premenstrual (DDPM) en el DSM IV hacen énfasis en los síntomas emocionales que conforman una categoría

diagnóstica para mujeres quienes tienen un significativo deterioro funcional causado por síntomas premenstruales moderados o severos. Los criterios diagnósticos deben ser confirmados mediante la evaluación prospectiva de los síntomas durante dos ciclos menstruales y por lo menos 5 de los 11 síntomas deben estar presentes. Los criterios de exclusión se refieren al predominio de síntomas físicos premenstruales y las exacerbaciones premenstruales de síntomas de enfermedad psiquiátrica previa o trastorno de la personalidad-

SPM

Las mujeres quienes reciben este diagnóstico no necesariamente reúnen los criterios para el DDPM pero presentan síntomas en la fase premenstrual. Para el diagnóstico de SPM es suficiente con la presencia de un solo síntoma.

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para desarrollar DDPM son una historia previa de trastornos afectivos y el antecedente de síndrome premenstrual en familiares.

La relación entre DDPM y otros desórdenes psiquiátricos es compleja debido a que una alta proporción de mujeres que padece DDPM tiene historia previa de trastornos del humor porque las mujeres con un desorden del humor subyacente reportan magnificación de los síntomas o aparición de nuevos síntomas en la fase premenstrual.

Algunos autores sugieren que el DDPM puede predecir una futura depresión mayor.

Estudios familiares han identificado una concordancia en tasas de síntomas premenstruales entre miembros de la familia con un parentesco de primer grado y las pacientes con DDPM.

JA8LA 5. ? Criterios del DSM IV para el diagnóstico del DDPM

A. Cinco (o más) de los siguientes síntomas durante la mayor parte del día de la última semana de la fase luteínica de la mayoría de los ciclos menstruales del último año, que empiezan a remitir al principio de la fase folicular y que desaparecen completamente en la semana siguiente a la menstruación, teniendo en cuenta que al menos uno de estos síntomas debe ser alguno de los cuatro primeros.

1. Humor marcadamente depresivo, sentimientos de desesperanza o pensamientos de autoreproche.

2. Ansiedad intensa, tensión, sensación de estar con los nervios de punta.

3. habilidad afectiva (sensación súbita de tristeza o de ganas de llorar o aumento de la sensibilidad al rechazo).
4. Irritabilidad, mal humor persistente o aumento de los conflictos interpersonales.
5. Disminución del interés por actividades habituales (ejemplo: trabajo, escuela, amigos, ocio).
6. Disminución o sensación subjetiva de dificultad para concentrarse.
7. letargo, fatigabilidad fácil o falta de energía.
8. Cambio en el apetito, apetito excesivo o proclividad hacia algunos alimentos como chocolates.
9. Insomnio o somnolencia.
10. Sensación subjetiva de estar abrumado o fuera de control.
11. Otros síntomas físicos como hipersensibilidad o hinchazón de las mamas, cefaleas, dolores musculares o articulares, sensación de "plenitud" ganancia de peso.

B. El trastorno interfiere notablemente con el trabajo, el colegio, con las actividades sociales habituales o con las relaciones interpersonales (ej; evitación de actividades sociales, disminución de la productividad y de la eficiencia en el trabajo o en el colegio).

C El trastorno no es sólo una exacerbación de los síntomas de otra alteración, como un trastorno depresivo mayor, un trastorno de pánico, un trastorno distímico o un trastorno de la personalidad (aunque puede sobreañadirse a cualquiera de estos problemas).

D. Los criterios A, B y C deben ser confirmados mediante evaluaciones diarias prospectivas durante un mínimo de dos ciclos sintomáticos consecutivos. (El diagnóstico puede realizarse provisionalmente antes de esta confirmación).

DIAGNÓSTICO

Las mujeres que presentan síntomas premenstruales deberían ser instruidas para que registren diariamente sus síntomas por lo menos durante dos ciclos menstruales. Se utilizan instrumentos de autoevaluación como El Registro Diario de Problemas de Severidad, que evalúa 20 síntomas asociados con DDPM y específicamente mide el deterioro funcional a nivel laboral y social, y el Registro Premenstrual del Impacto y Severidad de la Menstruación que también ha sido validado y utilizado en investigaciones clínicas.

Como no existen tests diagnósticos y objetivos para SPM y DDPM, la historia clínica debe ser muy completa. La entrevista debe incluir una historia retrospectiva de la sintomatología premenstrual, una revisión completa de sistemas (incluyendo ginecológico, endocrinológico, alergias, etc) y entidades médicas; una historia psiquiátrica y una revisión detallada de los antecedentes familiares de enfermedad tiroidea. Se debe ordenar exámenes de laboratorio para descartar una causa médica subyacente. Además, las mujeres que sufren DDPM deberían ser evaluadas por lo menos una vez durante cada fase del ciclo, para asegurarse de que los síntomas no aparecen en la fase folicular y que durante la fase lútea, se deteriora el estilo de vida.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es importante anotar la ausencia o presencia de síntomas en la fase folicular para descartar un desorden crónico. La evaluación clínica durante las fases folicular y luteínica ayuda a identificar los desórdenes crónicos y documentar el deterioro funcional luteínico.

Depresión

La depresión mayor y la distimia pueden coexistir con el DDPM. La evaluación prospectiva de los síntomas en la fase folicular y luteínica ayuda a diferenciar los síntomas afectivos premenstruales de los síntomas crónicos que se presentan en el episodio depresivo mayor y la distimia.

Trastornos de ansiedad

Varios estudios de población con DDPM indican tasas elevadas de desórdenes de ansiedad coexistentes y preexistentes a dicho trastorno y un aumento de la vulnerabilidad a los ataques de pánico en la fase premenstrual.

Trastorno afectivo bipolar

Los escasos estudios que han examinado el efecto del ciclo menstrual sobre los síntomas del trastorno bipolar han mostrado la exacerbación de síntomas bipolares en la etapa premenstrual.

Psicosis

Se ha reportado incremento de los síntomas psicóticos durante la menstruación e incluso algunos casos de psicosis cíclica que aparecen sólo durante la fase luteínica, lo cual sugiere que las fases del ciclo menstrual en que los estrógenos están bajos, pueden aumentar la vulnerabilidad para las crisis psicóticas.

Trastornos de la alimentación

Investigaciones recientes sugieren que el apetito y la proclividad hacia el consumo de carbohidratos se incrementan en la época premenstrual y se asocia con estados de humor depresivo en mujeres sanas. El deseo de comer carbohidratos parece ser un intento por regular el humor depresivo incrementando la ingesta de triptofano, el precursor de la serotonina que se encuentra en los chocolates.

En las mujeres con desórdenes en la alimentación, es difícil discriminar si los síntomas son parte del DDPM superpuesto sobre un trastorno de la alimentación o si los síntomas son una exacerbación de un trastorno de la alimentación subyacente.

Abuso de sustancias psicoactivas

El estudio del incremento del uso de alcohol, drogas y nicotina durante la fase premenstrual sugiere que no hay cambios sustanciales del patrón de consumo.

El aumento de consumo del alcohol en la etapa premenstrual parece estar asociado a una historia familiar de alcoholismo o a un trastorno de ansiedad generalizada que coexiste con el DDPM-

Trastornos de personalidad

Al parecer no hay exacerbación de los síntomas de trastornos de personalidad en la época premenstrual, aunque en algunas mujeres con personalidad limítrofe se ha observado un aumento de la impulsividad, la autoagresión y los síntomas afectivos.

Condiciones médicas

Varias condiciones médicas pueden presentar síntomas que simulan el SPM, como endometriosis, desórdenes tiroideos, trastornos del sistema adrenal, hiperprolactinemia y panhipopituitarismo. Algunas enfermedades como la urticaria, las alergias e infecciones, fluctúan con el ciclo menstrual, presentando un incremento de los síntomas en la etapa premenstrual.

La migraña y la epilepsia pueden tener relación en su presentación clínica con el ciclo menstrual. La incidencia de migraña perimenstrual es de 7-14% y la de epilepsia catamenial varía de 10-72%.

Dismenorrea

Algunas mujeres refieren dolor pélvico o en la espalda en los últimos días de la fase luteínica, el cual continúa hasta un poco después de la llegada del flujo menstrual.

ETIOLOGÍA

La etiología del SPM, y más específicamente del DDPM, es aún desconocida. Se ha intentado explicar el fenómeno en términos de biología, psicología o factores psicosociales, pero la mayoría de estas explicaciones no han sido confirmadas por estudios de laboratorio o respuesta terapéutica.

Al igual que en todos los trastornos del humor en la mujer, el papel de las hormonas sexuales en el SPM y en el DDPM ha sido considerado de vital importancia. Existen estudios que sugieren exceso de estrógenos, un déficit de progesterona, una supresión de estrógenos o cambios en la relación estrógenos-progesterona, pero no han podido establecer diferencias específicas entre mujeres con DDPM y el grupo control.

La hipótesis de que la ciclicidad ovárica es importante en la etiología del DDPM sin lugar a dudas, es soportada por algunos de los estudios en los cuales la supresión de la ovulación produce la desaparición de los síntomas premenstruales.

El consenso actual parece indicar que una función ovárica normal (en vez de un desbalance) es el disparador cíclico para el DDPM, relacionado con eventos bioquímicos dentro del sistema nervioso central y otros tejidos blanco. Este punto de vista es atractivo y fomenta la investigación de los neurotransmisores centrales con modulación neuroendocrina y del papel del eje hipotálamo-hipofísis-gonadas (HHG) en el DDPM.

De todos los neurotransmisores estudiados hasta la fecha, crece la evidencia que sugiere que la serotonina (5HT) puede ser importante en la patogénesis del DDPM. El Trastorno Dísfórico Premenstrual comparte muchas de las características de otros trastornos del humor y de ansiedad, los cuales han sido relacionados con disfunción serotoninérgica. Además, la disminución de la neurotransmisión serotoninérgica está asociada a un pobre control de los impulsos, humor depresivo, irritabilidad y un incremento en la ingesta de alimentos; todos ellos, síntomas del humor y comportamentales encontrados en el DDPM.

La relación entre fluctuaciones en los esteroides ováricos y la función serotoninérgica ha sido establecida en animales, mostrando que los estrógenos y la progesterona influyen en la actividad neuronal serotoninérgica central- En

el hipotálamo, los estrógenos inducen una fluctuación de 5HT, mientras que la progesterona aumenta el recambio de serotonina.

Recientes investigaciones han sugerido una función anormal de la 5HT en las mujeres quienes presentan disforia premenstrual. Una respuesta aplanada de la hormona del crecimiento y de cortisol a la estimulación con triptofano, como también una respuesta plana y retrasada de la prolactina al estimularla con fenfluramina o buspirona, Estos estudios sugieren, un posible cambio en la función de 5HT que explica en parte las alteraciones del humor en la mujer en la etapa premenstrual.

La literatura actual refiere que un pequeño grupo de mujeres con DDPM presenta disfunción tiroidea, pero que no debe ser visto como una forma enmascarada de hipotiroidismo. es decir, que no necesita tratamiento de sustitución.

TRATAMIENTO

Las mujeres que presentan desórdenes clasificados en el eje 1,11, III, cuyos síntomas se magnifican en la fase premenstrual, deben ser tratadas por el especialista indicado.

Un amplio rango de intervenciones terapéuticas ha sido probado en el tratamiento de los síntomas premenstruales. Para las mujeres que no reúnen criterios de DDPM u otro desorden psicológico y físico, los tratamientos conservadores son apropiados» sin necesidad de recurrir a fármacos. Desafortunadamente ha habido muy pocos estudios controlados para determinar la eficacia de estas intervenciones conservadoras. Sin embargo existe alguna evidencia de que un buen número de pacientes responden a psicoterapia individual o grupal en combinación con cambios en el estilo de vida. Los cambios recomendados (especialmente durante la fase luteínica) debe incluir la reducción de tabaco, chocolate, cafeína y licor. Algunas mujeres reportan mejoría cuando toman pequeñas comidas en forma fraccionada que contienen carbohidratos complejos o tomar vitaminas y minerales en moderación. La disminución del exceso de sodio en la dieta cuando se presenta el edema y la retención de líquidos y el ejercicio regular combinado con técnicas de manejo del estrés son medidas terapéuticas importantes

SPM

Las mujeres que reúnen criterios para SPM deben ser estimuladas a realizar cambios en el estilo de vida y pueden responder a algunas intervenciones farmacológicas consideradas como de bajo riesgo.

