

Indice

1. Neuropsicología y creatividad. PATRICIA MORALES.
2. Trastornos hormonales en la práctica hospitalaria:
Aproximación desde la psiquiatría de enlace a la
psiconeuroendocrinología clínica. JUAN FRANCISCO GÁLVEZ FLÓREZ.
3. Sensopercepción y manía. JORGE TÉLLEZ-VARGAS.
4. Genética molecular y psiquiatría: de los síntomas a los mecanismos.
DIEGO A. FORERO, MÓNICA SÁNCHEZ-CONTRERAS.
5. Bases genéticas de la esquizofrenia: avances recientes.
BEATRIZ CAMAÑO LEÓN, JAIRO M. GONZÁLES DÍAZ.
6. Síndrome somato funcional: Fibromialgia y fatiga crónica.
ANDREA MÁRQUEZ-LÓPEZ MATO, JORGE TÉLLEZ-VARGAS.
7. Calidad de vida y fibromialgia. ADALBERTO CAMPO-ARIAS,
EDWIN HERAZO.

Patricia Montañés, PhD *

Neuropsicología y creatividad

- Introducción
- El concepto de creatividad
- Fases de la creatividad
- Características individuales y creatividad
- Creatividad y pensamiento
- Locura y genialidad
- Creatividad y actividad cerebral
- Creatividad y lesiones cerebrales
- Corolario

* Neuropsicóloga. Profesor Asociado. Universidad Nacional de Colombia. Investigadora. Clínica de Memoria, Universidad Javeriana.

CREATIVIDAD se refiere a un proceso complejo, dinámico e integrador, que involucra simultáneamente procesos perceptuales, cognoscitivos y emocionales. Se relaciona con dominios del conocimiento como la pintura, la literatura, la música, la danza o la ciencia. Se asocia con percibir y pensar en forma original, única, novedosa, útil, valiosa y socialmente aceptada. Se refiere a la producción de algo nuevo, que transforma o amplía un dominio asociado a ideas, productos u obras de arte, cuya novedad es aceptada por los árbitros responsables de dicho dominio.

En esta presentación, se revisan las fases clásicas de la creatividad (preparación, incubación, inspiración y producción), diversos estudios que han intentado explicar las diferencias entre la creatividad extraordinaria, como la de los grandes genios de la pintura, la música o la literatura y la creatividad ordinaria que puede ser estimulada y desarrollada en diversas actividades.

Se analizarán los rasgos característicos de personalidad de la persona creativa y las habilidades intelectuales ligadas a la creatividad, las diferencias entre cociente de inteligencia y cociente de creatividad y las tareas utilizadas para evaluar las capacidades creativas. Se expondrán los estudios recientes que han demostrado que diferentes patrones de activación cerebral pueden evidenciarse en personas creativas versus no creativas o en el mismo sujeto, en tareas creativas y no creativas en estudios con análisis de flujo sanguíneo cerebral, utilizando escanografía de emisión de positrones (PET) o resonancia funcional (RMCF). Se ilustrará cómo estos hallazgos indican que los sujetos creativos tienen mayores niveles de activación en determinadas áreas cerebrales centrales, frontales, parietales y cerebelares. A su vez, se revisarán los estudios realizados con electroencefalograma (EEG), que demuestran cambios en la frecuencia alfa durante la ejecución de una tarea creativa. Por último, se ilustrarán estudios que sugieren que estados alterados de conciencia, como la demencia fronto-temporal, desinhiben ciertos procesos y permiten activar un tipo particular de creatividad.

EL CONCEPTO DE CREATIVIDAD

Creatividad, es la actividad mental humana más elaborada. La creatividad transforma la cultura y la cultura provee los elementos para modificar el destino de los productos creativos. Generalmente es considerada como una habilidad para generar ideas nuevas, originales, para desviarse de estereotipos y de patrones tradicionales. Es la creación de algo nuevo, que transforma o amplía un dominio asociado a ideas, productos u obras de arte y es una novedad, que es aceptada por los árbitros responsables de dicho dominio.

Está relacionada con Crear (del latín, “*create*” y producir (“hacer”) y se relaciona con un nivel general de activación cortical.

Una idea creativa es aquella que es a la vez novedosa, valiosa y útil en un marco social particular. La capacidad de “imaginar” es básica para todas las formas de creatividad. A su vez, son importantes las funciones cognoscitivas asociadas con el pensamiento divergente, el compromiso emocional e intencional con el propio trabajo, la autonomía, la independencia y las habilidades metacognoscitivas.