Vitamina B6 ha demostrado eficacia mixta en las pruebas clínicas con resultados ambiguos, se utiliza un amplio rango de dosificación, entre 50-500 mgs día. Debido a los reportes de neuropatía sensitiva periférica, en la práctica no debe exceder a 200 mgs día.

Calcio una dosis de 1.000 mgs día mostró significativa mejoría en una muestra clínica.

Magnesio oral la administración de 360 mgs diarios a partir del día 15 del ciclo menstrual hasta el comienzo del flujo menstrual mejora significativamente el dolor premenstrual y el afecto negativo.

Vitamina E (Tocoferol) fue superior al placebo en mujeres con enfermedad benigna de la mama. Debe administrarse 400 mgs día durante dos meses.

Naproxeno sódico mejora el dolor cuando se toma en dosis de 500 mgs dos veces al día, siete días antes de comenzar el flujo menstrual hasta el cuarto día del ciclo.

Ácido mefenámico fue superior al placebo en mejorar los síntomas físicos y los síntomas del humor. Su uso es limitado debido a los efectos colaterales gástricos.

Espironolactona la dosis de 100 mgs diarios desde el día 12 del ciclo menstrual hasta el primer próximo día del ciclo reduce significativamente el edema. El riesgo de abuso de diuréticos contraindica su uso.

Bromocriptina La administración de 5 mgs diariamente ha demostrado mejoría en la mastodinia premenstrual pero no ha repercutido en el humor.

Tabla 5.2

A las mujeres con SPM que no mejoran con las medidas consideradas como terapias de bajo riesgo, se les debe indicar las terapias empleadas en el DDPM.

DDPM

Las intervenciones terapéuticas para mujeres que reúnen los criterios para DDPM sobrepasan las medidas generales y las terapias conservadoras, siendo necesario agregar medicamentos psicotrópicos y considerar la terapia hormonal para eliminar la ovulación.

Los tratamientos que son «efectivos» para el SPM, particularmente medicaciones que mejoran los síntomas físicos, pueden no ser paliativos para el DDPM. De la misma manera, algunas medicaciones pueden ayudar para los síntomas leves pero no para los síntomas severos del humor.

Hasta la fecha, ninguna medicación ha probado ser efectiva para todas las mujeres con DDPM. Los IRS, incluyendo la clomipromina, son la primera opción del tratamiento farmacológico. El alprazolam también ha demostrado su eficacia pero sus efectos colaterales y riesgo de dependencia han limitado su uso.

MEDICACIÓN PSICOTRÓPICA

Antidepresivos

Inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS). Estos medicamentos han mostrado su efectividad en la mayoría de los síntomas psicológicos y físicos del DDPM en comparación con el placebo. El perfil de los efectos colaterales es similar entre los IRS, los más molestos son las náuseas, cefalea, diarrea, insomnio/somnolencia, boca seca, anorexia, ansiedad, nerviosismo y disfunción sexual. Estos efectos colaterales pueden ser manejados a través de cambios en la dosificación o el cambio a otro IRS.

Lafluoxetina, 20 mgs día, en varios estudios ha mostrado ser superior al placebo en la disminución de la tensión, la irritabilidad y la dis-foria. La fluoxetina se puede administrar con excelentes resultados terapéuticos en los 15 días previos a la menstruación debido a la vida media larga de la norfluoxetina, su metabolito activo.

Tabla 5.3

La sertralina en dosis de 50 -150 mgs día y paroxetina en dosis de 10 - 30 mgs día, también han demostrado eficacia.

En un estudio doble ciego reciente, la paroxetina demostró ser superior a la maprotilina y al placebo

Clomipramina. Este antidepresivo tricíclico (el cual es predominantemente un IRS) ha sido también superior al placebo en dos estudios, a dosis de 25 - 75 mgs día, suministrados solamente durante la fase luteínica.

Ansiolíticos

Debido al componente ansioso del D D P M, las benzodiacepinas han sido evaluadas para el tratamiento de este orden. El riesgo de dependencia y los

síntomas relacionados con la supresión deben tenerse en cuenta. ElAprazolam ha mostrado su eficacia en un rango de dosis que oscila entre 0.25 mg - 5 mg día durante 6-14 días previos a la menstruación. La sedación y la somnolencia, son efectos colaterales frecuentes que limitan su uso, pero produce una significativa mejoría en el humor y en los síntomas físicos.

La buspirona también ha demostrado eficacia cuando ha sido administrada en una dosis promedio día de 25 mgs, durante los 12 días previos a la menstruación.

A las mujeres con SPM que no mejoran con las medidas consideradas como terapias de bajo riesgo, se les debe indicar las terapias empleadas en el DDPM.

DDPM

Las intervenciones terapéuticas para mujeres que reúnen los criterios para DDPM sobrepasan las medidas generales y las terapias conservadoras, siendo necesario agregar medicamentos psicotrópicos y considerar la terapia hormonal para eliminar la ovulación.

Los tratamientos que son «efectivos» para el SPM, particularmente medicaciones que mejoran los síntomas físicos, pueden no ser paliativos para el DDPM. De la misma manera, algunas medicaciones pueden ayudar para los síntomas leves pero no para los síntomas severos del humor.

Hasta la fecha, ninguna medicación ha probado ser efectiva para todas las mujeres con DDPM. Los IRS, incluyendo la clomipromina, son la primera opción del tratamiento farmacológico. El alprazolam también ha demostrado su eficacia pero sus efectos colaterales y riesgo de dependencia han limitado su uso.

MEDICACIÓN PSICOTRÓPICA

Antidepresivos

Inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS). Estos medicamentos han mostrado su efectividad en la mayoría de los síntomas psicológicos y físicos del DDPM en comparación con el placebo. El perfil de los efectos colaterales es similar entre los IRS, los más molestos son las náuseas, cefalea, diarrea, insomnio/somnolencia, boca seca, anorexia, ansiedad, nerviosismo y disfunción sexual. Estos efectos colaterales pueden ser manejados a través de cambios en la dosificación o el cambio a otro IRS.

Lafluoxetina, 20 mgs día, en varios estudios ha mostrado ser superior al placebo en la disminución de la tensión, la irritabilidad y la disforia. La fluoxetina se puede administrar con excelentes resultados terapéuticos en los 15 días previos a la menstruación debido a la vida media larga de la norfluoxetina, su metabolito activo.

Tabla 5.4

Agonistas de la hormona de liberación gonadotrófica (GnRH).

Estos agonistas pueden suprimir el ciclo menstrual y producir la llamada «ovariectomía médica».

-Los agonistas GnRH han mostrado ser exitosos en la supresión de la mayoría de los síntomas en varios estudios clínicos. Desafortunadamente, su uso a largo plazo es limitado por los efectos colaterales que pueden simular una menopausia, y el potencial hipees trogenism o y osteoporosis. Evidencias preliminares sugieren que la terapia con dosis bajas de estrógenos y progesterona pueden prevenir algunos de los efectos colaterales.

Los tratamientos sugeridos para algunos agonistas son las siguientes: Buserelin 400 - 900 mg/día iníranasalmente, LeuproUde depot IM, 3,75 mg/mes entre otros.

Estradiol puede suprimir la ovulación y ha mostrado efectividad en reducir los síntomas de DDPM. Es necesario agregar terapia con progestágenos para prevenir la hiperplasia endometrial.

Danazol es un andrógeno sintético, capaz de suprimir el eje HPG. Ha sido superior al placebo en varios estudios clínicos. Los efectos adversos dependen de su actividad androgénica y sus propiedades

Tabla 5.5

Contraceptivos orales Datos insuficientes.

antiestrogénicas. Las dosis recomendadas incluyen 100 - 400 mg/día. Tanto el humor como los síntomas físicos mejoran considerablemente.

Progesterona no ha mostrado ser más efectiva que el placebo en el tratamiento de los síntomas del SPM o DDPM.

Contraceptivos orales. Los anticonceptivos orales suprimen la ovulación mientras se conserva la menstruación debido a una supresión periódica de los esteroides. Los estudios realizados con contraceptivos orales no son

concluyentes y no existen investigaciones recientes, por lo cual se recomienda no usarlos para tratar SPM o DDPM.

La última opción de tratamiento para las mujeres con DDPM que no han respondido a otras terapias farmacológicas son los agonistas GnRH. Debido a los efectos colaterales a largo plazo de este tratamiento, las dosis bajas de estrógenos-progesterona deben ser tenidos en cuenta a corto plazo.

El Estradiol y el Danazol pueden también ser efectivos y las intervenciones ginecológicas tales como la cirugía (por ejemplo la histerectomía) pueden ser necesariamente consideradas.

LECTURAS SELECCIONADAS

BACSTROM T.

Neuroendocrinología del síndrome premenstrual. Clínicas obstétricas y ginecológicas 1992,35:3,585-600.

DE GREGORIO, S.

La depresión en la mujeres.

Un enfoque desde la biología de los trastornos del estado de ánimo. Revista Argentina de Psiquiatría Biológica 1996; vol. III No 18,4-14.

DE GREGORIO, S.

La depresión de la mujer. Un enfoque desde la biología de los trastornos del estado de ánimo. Revista Argentina de psiquiatría, Biológica 1996; vol. III No 19,14-24.

DEXEUS S., PARBfi, J.

La mujer, su cuerpo y su mente. 2a edición. Ed. Temas de Hoy. Madrid 1994

HABRISON W.M. ENDICOTT-;, NEE;.

Treatment of premenstrual disphoria with alprazolam: a controlled Study. Aren Gen psychiatry 1990, 47:270

IBAÑEZ.

Endocrinopsiquiatría del síndrome premenstrual. Revista Argentina de Psiquiatría biológica, 1996, vol. 111, No 20,0-27.

KAPLAN H.H., SADOCK B.

Premenstrual Disphoric Disorder. En: Comprehensive Text Book of Psychiatry. Williams and WÍIkis. Baltimore. 6"" Edition-1995,1707-1712.

ÍFIBEN LUFT, ELI.BN.

Gender Differences in Mood and Anxiety Disorders. American Psychiatric Press, Inc. Washington D.C. 1999.

MORTOLA J.

Aspectos diagnósticos y de investigación de síndrome premenstrual. Clínicas Obstétrica y ginecológicas. 1992,35:3 561-572.

PARRY B.L-, WEHR T.A.

Therapeutic effect of sleep deprivation in patients with premenstrual syndrome. Am J Psychiatry 1987,144:808.

FEARLSTEIN T.B.

Hormones and depression: What are the facts about premenstrual Syndrome, menopause, and hormone replacement therapy. Am J Obstet Gynecol 1997; 173: 646-626.

PERALSTEIN T., STONE A

Premenstrual Syndrome. Psychiatric Clinics North America 1998, 21:3 577-590.

PARRY B.L.

Long-term therapy of late luteal phase dysphoric disorder: an extended study. Am J Psychiatry 1993,150:1417-1419.

ROWSCH ;

Aplicaciones de los medicamentos psicotrópicos para el tratamiento de síntomas afectivos del síndrome premenstrual. Clínicas obstétricas y ginecológicas 1992, 35; 3 637-646.

READING A.

Modelo cognoscitivo del síndrome premenstrual. Clínicas obstétrica y ginecológicas 1992,35:3 661-668-

RUBINBOW D, SHMIDT P.

Models for the Development and expression of symptoms in premenstrual syndrome. Psychiatry Clinics of North America 1989,72:135-52.

SEEMAN M.

Psychopathology in women and men: focus on female hormones. Am J Psychiatry 1997; 154:12 1641-1745.

STEINER MEIR

Defresión in women. 2a Edition. Martin Dunítz, Ltd. Londres. 1999.

STEINER, M. STEINBERG S., STEWART D. ET AL

Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria New England J med, 1995; 332:1529-1534.

STEINER M., KORSEKWA M, LAMONT J, ET AL

Intermittent fluoxetine dosing In the treatment of women with premenstrual dysphoria. Psychopharm Bull, 1997: 33(4), 771-774.

TELLEZ J., GAVIRIA S., BURGOS C.

El Síndrome Premenstrual. En: Afrodita y Esculapio. Ed. Nuevo Milenio. Santafé de Bogotá. 1999. 317-328.

YANKERS S.A., WHITE L.

Premenstrual exacerbation of depression: one process or two? J Clin Psychiatry. 1992, 53:289-292.

ZERBE, KATHRYN J.

Women's Mental Health in primary care. y Edition. Ed. Saunders. Philadelphia 1999

Carlos Alberto López.

Genética de la depresión

- estudios con gemelos
- genes candidatos
- genética y suicidio

CADA VEZ ES MAYOR el interés en el estudio genético de las diferentes enfermedades psiquiátricas, para identificar los factores relacionados con la herencia que nos ayuden a explicar la compleja \ etiología de los distintos trastornos mentales.

A pesar del amplio interés de este tipo de estudios, la contribución de la genética en la etiología de los trastornos depresivos no ha podido alcanzar resultados concluyentes. La mayoría de los trastornos psiquiátricos se consideran enfermedades complejas desde el punto de vista genético, porque son entidades clínicas que poseen una forma de herencia no mendeliana, en las cuales influyen múltiples factores genéticos y en ellas la fenotipificación, o determinación clínica de los sujetos, es difícil.

Actualmente no existe duda de que hay una asociación genética muy clara en enfermedades como la demencia de Alzheimer, el autismo y algunos tipos de retardo mental.

En enfermedades como la depresión mayor (frecuentemente llamada depresión unipolar), el trastorno bipolar y en los trastornos de ansiedad, se ha observado mayor prevalencia en personas con antecedentes familiares en comparación con aquellas que no los tienen, lo cual supone la existencia de posibles causas relacionadas con la transmisión de determinadas alteraciones genómicas.

El interés en poder establecer con mayor precisión las causas relacionadas con la depresión, parte no solo de la alta prevalencia de esta enfermedad en todo el mundo, sino también de la posibilidad de poder contar en un futuro con mayor posibilidades de realizar diagnósticos tempranos, y prevenir o disminuir el menoscabo que genera a nivel individual y social.

Revisaremos los hallazgos más importantes encontrados en los diferentes estudios realizados sobre la influencia genética y el desarrollo de la enfermedad depresiva. Además, se discutirán los hallazgos genéticos relacionados con el suicidio, donde se ha observado una predisposición familiar.

ESTUDIOS FAMILIARES

Los estudios realizados durante más de 70 años, han demostrado que existe un riesgo mayor de presentar la enfermedad en los familiares de primer grado. La revisión de varios estudios en familias con miembros diagnosticados con depresión mayor muestra en promedio una prevalencia de un 9% comparado con un 3% de la población normal.

La investigación genética es difícil al momento de evaluar estos hallazgos porque en la mayoría de los casos diagnosticados se incluyen solamente los enfermos con sintomatología severa o que han requerido tratamiento hospitalario. Otra dificultad encontrada es el amplio rango observado entre distintas familias relacionado, posiblemente, con la utilización de diferentes criterios diagnósticos o con la dificultad que se tiene, algunas veces, para diagnosticar con precisión algunos cuadros clínicos complejos.

Los familiares de pacientes con depresión mayor, no presentan una probabilidad más alta que la población general de desarrollar la enfermedad bipolar, pero cuando se analizan familiares de pacientes con diagnóstico de enfermedad bipolar, se observa un riesgo mayor (11%) de presentar cuadros clínicos de depresión mayor.

Se han realizado estudios en familias para definir si existen subtipos de depresión, y si alguno de ellos posee una mayor asociación familiar; Pero hasta el momento no se ha identificado un subtipo en especial. Se acepta que en los cuadros depresivos donde hay un factor externo claramente relacionado como en los cuadros de depresión reactiva, hay menor influencia genética.

Un hallazgo interesante en estos estudios de familias es el relacionado con la edad de inicio de la enfermedad, donde se describe que si existe depresión mayor como antecedente en uno de los padres y la edad de inicio es antes de los 20 años de edad, la probabilidad familiar de sufrir el trastorno aumenta; por el contrario, cuando el cuadro depresivo se inicia después de los 40 años el riesgo familiar es menor.

Otro campo promisorio para la investigación clínica es el estudio de la respuesta a los medicamentos. Se ha observado en diferentes estudios que la respuesta a los antidepresivos es común en los familiares, lo que sugiere una posible neuromodulación determinada por factores genéticos, que sería transmitida a nivel familiar.

ESTUDIOS EN GEMELOS

Los estudios en gemelos han demostrado sin lugar a dudas la influencia genética en la presentación de los trastornos depresivos. Al igual que en los estudios familiares, en general estos estudios se han llevado a cabo con pacientes con cuadros depresivos severos o que requirieron tratamiento hospitalario.

Desde los estudios de Bertelsen, hace más de 20 años, se ha observado una alta concordancia entre gemelos monozigotos, que los estudios posteriores de Bertelsen y Kendler han calculado entre 67-40%.

Entre gemelos dizigóticos la concordancia varía del 24-11%. Esta diferencia entre gemelos monozigotos y dizigotos confirma que existe una alta influencia de los factores genéticos en la presentación de la enfermedad depresiva, que es mayor en la enfermedad bipolar, donde se ha observado mayor porcentaje de concordancia en los gemelos mono y dizigotos.

Cuando se realizan estos análisis en gemelos con cuadros depresivos de menor severidad, los porcentajes de concordancia disminuyen, lo que supone una menor influencia de los factores genéticos en estos casos.

ESTUDIOS DE ADOPCIÓN

Los resultados en estudios de adopción en depresión son muy variables. Cuando se estudian los padres biológicos de pacientes adoptados que presenten trastorno depresivo, se reporta un porcentaje de un 8 % en los padres biológicos que presentan igualmente depresión. Este hallazgo es mayor al encontrado en los padres biológicos de los individuos controles, en los cuales la depresión se presenta en un 5%.

Pero si se evalúan aspectos como el alcoholismo y los intentos de suicidio (factores ambos relacionados fuertemente con los trastornos depresivos) se encuentran diferencias significativas de un 5-7 % versus un 2-1 % entre los padres biológicos de los pacientes adoptados diagnosticados con depresión y los padres biológicos de los individuos adoptados del grupo control.

IDENTIFICANDO EL GEN DE LA DEPRESION

Por muchos años se ha buscado un posible gen responsable de la etiología de la enfermedad depresiva. Se ha considerado, teniendo en cuenta la mayor prevalencia en las mujeres, que existe una relación directa con el cromosoma X, pero los estudios con marcadores de DNA que han tratado de demostrar este patrón de herencia, han fallado sistemáticamente.

Los estudios de asociación han reportado relación con el gen transportador de la serotonina en el cromosoma 5HTT, y otros con el receptor D4 de la dopamina, hallazgos no han podido ser replicados en forma consistente.

Los estudios con "genes candidatos" utilizan técnicas de biología molecular y han logrado demostrar asociación entre comportamientos tan complejos como

suicidio, depresión y violencia con alteraciones en la actividad genética de la monoaminoxidasa A y la triptofano hidroxilasa. Estas replicaciones no han podido generalizarse a otros grupos de poblaciones.

SUICIDIO.

La historia familiar de suicidio ha sido considerada como un factor asociado con e) comportamiento suicida a través de todos los ciclos de la vida, como lo confirman los diferentes estudios clínicos en pacientes de diferentes edades.

En pacientes con intentos suicidas por diferentes patologías, se ha encontrado antecedente familiar de suicidio en un 50%.

En pacientes con diagnóstico de depresión mayor se ha comprobado que el antecedente familiar de suicidio es un factor de riesgo significativo para presentar intentos serios de suicidio.

La concordancia de suicidio entre gemelos es significativa. Está reportado que entre los gemelos monozigotos existe una concordancia de 11-3% en tanto que en los dizígotos es del 1.8%.

Existe controversia sobre la influencia en la conducta suicida de los factores no genéticos como exposición a violencia familiar, hostilidad, imitación de conductas suicidas por un miembro de la familia- Tampoco se ha podido dilucidar la influencia que juegan en el comportamiento suicida la comorbilidad de otros trastornos psiquiátricos que poseen transmisión genética y originan por sí mismos conductas de autoeliminación, como la depresión, el alcoholismo y la esquizofrenia.

LECTURAS SELECCIONADAS

BERTELSEN A.

Controversies and consistendes In psychiatric genetics. Acta Psych Scand 1985; 71; 61-75

BERTELSEN A., HARVARD B., HAUGE M.

A Danish twin study of manic depressive disorder. Br J Psychiatry 1977 ; 130 :330-351

CADORET R.J., CAÍN C.A., CROWE R.R.

Genetic and environment factors in major depression. J. Affective Dis 9,1985.

CRAIG S.

Recent advances In depression research: From stress to molecular biology and brain imaging. J Clin Psychiatry; 1997 ; 58 (supi 5): 3-6

GOODWIM F.K, JAMISON K.R.

Manic depressive illness. New YorkOxford üniveristy Press. 1990.

KENDLER K.S., EAVES L.J.

Modeis for the joint effects ofgenotype and enviroment on liability to psychiatric illness. Am I Psychiatry 1986; 143:279-289

KENDLER K.S., NEALE M.C., KESSLER R.C., HEATH A. C, EAVES L.I.

A population based twin study of major depression in women: The impact of varying definitions of elliness. Arch Gen Psychiatry 1992 ,49 : 257-266

John Jairo Hernández C

Neuroimágenes en psiquiatría

- resonancia magnetica cerebral
- spect cerebral
- neuroimagenes y enfermedad mental.

EL AVANCE DE LA tecnología para la obtención de imágenes diagnósticas a partir de la década de los 70 ha ayudado a comprender mejor la anatomía y la fisiología del Sistema Nervioso Central al permitir observar el cerebro mediante las neuroimágenes.

ESTUDIOS MORFOLÓGICOS

Resonancia Nuclear Magnética (RNM)

En ésta técnica hablamos de intensidades de señal; es isointenso el tejido similar o igual en el tono de los grises al observado en el encéfalo (sustancia blanca), es hiperintenso el que tiende al color blanco e hipointenso el que tiende al negro a partir de la isointensidad encefálica. Basados en lo anterior, existen patrones claros en la visualización de algunos tejidos, los cuales sirven para identificar diversas patologías: el agua (lesiones quísticas), se observa hipointensa en los tiempos de relajación T1 e hiperintensa en los de T2; la grasa es hiperintensa tanto en el T1 como en el T2; el tejido óseo y las calcificaciones en general son hipointensos en T1 y T2; la sangre, situada por fuera de los vasos sanguíneos como sucede en el evento hiperagudo, se observa isointensa en T1 y T2, si el evento es agudo de hipo a isointensa en T1 e hipointensa en T2, en el estadio subagudo es hiperintensa en T1 e hipointensa en T2 y en el estadio crónico es hiperintensa en tanto en T1 como en T2. En los vasos sanguíneos se observa la intensidad de los flujos más que la morfología vascular. Estos flujos normales no originan señal, por lo tanto son hipointensos en el T1 y en el T2. (Estos parámetros están dados para equipos de 1,5 Tesla.).

La RNM da una mayor resolución para identificar la sustancia blanca, la sustancia gris, los diferentes tipos de tejidos que puedan tener lesiones tumorales o inflamatorias, y da una adecuada imagen de la región gangliobasal, tallo cerebral, cerebelo y vasos sanguíneos, que con la TAC no se logran-

En general, el estudio cerebral se hace con cortes sagitales con tiempo de relajación T1 > cortes coronales con T1 y T2, y cortes axiales con T2 y densidad de protones con cortes finos cada 5 mm. El propósito de éste

Paginas 110 y 111

tipo de protocolos es el de poder obtener un estudio anatómico lo más detallado posible.

Se utiliza el medio de contraste paramagnético (Gadolinio) con el objetivo de realzar estructuras habitualmente patológicas donde se encuentra rota la barrera hematoencefálica. Es de tener en cuenta que estructuras como la

hipófisis, el área postrema, los núcleos hipotalámicos y la pineal siempre toman y realzan con el gadolinio por encontrarse por fuera de la barrera hematoencefálica. En éste y otros aspectos el comportamiento del medio de contraste paramagnético es análogo al del contraste yodado empleado en estudios de TAC.