FASES DE LA CREATIVIDAD

Las fases clásicas de la creatividad, son la preparación (habilidades y conocimientos necesarios para desarrollar obras creativas, teniendo en cuenta que para ser creativo, es necesario tener una “mente preparada”), la incubación y la inspiración (la obra de arte es arte y es trabajo, es arte que surge del trabajo invisible). Como lo plantea GARDNER⁽¹⁾ aunque se conciba con ardiente pasión y se cree con placer, el arte generalmente nace tras una intensa labor.

Existen descripciones sorprendentes de súbita inspiración, en relación con el fenómeno Ah HA, con la “musa”, como lo describe TCHAIKOVSKI: “El germen de una composición, surge súbita e inesperadamente. Si el alma está lista, toma raíces con extraordinaria fuerza y rapidez y se desarrolla y brotan ramas, hojas y finalmente flores”⁽²⁾. Sin embargo, en general, para evidenciar lo que sucede en una mente creativa, hay que reconstruir la vida mental del individuo, tal como por ejemplo lo ha hecho GRUBER en su estudio sobre la creatividad de DARWIN⁽³⁾. Señala el autor que DARWIN no experimentó ningún arranque súbito de

inspiración, ningún pensamiento o teoría totalmente novedosos. En cambio, confeccionó interminables listas de pensamientos, imágenes, interrogantes, sueños, esquemas, comentarios, argumentos y notas que organizó y reorganizó continuamente. Es decir, produjo una serie de “mapas cognoscitivos”.

Finalmente, la última etapa de la creatividad corresponde a la producción y verificación de la obra.

RUNCO ⁽⁴⁾ afirma que fue GUILFORD, en 1950, en su discurso presidencial en la Asociación Psicológica Americana (APA) quien inició el estudio científico de la creatividad al reconocerla como una entidad diferente a la inteligencia general.

Existen diversos dominios o áreas creativas, que incluyen la pintura, la literatura, la poesía, la música, la danza o la ciencia. En cuanto a la persona, hay rasgos característicos de personalidad que se han descrito ligados a la personalidad creativa y están además los expertos, que constituyen la masa crítica de gente creativa, una atmósfera competitiva y los mentores y su apoyo financiero.

Como la define SACKS ⁽⁵⁾ la creatividad entraña no solo un “qué” un talento, sino un “quien” y supone características personales especiales, una fuerte identidad, una sensibilidad personal, un estilo propio que desemboca en el talento, se entremezcla con él, le da un cuerpo y una forma personales. En este sentido, la creatividad implica el poder de inventar, de romper con las maneras existentes de ver las cosas, de moverse libremente en el ámbito de la imaginación, de crear y recrear el mundo en la propia mente, al tiempo que se supervisa todo con una mirada interior, con el flujo de nuevas ideas y fuertes sentimientos.

La creatividad ordinaria, es la que puede ser estimulada y desarrollada por numerosas personas en actividades de pintura, música, literatura, arquitectura, matemáticas o ciencias.

La creatividad extraordinaria, es aquella ligada a los grandes genios de la humanidad, como LEONARDO DA VINCI, que fue pintor, escultor, ingeniero, arquitecto, físico, biólogo, filósofo, geómetra, botánico, modisto, inventor de juegos de salón y de utensilios de cocina, cartógrafo, autor de tratados de óptica, diseñador de jardines, decorador de interiores, urbanista, fundidor y en cada una de estas facetas sus capacidades

asombraron a sus contemporáneos. Posiblemente no haya en la historia de la humanidad un hombre con un historial creativo más completo.

El concepto de creatividad “genéticamente adquirida”, se sustenta en que algunos trastornos del afecto y la creatividad parecen ser transmitidos familiarmente, como se ha observado en las familias de gente “creativa”, como los BACH, los VAN EYCK, los BELLINI y los BRONTE.

CARACTERÍSTICAS INDIVIDUALES Y CREATIVIDAD

En relación con las características individuales ligadas a la creatividad, diversos rasgos de personalidad asociados a la creatividad y a los genios han sido enfatizados. Desde 1550 ya VASARI ⁽²⁾ mencionaba la curiosidad, el amor por la experimentación, el amor por el riesgo, la motivación, el coraje intelectual, la flexibilidad, el pensamiento metafórico, la relajación, la estética y la apertura a nuevas ideas como requisitos de la creatividad y la genialidad.

La ausencia de convencionalismos, el pensamiento divergente, la tolerancia con la ambigüedad, la intolerancia con los límites y el ser arriesgado, aventurero, rebelde, sensible, curioso, persistente y centrado en su trabajo, han sido características siempre asociadas con la persona creativa. En general, el acto creativo es una aventura solitaria y el individuo creativo llega a amar tanto su trabajo, que no puede vivir sin él ⁽⁶⁻¹⁰⁾.