Esta técnica tiene contraindicaciones absolutas y relativas muy claras, a saber:

- Absolutas: presencia de aditamentos terapéuticos electrónicos en el paciente (marcapaso cardiaco, implantes cocleares, bombas de infusión para medicamentos, estimuladores medulares, estimuladores diafragmáticos); elementos metálicos ferromagnéticos susceptibles de ser desplazados (ganchos para aneurismas cerebrales, proyectiles de arma de fuego libres en cavidades y que lleven menos de 20 días desde el trauma)
- Relativas: materiales de osteosíntesis ferromagnéticos, tatuajes, maquillaje permanente (ante la menor sensación de calor se suspende el procedimiento); válvula de derivación para hidrocefalia (el paciente debe regresar a su médico para que le sea reprogramada); Primer trimestre de gestación (aunque no hay informes sobre alteraciones genéticas ni congénitas se debe tener esta precaución)

La Tomografía Axial Computarizada (TAC) sigue siendo el método diagnóstico de elección para el estudio de las estructuras óseas y posee ventajas sobre la RNM, como por ejemplo, es más accesible a todo tipo de personas por su más bajo costo y porque en casi todas las ciudades, grandes y pequeñas, existe un equipo a la mano; da muy buena información cuando existen hemorragias cerebrales, por lo cual se encuentra muy bien indicada en casos de accidentes vasculares y de trauma

Craneano, y en general es el examen de elección en caso de urgencia por eventos agudos. Además, es el método de elección cuando el paciente tiene contraindicaciones para ingresar a un resonador magnético o se encuentra intubado y conectado a ventilador. La RNM aventaja a la TAC cerebral en:

- No utilizar radiaciones ionizantes, por lo cual es más seguro su uso en niños y mujeres en 2o. o 3er. trimestre de gestación.
- Obtener imágenes en los tres planos (sagital, coronal y axial), y reconstrucciones tridimensionales así como la posibilidad de realizar estudios dinámicos.
- Obtener imágenes de tejidos blandos son de muy alta resolución.

- Brindar información con relación a los componentes que conforman los tejidos estudiados.
- Mostrar flujos vasculares tanto arteriales como venosos, y su relación con los tejidos circunvecinos.
- Utilizar un medio de contraste paramagnético que es más seguro que el yodado empleado para la TAC.

El estudio de RNM tiene un valor agregado importante, si se le compara con otras técnicas, así por ejemplo: diagnóstico precoz por su alta capacidad de resolución, no requiere de hospitalización, no es invasivo, optimiza la relación fina "costo-efectividad" al lograr un menor tiempo en el diagnóstico y una instauración más rápida del tratamiento.

; La recomendación más acertada es, dentro de lo posible, que todo s paciente con alteraciones psicopatológicas debe poseer un estudio de imagen por RNM. El examen debe ser solicitado siempre como un es-Audio simple» utilizando el medio de contraste únicamente cuando se sospeche la presencia de una lesión que ocupe espacio o de una patología inflamatoria como causa del cuadro psicopatológico.

Resonancia magnética funcional

La RNM ha evolucionado en los últimos años y permitir efectuar estudios funcionales (RNM) al utilizar un proceso de adquisición de secuencias rápidas para detectar la deoxihemoglobina que sirve para medir cambios focales en el flujo sanguíneo durante la actividad cerebral. También podemos contar con la espectroscopia por Resonancia Magnética (SRNM) que permite obtener datos sobre metabolismo y bioquímica tisular.

Estas dos técnicas aun no son aplicadas en forma rutinaria en el estudio de la patología psiquiátrica porque actualmente se utilizan en la investigación clínica en donde han aportado datos valiosos que en el futuro tendrán, muy seguramente, aplicación amplia en el enfermo con alteraciones psicopatológicas.

ESTUDIOS FUNCIONALES

Dentro de los estudios de perfusión cerebral el más utilizado es la tomografía cerebral con emisión de fotón simple (SPECT). La resolución de este examen nunca es comparable con la exquisitez y el detalle que se obtiene con la TAC y la RNM, pero nos permite, mediante la inyección de radiofármacos, conocer la perfusión de las diferentes áreas regionales cerebrales- Esta técnica es quizás la más accesible para definir imágenes estructurales y para inferir activación de

estructuras cerebrales; su interpretación requiere de visualización de asimetrías en regiones cerebrales particulares a partir de un conocimiento de los datos basales normales.

Los estudios de tomografía con emisión de positrones (PET) están enfocados a la visualización de alteraciones metabólicas, mediante la inyección de un trazador fisiológico, usualmente un isótopo radioactivo, el cual se adhiere a moléculas de glucosa u oxígeno. Lo mismo que en el SPECT) la resolución del tejido no se compara con la obtenida en estudios morfológicos. Esta es una técnica esencialmente utilizada en investigación y no se encuentra disponible para ser usada de rutina en la práctica médica diaria.

NEUROIMAGENES EN LA ENFERMEDAD MENTAL

Los hallazgos en las diferentes entidades que enumeraremos son el producto de múltiples investigaciones efectuadas en diversos centros universitarios del mundo. Las alteraciones que se describirán no son comunes a todos los enfermos con el mismo diagnóstico, pero han mostrado poseer significancia y correlación estadística importante.

Lesiones cerebrales traumáticas

Las secuelas de trauma cerebral producen un sinnúmero de trastornos psicopatológicos que dependen de la región alterada. En este caso son las imágenes morfológicas, especialmente la RNM y el TAC, las indicadas para precisar las lesiones del SNC.

En la RNM podemos observar la extensión y gravedad de entidades como la contusión cerebral tanto a nivel cortical como de sustancia blanca, ganglios basales, tallo cerebral y cerebelo, zonas de encéfalo malacia, quistes pencefálicos o aracnoideos, zonas de laceración cerebral por trauma penetrante, cicatrices secundarias al trauma y/o procedimientos quirúrgicos, lo mismo que posibles lesiones vasculares secundarias.

El SPECT suele mostrar áreas de hipoperfusión de la zona afectada y observada mediante RNM, que corrobora estos hallazgos morfológicos, y podrían, en un momento dado, despejar algún tipo de duda sobre un posible sustrato anatómico causante de una alteración clínica definida.

Trastornos de ansiedad

Trastorno Obsesivo-compulsivo. En este tipo de alteración compleja con conductas irracionales y repetitivas que bordean los terrenos de la psicosis, el examen de elección es la RNM, en la cual se puede observar:

Alteración de los núcleos caudados con asimetría derecha-izquierda, principalmente cuando se asocian a déficit no verbal y alteraciones de la memoria viso-espacial significativa disminución del volumen de la sustancia blanca en general, de la corteza cerebral y de los opérculos Silvianos. La disminución del volumen de la sustancia blanca se encuentra asociada a ansiedad crónica.

- Aumento de volumen del cuerpo calloso especialmente en su parte posterior (rodete).

Si se utilizan las técnicas funcionales se puede observar :

- En el SPECT cerebral hipoperfusión en el hipocampo, que se considera característica de las crisis de angustia.
- En el PET alteraciones metabólicas en los ganglios basales y la sustancia blanca, y el área inferior izquierda del lóbulo occipital, área posterior derecha del lóbulo temporal y giro frontal precentral derecho.

Trastorno de estrés post-traumático. Dentro de los trastornos de ansiedad el estrés post- traumático se convierte en uno de los diagnósticos más importantes y controvertidos. Los síntomas más prominentes del cuadro clínico son la angustia y las alteraciones de la memoria como distractibilidad e hipoprosexia, que sugieren compromiso del hipocampo. Varios estudios han encontrado que el hipocampo es una estructura cerebral muy vulnerable a los efectos producidos por el aumento de los glucocorticoides y neuroesíeroides durante el estrés, que en últimas alteran los aminoácidos excítatenos.

En la RNM se pueden observar las siguientes alteraciones:

- Disminución del volumen del hipocampo, principalmente del lado derecho. Por este motivo los pacientes pueden presentar alteraciones en sus hormonas sexuales y trastornos convulsivos.
- Alta incidencia (50%) de la persistencia del cavum del septum pellucidum, que conlleva necesariamente una disminución de la interfase Calloso - Septal. Este mismo hallazgo se observa en el 14% de los pacientes sanos. En los estudios de tipo funcional se puede observar :
- En el PET cerebral se suele encontrar un hipometabolismo bilateral en el hipocampo que llega ser significativo en forma importante de dos a tres desviaciones estándar de lo esperado para la edad en grupos de control de personas ancianas. En el SPECT no se han encontrado cambios significativos.

Hiperactividad y déficit de atención

Es un diagnóstico frecuente en niños en edad escolar ; se calcula que aproximadamente el 5% de la población infantil padece de este trastorno. Los estudios neuropsicológicos sugieren alteraciones prefrontales, en tanto que los estudios fisiológicos muestran una disfunción del circuito fronto - estriado.

En la RNM se puede observar:

- Discreta disminución del volumen cerebral global observada con mediciones volumétricas (aproximadamente el 5% de lo esperado para la edad y estatura).
- Asimetría por disminución del volumen del núcleo caudado, del globo pálido y del área frontal anterior, del lado derecho. Este hallazgo frecuente corrobora la hipótesis de una disfunción del sistema prefrontal estriatal derecho como factor etiológico de este síndrome.
- Disminución de volumen del cerebelo en general y disminución de tamaño de la porción anterior del Cuerpo Caloso.

En las otras técnicas cerebrales se ha encontrado :

- En PET una significativa reducción del metabolismo de la glucosa en el tálamo, hipocampo, cíngulo y núcleo caudado del lado derecho.
- En la SPECT disminución de flujo sanguíneo en el cuerpo estriado y región paraventricular derechas. En algunos casos se ha observado compromiso de la corteza frontal derecha.

Trastornos de la afectividad

Los trastornos de la afectividad producen un gran sufrimiento humano que conllevan la alta posibilidad de conductas autodestructivas.

En la actualidad se considera que la evaluación con imágenes por RNM hace parte del protocolo de estudio cuando se presenta el primer episodio de trastorno depresivo mayor a cualquier edad, pero sobre todo si se presenta después de los 45 años de edad

Los hallazgos más significativos con esta técnica son:

- Disminución franca del volumen cortical cerebral global, principalmente en los lóbulos parietales, hallazgo visto en el 40% de los enfermos en su primer episodio. Esta imagen se encuentra también en las depresiones que acompañan la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno bipolar o la depresión psicótica.
- Calcificación de los plexos coroides en forma significativa en pacientes esquizofrénicos y con trastorno bipolar, y asociada a enfermos con conductas suicidas. La calcificación de la glándula pineal se asocia a pacientes que no responden a la terapia electroconvulsiva. Aún no se ha dilucidado la asociación de estas calcificaciones con los trastornos depresivos.

- En el trastorno bipolar es significativa la presencia de hiperintensidades en la sustancia blanca y subcorticales principalmente de los lóbulos frontales y periventriculares mucho más avanzadas de los observado como parte del envejecimiento cerebral normal y sin predilección por alguno de los hemisferios; y aumento de volumen de los ventrículos laterales en forma difusa sin signos de hipertensión. Este hallazgo no es consistente en los trastornos unipolares. La causa de estos hallazgos en el trastorno bipolar no se encuentra claramente definida.

En las pruebas de PET y SPECT se han encontrado en los pacientes con episodio depresivo mayor una hipocaptación de] material radiactivo o zonas de hipometabolismo en el lóbulo frontal izquierdo.

Esquizofrenia

Desde 1798 se conoce la presencia de alteraciones estructurales en los cerebros de enfermos esquizofrénicos de acuerdo con los hallazgos en estudios post-mortem hechos por John Haslam- Con el desarrollo de la neuroimagen y su avance tecnológico estas observaciones han podido hacer in vivo, y correlacionarse con estudios genéticos metabólicos.

Con las técnicas de TAC y RNM se ha observado :

Aumento de volumen del sistema ventricular (ventriculomegalia), incluyendo al tercer ventrículo, tanto en pacientes agudos como crónicos.

Reducción de volumen del complejo amígdala-hipocampo especialmente del lado izquierdo, hasta en un 20% con respecto a individuos sanos; este mismo hallazgo se ha observado en el giro parahipocampal izquierdo, hechos que sugieren claramente la alteración del lóbulo temporal izquierdo. Disminución de volumen de ambos lóbulos frontales, pero principalmente del lado izquierdo, asociado a incremento de volumen del LCR. Este hallazgo se observa en forma más frecuente en enfermos crónicos, y sugiere alteraciones en las fibras tèmoro-límbico-fron-tales.

Los estudios volumétricos de estructuras subcorticales han mostrado una significativa disminución del tamaño del tálamo izquierdo, principalmente en su porción anterior, hecho corroborado con estudios de PET que demuestran alteración metabólica en esta estructura.

Los estudios de RNM han mostrado una significativa disminución de la activación frontal y temporal izquierdas, comparado con individuos sanos.

Los estudios metabólicos dirigidos a los lóbulos frontales no han sido concluyentes porque existen variables difíciles de manejar como son la respuesta a la medicación, el tiempo de evolución del cuadro clínico, el manejo intrínseco de los marcadores metabólicos. Sin embargo, se ha apreciado en el PET y el SPECT una disminución de la actividad de los lóbulos frontales que no mejora aún cuando se empleen técnicas de activación cerebral como la aplicación de pruebas neuropsicológicas (tarjetas de Wisconsin) o se administre al paciente acetazolamida endovenosa.

Los hallazgos logrados con las técnicas estructurales y funcionales permiten concluir que en la esquizofrenia existe una disrupción importante del sistema límbico y los circuitos tálamo-corticales.

Demencias

En el diagnóstico del síndrome demencial las neuroimágenes son de gran ayuda para poder establecer un diagnóstico diferencial y distinguir entre los hallazgos de un cerebro normal que va envejeciendo y uno patológico. Las imágenes se indican no sólo para establecer el diagnóstico definitivo, sino también para precisar el pronóstico y la evolución de la enfermedad.

En los ancianos se van presentando cambios normales como son la aparición de zonas de microangiopatía tanto en la sustancia blanca como en el área subcortical, condicionadas habitualmente por arteriosclerosis e hipertensión arterial. Secundario a éste hecho se suele observar disminución de volumen cerebral global a expensas de la corteza cerebral. Actualmente existen patrones bien definidos sobre lo que puede ser normal en cada período de edad

- Demencias Vasculares. En esta patología el hallazgo característico es la presencia de hiperintensidades vistas en los cortes de T2 en toda el área periventricular con aumento secundario del volumen de los ventrículos. Además el proceso microangiopático en la sustancia blanca se encuentra más avanzado de lo esperado para la edad de los enfermos. Se suele encontrar múltiples infartos tanto territoriales como extraterritoriales y lacunares, que llevan al diagnóstico de : demencias multi-infarto.

- Enfermedad de Binswanger. Se denomina también leucoencefalopatía isquémica periventricular. En ella los hallazgos son similares a los encontrados en las demencias vasculares pero las hiperintensidades alrededor de los ventrículos son más acentuadas, y más frecuentes en la unión córtico-subcortical.

- Enfermedad de Alzheimer. Los cambios en sus estadios avanzados pueden ser indistinguibles de los mencionados para otras demencias; en los períodos iniciales el hallazgo más frecuente es la disminución de volumen de los lóbulos temporales, principalmente el izquierdo.
- Hematoma subdural. El hallazgo característico es la presencia de colecciones de tipo hemático en el espacio subdural, que pueden ser uni o bilaterales y producir un efecto compresivo importante sobre el tejido cerebral cortical circunvecino.
- Hidrocefalia normotensa. Se observa pérdida de volumen cerebral con aumento de volumen de los ventrículos, sin obstrucción de la circulación del LCR, con un componente de edema intersticial sub-ependimario leve.

Hipertensión endocraneal

Diversos síntomas neurológicos y psicopatológicos se encuentran relacionados con lesiones que ocupan espacio intracraneal. La sintomatología depende de la localización de la lesión, de tal modo que el paciente puede presentar manifestaciones frontales, temporales, parietales, gangliobasales, etc. En ocasiones estos síntomas se acompañan de cefalea, vómito, papiledema o de alteraciones en los pares craneales oculomotores y de algunas funciones neurovegetativas, se puede conformar un síndrome de hipertensión endocraneal.

En este caso es importante el estudio con neuroimágenes para encontrar la causa orgánica y hacer el diagnóstico diferencial entre lesiones vasculares, neoplásicas, inflamatorias y congénitas.

Vale la pena mencionar que en nuestra experiencia hemos tenido oportunidad de conocer varios casos que son manejados por presuntas alteraciones psicológicas y psiquiátricas (depresión, demencia o psicosis de tipo esquizofrénico) cuyos síntomas eran manifestaciones de lesiones neurológicas o neuroquirúrgicas. Las lesiones que con mayor frecuencia crean esta confusión son los casos de neoplasias y de hidrocefalia tanto comunicante como obstructiva.

CONCLUSIONES

La neurobiología es una disciplina que ha progresado en la última década, y sus hallazgos han permitido cuestionar la validez de algunas teorías psicodinámicas. Así como la bioquímica ha contribuido a que progrese este conocimiento, las imágenes diagnósticas han colocado su aporte en este aspecto.

A pesar de estos avances aún queda mucho por conocer. El futuro de las imágenes se vislumbra hacia la RNMf, donde, seguramente, podremos definir sitios más claros de la lesión, no sólo morfológicamente sino también desde el área funcional. Inclusive, será de gran utilidad para evaluar la eficacia de una medicación, observar cómo mejora la función en las estructuras que se encontraban alteradas antes de prescribir el medicamento.

Se espera de esta forma que las frustraciones que tenemos los investigadores y clínicos al no poder establecer las lesiones morfológicas y funcionales en un gran número de enfermos con manifestaciones psicopatológicas, puedan superarse y se pueda aumentar el conocimiento sobre la verdadera etiología de la por ahora denominada "enfermedad mental".

LECTURAS SELECCIONADAS

BIRUM CH.E.; THOMPSON J.E.; HEINZ E.R.,
Limbic circuits and neuropsychiatric disorders: functional anatomy and neuroimaging findings, 1997. *Neuroimaging Clin.* 7(1): 79-100.

CHAROS M.H.; ESPOSITO S.; CHARLES C.
Clinical applications of neuroimaging in psychiatry, 1998. *MRI Clin.* 6(i): 155-165.

CONSTANS J.; MEYERHOFF DJ.; GERSON J.
Mr spectroscopic imaging of white matter signal hyperintensities, 1995. *Radwiogy-*, 197: 517-523.

GREENBERG T.O.
Neuroimaging, 1995. Me Graw Hill

KATO T.; INUBUSHI T.; KATO N.
Magnetic resonance spectroscopy in affective disorders, 1998. / *Neuropsych.* 10:133-147.

WEIGMT D.G.; BIGLER E.D.
Neuroimaging, 1996. Williams and Wilkins

WEIGHT D.G.; BIGLER E.D.,
Neuroimaging in Psychiatry, 1998. *Psychiatric Clin.* 21(4): 725-759.

JorgeTélez-Vargas

Neurobiología del temperamento y la personalidad

- Definición de temperamento y personalidad
- La teoría psicobiológica de Cloninger
- Las dimensiones de la personalidad
- Aspectos neurobiológicos de la personalidad
- Prueba de la supresión de la dexametasona
- Neuroimágenes
- Genes candidatos

EL ESTUDIO DE LA personalidad ha atraído al hombre desde la antigüedad. Su estudio ha pasado por tres fases principales: la literaria y filosófica, la protoclínica y la clínica y experimental. La primera incluye los aportes que mediante la introspección y la deducción realizaron los diferentes filósofos y novelistas. La segunda está basada en los intentos hechos por la medicina para tratar la conducta anormal e involucra los aportes de neurólogos y psiquiatras realizados desde el siglo XVIII y, por último, la etapa clínica y experimental se inicia a finales del siglo XIX con las investigaciones de Charcot y Freud y comprende las contribuciones que han hecho las ciencias de la conducta y las neurociencias, especialmente estas últimas, en los últimos decenios.

La definición de personalidad ha variado de acuerdo con las diferentes escuelas psicológicas y las corrientes del pensamiento, en la medida en que predomine una visión biológica, psicologista, socioculturalista o existencialista en la valoración de los procesos psicológicos.

La personalidad constituye la síntesis de todos los elementos que intervienen en la formación mental del individuo y le dan identidad propia. Es el resultado de las interacciones genéticas, de la constitución psicofisiológica, de los componentes instintivo-afectivos alimentados por las aferencias sensitivo-sensoriales, sus formas de reacción y adaptación a las nuevas experiencias, que han ido jalonando la historia del individuo.

La personalidad determina la manera de reaccionar ante el otro, el modo de comunicarse, de pensar y expresar las emociones.

Para Henry E. y la personalidad se confunde con la identidad del Yo, que implica que el individuo sea sujeto de su propio conocimiento (capacidad de introspección), artífice de su propio mundo (capacidad de adaptación y creatividad), autor de su propia persona (capacidad de desarrollo y maduración) y dueño de su propio carácter (capacidad de diferenciación). Las cuatro instancias anteriores permiten al individuo:

- La integración de un sistema de valores lógicos, que funda mi conocimiento y mi pensamiento como instrumentos de mi dominio sobre la realidad.
- Mi historia en tanto que una serie de acontecimientos que se engarzan temporalmente como mi existencia propia
- Un ideal de mí, imagen unificadora, que crea mi identidad.
- Una autoconstrucción que tiende a sustraerme, y a la vez que me integra y ajusta a la dependencia del mundo objetivo y de los otros.

Cloninger define la personalidad como la organización dinámica de los diferentes sistemas psicobiológicos del individuo que permite modular la adaptación a la experiencia.

La organización de la personalidad se elabora mediante la maduración neurobiológica, las experiencias tempranas, las relaciones interpersonales, las experiencias afectivas, los mecanismos de identificación y la incorporación de las normas sociales.

La conducta humana es el resultado complejo de la interacción de factores genéticos y ambientales. Entre los factores ambientales es necesario destacar el estrés psicológico como el ocasionado por el abuso sexual o el abandono físico o emocional que originan con frecuencia trastornos de la personalidad, cuando han ocurrido en etapas muy tempranas de la vida y durante un tiempo prolongado.

La personalidad es entonces fruto del neurodesarrollo y de las interacciones del individuo con el ambiente y la cultura que originan formas individuales de comportamiento, que dan identidad al individuo y lo convierten en un ser único e irrepetible.

Los rasgos de personalidad están presentes desde la edad madura del individuo y son patrones persistentes de formas de percibir, relacionarse y pensar sobre el entorno y sobre uno mismo que se ponen de manifiesto en una amplia gama de contextos sociales y personales. Los rasgos de personalidad sólo constituyen trastornos de la personalidad cuando son inflexibles y desadaptativos y cuando causan un deterioro funcional significativo o un malestar subjetivo.

La valoración de la personalidad debe tener en cuenta los antecedentes étnicos, culturales y sociales del individuo. Los trastornos de la personalidad no se deben confundir con problemas asociados a la adaptación a una cultura diferente que se da tras la inmigración o con la expresión de hábitos, costumbres o valores religiosos o políticos propios de la cultura de origen del individuo. En especial si se evalúa a alguien de una cultura diferente, resulta útil para el clínico obtener información de personas que conozcan el entorno cultural del individuo.

TEMPERAMENTO Y CARÁCTER

Roberth Cloninger ha desarrollado una teoría psicobiológica de la personalidad basada en sus estudios con gemelos y niños adoptados y en la observación de las habilidades de aprendizaje de distintas especies animales.

Como resultado de sus investigaciones ha diseñado dos pruebas:

El Cuestionario Tridimensional de la Personalidad (TPQ) y el Inventario para Temperamento y Carácter (TCI) que han sido utilizadas por varios investigadores en estudios sobre genética y personalidad.

Como se anotó anteriormente, Cloninger define la personalidad como la organización dinámica de los diferentes sistemas psicobiológicos del individuo que permite modular la adaptación a la experiencia.

Tradicionalmente se ha definido el temperamento como la predisposición emocional congénita, es decir, la manera básica como un individuo enfrenta y reacciona ante una situación y el carácter como el fruto de la experiencia, que representa el modo como el individuo interpreta las respuestas a los estímulos intrapsíquicos o a los provenientes del medio que lo rodea.

El temperamento es heredado, está basado en las emociones, posee un proceso de desarrollo que se mantiene durante toda la experiencia del individuo y no está influido por el aprendizaje socio cultural.

El temperamento tiene como substrato biológico al sistema límbico y al cuerpo estriado y sus variaciones en un 50% son heredadas.

El carácter, por el contrario es poco heredado y está influenciado por el aprendizaje sociocultural. Su desarrollo se inicia en la infancia, alcanza la madurez en la edad adulta y posee varios niveles de madurez-

Su substrato biológico corresponde al neocórtex y al hipocampo y está orientado a alcanzar metas, conservar valores y obtener capacidad de introspección. Lo maravilloso del carácter es su capacidad de modificar al temperamento permitiendo al individuo aprovechar lo útil y amortiguar las tendencias biológicas o los instintos menos deseables.

Cloninger define temperamento como las respuestas asociativas de tipo automático a los estímulos emocionales básicos que originan la formación de hábitos y el desarrollo de habilidades, y como carácter a los conceptos de autocuidado y auto vigilancia (self-aware) que influyen en nuestra actividad voluntaria y predisponen nuestras actitudes.

Para Cloninger el temperamento y el carácter forman parte del mismo proceso de aprendizaje. El temperamento comprende las diferencias individuales en el aprendizaje procedimental, en tanto que el carácter abarca las diferencias en los procesos cognoscitivos, como las relaciones del individuo consigo mismo y con los otros. El carácter comprende los procesos abstractos y simbólicos que están altamente desarrollados en el ser humano, tales como comportamiento

autodirigido, empatía social, cooperación grupal y creación o invención de nuevos símbolos.

La formación del hipocampo y la corteza cerebral son esenciales para la codificación de los conceptos básicos y las representaciones simbólicas de la experiencia. Trabajos recientes han demostrado que pruebas como los potenciales evocados P300 están relacionadas con los procesos neocorticales y con las diferencias individuales observadas en el carácter pero no en el temperamento.

Cloninger describe cuatro dimensiones en el temperamento humano : la búsqueda de lo novedoso, la evitación del peligro, la dependencia de la recompensa y la perseverancia (que también han sido observadas en otros mamíferos, como roedores y perros) y tres dimensiones del carácter: autodirección, cooperación y auto trascendencia. (figura 8.1)

Cada una de las dimensiones del temperamento y el carácter posee variaciones extremas ; por ejemplo, en la dimensión de evitación del peligro o daño el individuo puede ser pesimista, miedoso y fatigable o por el contrario mostrarse optimista y enérgico.

En estudios posteriores Cloninger ha encontrado la relación existente entre las puntuaciones alcanzadas en su prueba TCI y los trastornos de la personalidad contemplados en el DSM-IV. Por ejemplo, todos los trastornos de personalidad presentan puntuaciones bajas en las dimensiones

FIGURA 8.1

de autodirección y cooperación (carácter) y las desviaciones observadas en el temperamento están asociadas con un tipo especial de personalidad, como sucede en los puntajes elevados en la dimensión de búsqueda de emociones, que son más frecuentes y más altas en los trastornos de personalidad del grupo B (Trastornos antisocial, límite, histriónico o narcicista), que están caracterizados por aumento de la impulsividad.

El trastorno de personalidad límite (borderline) está caracterizado por bajos puntajes en las dimensiones del carácter y respecto al temperamento, por una puntuación alta en las dimensiones evitación del peligro y búsqueda de lo novedoso y baja en la dimensión dependencia de la recompensa.

Estudios recientes han logrado identificar el substrato neurobiológico de las dimensiones del temperamento y el carácter.

La búsqueda de estímulos novedosos origina la activación de la conducta y está coordinada por el sistema dopaminérgico, tanto mesolímbico como mesofrontal. Las lesiones del núcleo accumbens reducen la respuesta a los nuevos estímulos y disminuyen la actividad espontánea y las conductas de exploración. En pacientes con enfermedad de Parkinson se han obtenido puntajes menores en la dimensión búsqueda de lo novedoso, en tanto que se han observado puntuaciones altas en los pacientes con bulimia, hedonismo sexual, tabaquismo, alcoholismo y abuso de sustancias estimulantes del SNC.

La evitación del daño es la tendencia heredada a ser temeroso, tímido, cauteloso y pasivo. En los individuos pasivos el aprendizaje procedimental depende de los signos condicionantes de castigo que originan una evitación pasiva del aprendizaje, por lo cual responden intensamente a signos aversivos condicionantes.

El GABA y la serotonina están involucrados en el control de la evitación del daño, es decir en las conductas de inhibición. Las proyecciones serotoninérgicas ascendentes que van de los núcleos del rafe a la sustancia nigra inhiben las neuronas dopaminérgicas de la región nigroestriada que juega un papel esencial en el proceso de recompensa y castigo. De otro lado, las benzodiazepinas bloquean las respuestas de evitación condicionada mediante la inhibición que hace el GABA de las neuronas serotoninérgicas del rafe.

Los individuos que presentan puntuaciones altas en las dimensiones evitación del peligro y búsqueda de lo novedoso experimentan frecuentes conflictos de aproximación-evitación, como sucede en los bulímicos, en quienes se observa comportamientos opuestos: grandes comilonas y utilización obsesiva de maniobras purgativas.

La noradrenalina parece jugar un papel primordial en la "dependencia de la recompensa", entendida como la predisposición heredada a desarrollar signos condicionados de recompensa, especialmente a nivel social. La estimulación del locus cerúleo en animales de experimentación o la administración en humanos de clonidina, un agonista alfa-2-presináptico, afectan las respuestas del aprendizaje, especialmente la adquisición de nuevas asociaciones.

Las fibras noradrenérgicas y serotoninérgicas inervan al tálamo, el hipocampo y la corteza cerebral, especialmente el lóbulo temporal derecho, estructura que

decodifica las señales sociales» como las imágenes faciales y los gestos sociales de aprobación y de rechazo. Estos hechos explican la actitud que presentan los pacientes con fobia social, quienes continuamente observan y buscan gestos de aprobación o de rechazo en el grupo social.

La persistencia hace que los individuos sean anhelantes, ambiciosos, y determinados para alcanzar logros. Los estudios en seres humanos han demostrado que la persistencia está relacionada en forma muy débil con la dependencia de la recompensa y que es heredada en forma independiente.

Esta dimensión del temperamento parece depender de la acción de las vías glutamérgicas que convierten las señales condicionadas de desaprobación en señales condicionadas de anticipación de la recompensa. Estas conexiones se interrumpen en las lesiones de la corteza órbito-frontal y originan cambios en el comportamiento con franca desinhibición psicomotriz y falta de persistencia.

Las investigaciones actuales de Cloninger están encaminadas a correlacionar las puntuaciones en las diferentes dimensiones del temperamento y el carácter con posibles alteraciones a nivel de los cromosomas. Los resultados parciales de sus trabajos permiten asociar las puntuaciones de evitación del daño con el brazo corto del cromosoma 8 (regiones 8p21-23) y el cromosoma 1/1q21, la dependencia de la recompensa con el cromosoma 2, la búsqueda de lo novedoso con los cromosomas 10 y 15 y la persistencia con los cromosomas 2 y 3.

Las dimensiones del carácter y el temperamento propuestas por Cloninger han sido estudiadas con las nuevas técnicas de neuroimágenes funcionales. Los estudios con PET han mostrado en individuos con puntuaciones altas en evitación del daño un aumento en la actividad del circuito paralímbico anterior, especialmente en la amígdala derecha, la corteza órbito-frontal derecha y la corteza prefrontal medial izquierda, estructuras que corresponden a las proyecciones serotoninérgicas y a las zonas de mayor concentración de receptores 5-HT₂.

Las puntuaciones altas en búsqueda de lo novedoso se correlacionan con un aumento en la actividad metabólica en la corteza del cíngulo y el núcleo caudado izquierdo y una disminución de la actividad metabólica en la corteza prefrontal izquierda. Estos hallazgos sugieren que la corteza prefrontal medial izquierda es la estructura que coordina el proceso de los conflictos aproximación-evitación del comportamiento.

Los individuos con puntajes altos de dependencia de la recompensa mostraron en el PET una mayor actividad a nivel del tálamo, estructura que junto con las

conexiones serotoninérgicas, parece modular los comportamientos de comunicación social.

HSU8.1

Correlaciones neurobiológicas de las dimensiones del temperamento propuestas por Cloninger.

DIMENSIÓN

Búsqueda de lo novedoso

Evitación del daño

Dependencia de la recompensa

Persistencia

ESTRUCTURA CEREBRAL

núcleo accumbens Vías dopaminérgicas Cíngulo. caudado Corteza prefrontal izquierda

Vías serotoninérgicas Núcleo nigroestriado amígdala derecha corteza prefrontal focus ceruleus tálamo, hipocampo lóbulo temporal corteza órbito-frontal

NEUROTRANSMISOR INVOLUCRADO

dopamina

Serotonina GABA

noradrenalina

glutamato

CROMOSOMA INVOLUCRADO

10,15

8,17

2,3

En síntesis, se puede concluir que existe una correlación franca entre las dimensiones de la personalidad propuestas por Cloninger y la actividad psicobiológica de las diferentes estructuras cerebrales. (Tabla 8.1).

En términos generales, se acepta que la neuromodulación dopa-minérgica regula las conductas de búsqueda de lo novedoso, en tanto que la neuromodulación noradrenérgica sería la encargada de la dependencia de la recompensa.

Algunos autores han encontrado que las diferencias individuales en las siete dimensiones de la personalidad propuestas por Cloninger, predicen la respuesta individual a las terapias con antidepresivos. Este hallazgo permite entender que la psicobiología de la personalidad es un factor importante que debe ser tenido en cuenta al momento de seleccionar un psicofármaco o iniciar un tratamiento psicoterapéutico.

DIMENSIONES DE LA PERSONALIDAD

El concepto de normalidad de la personalidad requiere la valoración de diferentes instancias y tener en cuenta el grado de adaptación, creatividad, capacidad para evaluar la realidad y trabajar productivamente del individuo.

El concebir la normalidad como la suma de actitudes y comportamientos del individuo que permiten un funcionamiento armónico y adecuado ha estimulado a los investigadores a precisar y delimitar diferentes dimensiones de la personalidad con el fin de obtener un perfil de su funcionamiento y detectar posibles alteraciones psicopatológicas o prever su desempeño frente a situaciones específicas.

La Asociación Americana de Psiquiatría en la Cuarta Edición de la Clasificación de los Trastornos Mentales (1994) tuvo en cuenta diferentes dimensiones de la personalidad. El enfoque diagnóstico utilizado en esta clasificación representa la perspectiva categorial porque los trastornos de la personalidad presentan síndromes clínicos cualitativamente distintos. Una alternativa al enfoque categorial es la perspectiva dimensional que considera a los trastornos de la personalidad como variantes desadaptativas de los rasgos de personalidad que se imbrican imperceptiblemente con la normalidad y entre ellos mismos.

Se han efectuado diversos intentos por identificar las dimensiones fundamentales que subyacen en el funcionamiento normal y patológico de la personalidad. Un modelo utilizado con frecuencia, está conformado por cinco dimensiones: neuroticismo, intraversión versus extraversión, rechazo o disponibilidad para experimentar, hostilidad versus amabilidad y escrupulosidad.

Otras dimensiones que han sido estudiadas en el DSM-IV, son las propuestas por Cloninger en su modelo psicobiológico de la personalidad, que comprenden búsqueda de novedades, dependencia de recompensas, evitación del peligro, dominancia, afiliación, compulsividad, persistencia, emocionalidad positiva versus negativa, búsqueda del placer versus evitación del daño, acomodación pasiva versus modificación activa y autodesarrollo versus dependencia.(Tabla 8.2).

Los grupos de trastorno de la personalidad del DSM-IV pueden considerarse como dimensiones que representan el espectro de disfunciones de la personalidad en un continuum con los trastornos mentales. Las relaciones de los diferentes modelos dimensionales con las categorías diagnósticas de los trastornos de la personalidad y con diversos aspectos

TABLA 8.2 Dimensiones de la personalidad evaluadas en diferentes pruebas psicológicas.

El perfil obtenido en las pruebas psicológicas es solamente una aproximación a la realidad del probando y no muestra en su totalidad la dinámica de los rasgos de su personalidad.

ASPECTOS NEUROBIOLOGICOS DE LA PERSONALIDAD

Las investigaciones clínicas han refutado en las últimas dos décadas la tesis que afirmaba que los trastornos de personalidad eran debidos a factores ambientales exclusivamente. Hoy se sabe que algunas dimensiones de la personalidad son heredadas como lo han demostrado estudios realizados con gemelos.

Serotonina

Es el neurotransmisor que mayor relación ha mostrado con la personalidad y los trastornos de la personalidad. Los bajos niveles de serotonina se relacionan con la agresión y la impulsividad. Los datos obtenidos han sido consistentes en los diferentes estudios, independientemente de la muestra estudiada y los métodos utilizados para la medición de las concentraciones de serotonina.

El ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA) es el principal metabolito del metabolismo de la serotonina y se considera un marcador válido de la función serotoninérgica a nivel del SNC. Asberg encontró una disminución de los niveles

de 5-HIAA en el cerebro de pacientes deprimidos que se habían suicidado en forma violenta, hecho que ha sido corroborado en estudios posteriores.

Rrown reportó la existencia de una correlación negativa entre los niveles de 5-HIAA en LCR y las conductas agresivas en hombres con trastorno de personalidad, diagnosticado según los criterios del DSM-II. Los hallazgos fueron replicados por el mismo investigador en 1982, utilizando los criterios del DSM-III, en pacientes con personalidad borderline e, j inclusive, encontró una correlación negativa entre los niveles de 5-HIAA la LCR y la puntuación obtenida por los pacientes en el MMPI.

En estudios posteriores encontró correlación entre los niveles de 5-HIAA, las conductas agresivas y los intentos de suicidio.

Linnoila encontró disminución de los niveles de 5-HIAA en violadores y homicidas que habían cometido sus crímenes en forma impulsiva, muchas veces sin conocer a su víctima y sin haber premeditado el crimen. Los individuos fueron diagnosticados, según los criterios del DSM-II, como individuos que presentaban un trastorno personalidad de tipo paranoide o pasivo-agresivo.

En 1987 Virkkunen obtiene resultados similares en pirómanos cometieron su delito en forma impulsiva. La mayoría de ellos fue diagnosticados como personalidades borderline, de acuerdo con DSM-II.

La correlación entre los niveles bajos de 5-HIAA y la agresión impulsiva ha sido positiva en criminales pero no ha podido ser replicada en individuos con trastornos de la personalidad que no han cometido crímenes. Este hecho sugiere que los individuos con un mayor índice de agresividad son quienes presentan los niveles más bajos de 5-HI,

Las alteraciones en el metabolismo de la serotonina pueden ponerse de manifiesto mediante la administración de algunos fármacos.

Coceare encontró que la secreción de la prolactina se alteraba con administración de fenfluramina, un liberador de serotonina, en pacientes con personalidad borderline. Estudios posteriores han podido concluir que esta respuesta alterada está relacionada no solamente con la personalidad borderline, sino también con las conductas autoagresivas, los intentos de suicidio, las crisis de impulsividad y la historia de abuso alcohol.

Por el contrario, se ha encontrado una relación positiva entre respuesta prolactina-fenfluramina y el abuso de sustancias adictivas; individuos que no presentaban historia previa de agresividad.

La respuesta de la prolactina es mediada por los receptores 5HT₁ y 5HT_{2C}. Es posible que en la personalidad límite se presente alteración en los mecanismos de transducción de estos dos receptores post-sinápticos y originen la alteración en la secreción de la hormona ante la estimulación con fenfluramina.

Los estudios de polimorfismo genético se han centrado en el gen de la triptofano hidroxilasa, enzima que regula la síntesis de serotonina. Estudios de Nielsen han encontrado una baja concentración de 5-HIAA y la presencia del alelo "L" de la triptofano hidroxilasa en individuos con antecedentes de conductas agresivas, hallazgos que no fueron observados en el grupo control ni en los criminales "no violentos", en quienes se encontró el genotipo UU para el gen de la tirosina hidroxilasa.

Infortunadamente el polimorfismo de la tirosina hidroxilasa está situado en un intrón, región que no codifica el DNA, por lo cual se cree que el polimorfismo está relacionado con otra alteración genética, aun desconocida.

En síntesis, los estudios a nivel hormonal, genético y funcional han demostrado una disminución del metabolismo de la serotonina en los individuos con rasgos de impulsividad y agresividad, que con frecuencia presentan conductas delictivas.

Dopamina

Se han encontrado concentraciones elevadas de ácido homovanílico (HVA), un metabolito de la dopamina, en pacientes con trastorno esquizotípico de la personalidad. Los estudios han encontrado correlación positiva entre los niveles elevados del HVA y los síntomas "psicóticos", como la suspicacia, las ideas referenciales, las ilusiones y el pensamiento mágico.

Algunos autores consideran que el trastorno esquizotípico de la personalidad es una forma frustrada de esquizofrenia, al tener en cuenta que comparte con ella factores neurobiológicos y que los llamados síntomas psicóticos mejoran con la administración de fármacos antipsicóticos.

Noradrenalina

Las investigaciones han mostrado correlación entre las concentraciones en LCR del 3-metoxi-4-hidroxi-fenilglicol (MHPG), un metabolito de la noradrenalina, y la historia de conductas agresivas; pero se ha podido concluir que la influencia de la noradrenalina en las conductas agresivas es mínima.

En los individuos con personalidad borderline se han encontrado niveles disminuidos del MHPG y una alteración en la respuesta de la hormona de crecimiento a la administración de clonidina, un agonista alfa-2. Estos hechos sugieren que la disregulación en el metabolismo de la noradrenalina es de tipo pre y post-sináptico.

Acetilcolina

Los estudios realizados con acetilcolina permiten concluir que la acción de este neurotransmisor no está relacionada con la impulsividad y la agresividad pero sí con la labilidad emocional, síntoma primordial en los trastornos de personalidad que el DSM-IV incluye en el grupo B (Trastornos antisocial, límite, histriónico y narcisista de la personalidad).

Vasopresina

Coccaro ha encontrado correlación entre las concentraciones de vasopresina y antecedentes de conductas de agresión interpersonal.

Prueba de la supresión de la dexametasona

Los individuos que presentan trastorno de estrés post-traumático (TEPT) comparados con quienes han sufrido un trauma psicológico pero no presentan síntomas de TEPT, presentan disminución de los niveles de excreción urinaria de cortisol, menores niveles de cortisol plasmático basal y un aumento en la densidad de los receptores de glucocorticoides en los linfocitos periféricos. Estos hallazgos sugieren una alteración en el eje hipotálamo-hipófisis- suprarrenal (H-H-SR), que es el sistema neuroendocrino que regula la respuesta al estrés.

Los resultados son opuestos a los encontrados en los pacientes con enfermedad bipolar, quienes presentan aumento en la excreción urinaria de cortisol y disminución de la densidad de los receptores de glucocorticoides en los linfocitos periféricos

Los pacientes con trastorno borderline de la personalidad presentan en la prueba de supresión de la dexametasona una respuesta similar a la presentada por los pacientes con estrés post-traumático, aún con dosis menores de dexametasona. Por esta razón, algunos investigadores proponen considerar como marcadores biológicos de la personalidad límite a la disminución de los niveles plasmáticos basales de cortisol y a la hipersupresión de cortisol en el test de la dexametasona.

La modulación normal del eje H-H-SR frente a la situación traumática requiere del funcionamiento integral de las vías serotoninérgicas. Un incremento de los niveles de cortisol aumenta la actividad de las enzimas triptofano-hidroxilasa y triptofano 2.3-desoxigenasa (enzima que regula el catabolismo del triptofano) e incrementa el disparo de las secreciones de serotonina por parte de las neuronas de los núcleos del rafe. Se ha observado alteración de los mecanismos de trasducción del receptor de serotonina 5-HT_{1A}, ocasionada por la disminución de las concentraciones de serotonina a nivel presináptico, que como ya se anotó, está relacionada con un aumento de la impulsividad y el comportamiento agresivo.

Por otra parte, se ha observado que la disminución del funcionamiento serotoninérgico de los individuos impulsivos y agresivos los hace más vulnerables a los estresores traumáticos.

Neuroimágenes

Las nuevas técnicas de neuroimágenes permiten identificar alteraciones estructurales en el cerebro e investigar la actividad cerebral en los individuos con trastorno de la personalidad.

Los estudios de TAC y RNM han mostrado en individuos con trastorno esquizotípico de la personalidad un aumento en los ventrículos cerebrales y disminución de la corteza cerebral prefrontal, como se ha observado en pacientes con esquizofrenia. En los pacientes con personalidad limítrofe no se ha observado aumento en los ventrículos cerebrales.

Estudios con PET han mostrado deficiencias en el flujo sanguíneo cerebral regional (CBF) entre individuos sanos e individuos con trastorno de personalidad borderline, que como se sabe, se caracteriza por un aumento en la labilidad emocional. Los estudios de RNM funcional (MRI) han mostrado en estos pacientes cambios en la activación de la amígdala del hipocampo.

en los pacientes con personalidad borderline se ha observado en el PET cambios en la actividad cerebral al disminuir la impulsividad y la labilidad emocional por efecto del tratamiento con inhibidores selectivos de serotonina (ISRS) o carbamacepina. Las investigaciones con PET han mostrado en los pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo un incremento bilateral de la actividad de los ganglios basales, que disminuye después del tratamiento con terapia cognoscitivo-comportamental o con tratamiento psicofarmacológico.

Los resultados obtenidos con las neuroimágenes en el estudio de los trastornos de la personalidad son limitados y están circunscritos a la evaluación de las conductas agresivas, de la impulsividad y de la labilidad emocional, síntomas que se presentan en los distintos trastornos de la personalidad. Sin embargo, las neuroimágenes son de gran ayuda para descartar patología orgánica a nivel frontal o parietal que puede originar alteraciones en el comportamiento normal del individuo.

Genes candidatos

El gen mejor estudiado y relacionado con las conductas agresivas es el gen que codifica la enzima triptofano hidroxilasa- El gen presenta polimorfismo en el cromosoma 11 donde se han identificado dos alelos (L,ü), con frecuencias de 0.40 y 0.60 respectivamente, en poblaciones caucásicas.

El alelo L está relacionado con la disminución de las concentraciones de 5-HIAA, los intentos de suicidio y la presentación de comportamientos agresivos. El genotipo LL se ha asociado con mayores puntuaciones en la escala Buss-Durkee Hostility Inventory (BDHI) en pacientes masculinos

LECTURAS SELECCIONADAS

ANASTASI, A.

Tests psicológicos. Aguilar. Madrid. 1976.

ASBERG M-, TRAKSMAN I., THOREN P.

5-HIAA in the cerebrospinal fluid: a biochemical suicide predictor ?. Arch Gen Psychiatry 1976 ; 33 :1193-1197

BROWN G.L., EBERT M.H., GOYER P.F., ET AL

Aggression, suicide and serotonin : relationships to CSF amine metabolites. Am J Psychiatry 1982 ; 139 :741-746

CLONINGER C.R., SVRAKIC D.M.

Integrative psychobiological approach to psychiatric assessment and treatment. Psychiatry 1997 : 60 120-141

C10NINGER, C,R.

The genetics and psychobiology of the seven-factor model of personality. in ;
Biology of Personality Disorders. Silk KR (Ed). American Psychiatric Press Inc.
Washington D.C. 1998

COCCARO E.F., SIEVER I.J., KLAK H.M., ET AL.
Serotonergic studies in affective and personality disorders : correlates with suicidal
and impulsive aggressive behavior. Arch Gen Psychiatry 1989 ; 46 :577-599

COCCARO E.F., KAVOUSSI R., COOPER T.B., ET AL
CSF vasopressin : correlates with indices of aggression and serotonin function in
personality disordered subjects. Abstracts of the 35th Annual Meeting of the
American College of Neuropsychopharmacology . San Juan, Puerto Rico. 1991

COCCARO E.F.
Neurotransmitter Function in Personality Disorders. In : Biology of Personality
Disorders. Silk KR (Ed). American Psychiatric Press Inc. Washington D.C. 1998

EY H., BERNARD P., BRISSET C.H.
Tratado de Psiquiatría. Toray-Masson. Barcelona. Séptima Edición. 1975

GOLDMAN R.G., SKODAL A.E., MCGRATH P.J., ET AL
Tridimensional Personality Questionnaire and DSM-III-R personality traits. Am J
Psychiatry 1994 ; 151 :274-276

GROSSMAN R., YEHUDA R., SIEVER I.J. :
Trauma and HPA axis activity in personality disorders and normal controls. Paper
presented at the annual meeting of the American Psychiatric Association. Abstract
NR55I. San Diego, CA, 1997

SCHWARTZ J.M., STOESEL P.W., BAXTER L.R., ET AL
Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful treatment of
obsessive-compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry 1996 ; 53 :109-113

SIEVER I.J., AMIN, F., COCCARO, E.F., ET AL
Plasma homovanillic acid in schizotypal personality disorder. Am J Psychiatry 1991;
148 :1246-1248

SIEVER I.J., DAVIS L.
A Psychobiological perspective on the personality disorders. Am J Psychiatry 1991;
148 :

1647-1658

SIEVER L.J., NEW A.S., KIRRANE R., ET AL

New biological research strategies for Personality Disorders In : Biology of Personality Disorders. Silk KR (Ed). American Psychiatric Press Inc. Washington D.C. 1998

SVRAKIC DM, WHITEHEAD C, PRZYBECK TR, ET AL :

Differential diagnosis of personality disorders by the seven factor model of temperament and character. Arch Gen Psychiatry 1993 ; 50 :991-999

VIDAL G, ALARCÓN RD ;

Psiquiatría. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. 1986

VIRKKUNEN M, NUITILA A, GOODWIN FK, ET AL

Cerebrospinal fluid monoamine metabolite levels in male arsonists. Arch Gen Psychiatry 1987 ; 44 :241-247

Viviana Alvarez Diaz

Evaluación neuropsicológica en la depresión

- Alteraciones cognitivas
- Pseudodemencia depresiva
- Pruebas neuropsicológicas

LA DEPRESIÓN es definida como un estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, el cual se puede acompañar de pérdida de interés o de la capacidad para sentir placer, y de síntomas físicos como pérdida de peso, alteración del sueño, lentificación motora y del pensamiento, cansancio y sentimiento de inutilidad. Estas alteraciones producen por si mismas un cambio en el funcionamiento cognoscitivo de los pacientes deprimidos.

Se ha demostrado que en la depresión existen alteraciones tanto en los niveles de monoaminas como en las funciones neuroendocrinas, razón por la cual es necesario considerar los efectos que producen estas alteraciones en las funciones neocorticales. Por ejemplo, el déficit de serotonina produce una disminución del flujo sanguíneo y del metabolismo de los lóbulos frontales como se ha observado en los estudios con PET. Además la serotonina regula el ciclo del sueño, razón por la cual en los pacientes deprimidos se pueden observar alteraciones neuropsico lógicas específicas y dificultad en la ejecución de las pruebas neuropsicológicas.

En los pacientes deprimidos la resonancia magnética cerebral muestra lesiones de leucoencefalopatía y lagunas a nivel de la sustancia blanca, hallazgos que también se observan en menor intensidad en los procesos de envejecimiento, y lesiones vasculares de pequeños vasos, que cuando se presentan en personas menores de 40 años, son considerados por algunos autores, como marcadores biológicos de la depresión. El estudio con SPECT cerebral muestra zonas de hipoperfusión del lóbulo frontal que desaparece después del tratamiento con antidepresivos.

En 1989 Baxter observó que el hipometabolismo en el área frontal cortical izquierda observado en los estudios con PET y SPECT produce cambios en la afectividad, de intensidad variable, que pueden ser diagnosticados como depresión mayor unipolar, depresión bipolar y cuadros depresivos asociados al trastorno obsesivo compulsivo.

Algunas lesiones cerebrales corticales originan cuadros depresivos, como sucede en los pacientes que han sufrido trauma cráneo-encefálico con compromiso del lóbulo frontal, especialmente en el área fronte-opercular, que origina un cuadro de apatía e inhibición psicomotora y síntomas depresivos.

Las lesiones subcorticales también pueden producir síntomas depresivos, como lo sugiere el estudio realizado por Starkstein quien observó síntomas de depresión mayor en el 80% de los pacientes que sufren lesiones en la cabeza del núcleo caudado, en la parte anterior del sistema límbico y en la cápsula interna.

Al parecer, la lesión de las vías noradrenérgicas y serotoninérgicas sería la responsable de que las lesiones corticales del lóbulo frontal izquierdo y las lesiones subcorticales relacionadas con los ganglios basales produzcan cuadros depresivos y que la severidad de la lesión esté relacionada directamente con el grado de depresión.

En el 50% de los pacientes con depresión se observa deterioro intelectual en la evaluación neuropsicológica, que puede ser tan intenso que origina un cuadro de franco compromiso cognoscitivo que se conoce como pseudodemencia. La depresión puede ocurrir en personas Jóvenes o de avanzada edad, razón por la cual las alteraciones cognoscitivas y las pruebas de ejecución pueden variar de acuerdo con el nivel cultural e intelectual de los pacientes. Sin embargo, se ha identificado un núcleo específico de déficits cognoscitivos, presentes en grado variable en todos los pacientes deprimidos, caracterizado por pobre concentración, atención deficiente y deterioro en la memoria, (Tabla 9,1)

Aunque la queja más frecuente de los pacientes con depresión son los olvidos recurrentes las alteraciones de la memoria no son el rasgo primordial para realizar un diagnóstico diferencial entre una demencia y una pseudodemencia por depresión. Es la evaluación de las funciones ejecutivas la que permite diferenciar los dos cuadros clínicos : en la pseudodemencia depresiva las ejecuciones son inadecuadas y presentan fenómenos patológicos que son secundarios al compromiso atencional y desaparecen después del tratamiento.

El paciente deprimido presenta deficiencias, de leves a severas, en las áreas de funcionamiento intelectual, en la memoria, la atención, la concentración, el procesamiento y elaboración espontánea del lenguaje, y en el análisis de detalles. El aprendizaje de la nueva información y el funcionamiento de la memoria reciente están alterados y presentan principios pobres de organización que están originados por la desatención y distractibilidad secundarias al episodio depresivo.

TABLA 9.1

El compromiso cognoscitivo de los pacientes con diagnóstico de depresión produce alteración en los parámetros de ejecución frecuentes, que sugieren un compromiso funcional del área prefrontal, que se pone de manifiesto en:

- La flexibilidad del comportamiento y del pensamiento y la inhibición de respuesta se encuentra lentificada y son múltiples los errores espontáneos, como puede apreciarse al aplicar la prueba de Stroop y el Wisconsin Cart

Sorting Test (WCST). Además, el paciente presenta dificultad para adquirir conceptos nuevos, para recordar con prioridad los eventos. La pobreza de conceptos y palabras se pone en evidencia al aplicar la prueba de denominación de Boston. Se observa en el paciente omisiones pero sin errores patológicos, disminución de la fluidez verbal por fallas en la búsqueda de la información solicitada y perseveraciones espontáneas,

La reproducción de las secuencias rítmicas y la auto ordenación (selección y planificación) también están comprometidas. En la prueba de la Torre de Londres el paciente deprimido presenta perseveración en la ejecución, alteración que es secundaria a las fallas atencionales.

- La facultad de reproducción gráfica específica (evidencia de la conexión fronto-caudado) se encuentra relativamente conservada, aunque el paciente presenta errores atencionales que se ponen en evidencia al omitir algunos elementos al copiar la figura de Rey.

En la depresión también se observa compromiso del lóbulo temporal, aunque en menor grado que las alteraciones frontales. Son síntomas que sugieren compromiso temporal las alteraciones cuantitativas de memoria anterógrada, a largo y corto plazo, no verbal y verbal y la indiferencia afectiva ante estímulos visuales (vía visuo-límbica de Geschwind).

- En las pruebas neuropsicológicas el paciente con depresión mostrará una ejecución pobre en las pruebas de aprendizajes explícitos verbales como el California Learning Test (CVLT), prueba que consta de una lista de 16 palabras presentadas en 5 ensayos y agrupadas en 4 categorías semánticas con lista de interferencia y evocaciones a corto y largo plazo así como con proceso de discriminabilidad. EL paciente con depresión mostrara un volumen de almacenamiento disminuido con errores atencionales, del tipo perseveración, que son secundarias al déficit en la atención, con una curva de aprendizaje poco ascendente pero productiva y las estrategias de almacenamiento serán pobres y poco eficientes para el almacenamiento. La lista de interferencia no genera cambios en el almacenamiento; la evocación a corto plazo muestra una leve pérdida de la información en comparación al volumen del aprendizaje, en tanto que la evocación a corto y largo plazo se mantendrán sin variación.

- En el proceso de discriminación a largo plazo se observa que la dificultad del paciente con depresión es mayor en el proceso de la evocación de la información que en el registro, porque es capaz de identificar adecuadamente los ítems aprendidos sin presentar falsos positivos.

Por el contrario el paciente con un proceso degenerativo (demencia) tiene una ejecución pobre con un volumen de almacenamiento muy bajo, con presencia de fenómenos patológicos, del tipo de intrusiones y carece de estrategias de almacenamiento. En estos pacientes la lista de interferencia del test de California afecta el aprendizaje y la ejecución a corto plazo muestra pérdida de información que no mejora con la ayuda de las claves y, por el contrario, producen un incremento de las intrusiones.

El proceso de discriminabilidad muestra fallas durante todo el proceso amnésico con alteraciones en el registro, almacenamiento y evocación de la información. El paciente con demencia es incapaz de identificar todas las palabras y genera falsos positivos, cuya intensidad y frecuencia depende del nivel de deterioro cognoscitivo.

En las pruebas que miden el aprendizaje visual complejo, como el recuerdo inmediato de la figura de Rey, el paciente con depresión presenta omisión de los detalles pero mantiene la estructuración y la configuración, en tanto que el paciente con un proceso degenerativos muestra omisiones, perseveraciones, olvido de la configuración e inclusive, desintegración de los elementos, como sucede en los casos de demencia severa.

El compromiso del lóbulo temporal en los pacientes con depresión produce lentificación psicomotora pero no origina apraxias constructivas, aunque es posible observar compromiso de la orientación espacial. Por el contrario, el paciente con un proceso demencia! muestra fallas de leves a severas en el proceso de las habilidades viso-motoras y viso "constructivas, tiene dificultad en la planeación de estrategias para la copia de dibujos complejos (casa - margarita -- reloj) y alteraciones como perseveraciones, omisiones, fallas a nivel de la integración espacial y de la configuración y en la exactitud de los trazos, que se acompañan de tiempos largos en la ejecución, (figura 9.1)

La prueba de ruta (Trail Making Test) es útil para diferenciar un cuadro de depresión intensa de un cuadro demencial. En la forma A del TMT el paciente debe unir trazando una línea los números en forma ascendente (1-2-3-4.). El paciente deprimido tiene una ejecución adecuada con los tiempos levemente disminuidos, en tanto que el paciente

Graficas 150-151

Con demencia muestra errores en la secuenciación y ejecuciones radiales en el manejo de la secuenciación (pasa del 1 al 2, del 1 al 3, del 1 al 4, del 1 al 5) y en la mayoría de los casos los dos minutos que se dan para completar la prueba, les son insuficientes.

El compromiso de la región parieto-temporo-occipital suele originar variaciones y errores en la ejecución de operaciones matemáticas (inclusive acalculia), distorsiones del grafema y lentificación de la escritura y dificultades en la lectura, especialmente a nivel de la comprensión del material leído.(figura 9,2)

En el paciente deprimido estas alteraciones son secundarias al déficit de atención secundario al compromiso del lóbulo frontal izquierdo, como se ha observado en los estudios con SPECT cerebral. En el paciente demente las alteraciones son más intensas y se observan otros fenómenos patológicos, como olvidos en las asociaciones grafema-fonema, mala configuración de las frases, confabulaciones e incapacidad en la comprensión de lectura, que puede llegar a configurar una alexia.

En resumen, los estados depresivos producen alteraciones cognoscitivas difusas, secundarias al deterioro atencional, que se manifiestan como errores atencionales en el WCST, fallas en la inhibición cognoscitiva en el Stroops de adultos, disminución de los niveles de aprendizaje por ensayo y alteración en la programación de secuencias lógicas de la torre de Londres. Estos hechos repercuten en el aprendizaje explícito visual y, en menor grado en el aprendizaje verbal, como se puede comprobar al aplicar las escalas de inteligencia de Weschier y observar en el paciente deprimido alteraciones en las ejecuciones, que sugieren una asimetría cerebral funcional con predominio de lo verbal sobre lo manipulativo, como consecuencia del compromiso de la atención visual.

LECTURAS SELECCIONADAS

BAXTER L.R., SCHWARTZ J.M.

Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism commo to three types of depression. Arch Gen Psychiatry 1989 ; 46:243-250

BERISTAIN X.

El examen neuropsicológico. En : Neuropsiquiatría- Imágenes del cerebro y la conducta humana. Gavina M, Téllez J (eds). Nuevo Milenio Editores. Bogotá. 1995

CAINE C.

Concepts and future directions. Arch Gen Psychiatry. 1981

COHÉN E.L.

Elfort and cognition in depresión. Arch Gen Psychiatry. 1982

CUMMINGS & BENSON

Dementia, A clinical Approach. 1991

COUGHLAN A.K.

Use of memory test in differentiations organic disorder from depression. Br.).
Psychiatry 1984; 145:164-167

GREENBLATT S.
Critical examination of Cognitive function.

KINGHT R.G.
The neuropsychology of degenerative brain diseases. 1992

KOLB Y WISHOW
Fundamentos de Neuropsicología humana. 1985

LEVIN H.
Frontal lobe function and dysfunction.

MILLER E., LEWIS P.
Recognition memory in elderly patients with depression and dementia. 1977

MORRISON J.H. & MUFSON E.).
Neural input into the temporopolar cortex of the rhesus monkey. J Comp
neurology 1987 ;a,56:88-103.

STARKSTEIN S.E., ROBINSON R.G.
Comparison of cortical and subcortical lesions in the production of post - stroke
mood disorder- Brain 1987 ;uo;1045-1059

STERNBERG AND ÁARVIK
Memory functions in depression. Arch Gen Psychiatry, 1976

TÉLLEZ J.
Neurobiología de la depresión. En : Antidepresivos en la práctica médica. Téllez
J, Rodríguez C (eds). Nuevo Milenio Editores. Bogotá. 1998