PABLO PICASSO, es un ejemplo de genio creativo. Fue un niño preparado, tuvo una cultura que lo acogió, buenos profesores, padres atentos, amplias oportunidades sin responsabilidades que interfirieran y un amplio acceso a la publicidad ^(1,11). La precocidad de PICASSO fue muy marcada en el área visuo-espacial, cinestésica e interpersonal. Detestaba el colegio. Le costaron trabajo la lectura, la escritura y el cálculo. En cambio, sus dibujos, desde los 9 años, demostraron su capacidad de dibujar cualquier objeto, con maestría y originalidad. Desde muy temprano, pintó en forma muy precisa, literal y académica. Afirma PICASSO: “cuando era niño, pintaba como RAFAEL, pero me tomó toda una vida pintar como los niños...”. Normalmente producía hasta 300 cuadros en un año.

Se evidencia la intensidad emocional del período azul, la fantasía de las pinturas metamórficas, los dibujos clásicos y la estricta y formal disciplina

del cubismo. En sus obras, captura el amor, la vida y la muerte. Culminó el Guernica a los 55 años. Se aventuró en la política, pintó, esculpió, hizo cerámica y, en medio del caos de su vida personal, su fecunda producción artística continuó hasta el último momento. Incluso más allá de los 80, exhibió una enorme energía y motivación. PICASSO fue un hombre que con pocas excepciones, pudo hacer siempre lo que quiso, cuando quiso y como lo quiso, con un virtuosismo que nunca fue cuestionado.

CREATIVIDAD Y PENSAMIENTO

La creatividad se ha asociado con el denominado “pensamiento divergente”, que se relaciona con la generación de muchas posibilidades de respuesta, diferentes puntos de partida y múltiples soluciones adecuadas. Involucra procesos de atención sostenida, flexibilidad, rompimiento de reglas, memoria de trabajo y novedad de estrategias. Por esto, se señala la importancia de entender que “divergente” significa un constructo que debe ser disuelto en sus procesos constitutivos. Las tareas que permiten evaluar estos procesos, generan lo que se puede denominar el “Cociente de Creatividad”.

Por el contrario, el pensamiento “convergente” se asocia con una única y adecuada solución a un problema. Las tareas que evalúan este tipo de pensamiento, se relacionan con tareas en las cuales se recobra información, se solucionan problemas en forma lineal y se espera que la persona siga determinados patrones de solución de problemas. Estas tareas, generan el llamado “Cociente Intelectual”.

Un determinado nivel de inteligencia se requiere para hacer una contribución creativa, pero la facultad creativa, es diferente a la inteligencia. Es esta facultad que se asocia con innovar o inventar, la que permite a algunos individuos escribir novelas, hacer ecuaciones, escribir sonetos o crear sinfonías. En los diversos estudios realizados, no se ha encontrado correlación entre los puntajes de inteligencia (CI) y los puntajes de creatividad (CC), lo que corrobora que inteligencia y creatividad, no son equivalentes.

En la búsqueda de hallazgos distintivos de la genialidad y la creatividad, el estudio del cerebro de EINSTEIN es significativo, siendo uno de los cerebros más estudiados de la historia. Los investigadores observaron en

el área 39 una mayor tasa de células gliales y al compararlo con el cerebro de 35 hombres y el de 56 mujeres, se encontró que en el cerebro de EINSTEIN la región responsable del pensamiento matemático y de las habilidades viso espaciales era 15% más grande comparada con los otros cerebros. ¿Qué significa esto? Los científicos especulan que esto podría haber permitido que sus neuronas se comunicaran mucho más fácilmente ⁽¹²⁾. Esta anatomía inusual del cerebro podría explicar por qué EINSTEIN pensaba de una manera singular, aunque su cerebro pesara solo 1,230 gramos, por debajo del promedio de un cerebro masculino adulto cuyo peso está alrededor de 1400 gramos ⁽¹²⁾. Pero a pesar de estos hallazgos anatomopatológicos las razones de la creatividad de EINSTEIN permanecen sin develarse.

LOCURA Y GENIALIDAD

La asociación entre “locura” y genialidad fue mencionada por ARISTÓTELES y ha sido estudiada por diversos autores y cuestionada por otros. BRENOT ⁽¹³⁾ señala que “la locura se vincula a la imagen del poeta, del innovador y del excéntrico. Se pasa, casi imperceptiblemente, del innovador excéntrico al poeta torturado, al sabio loco o incluso al creador alienado y al loco literario. Se pasa imperceptiblemente “de la evidencia de la salud a la evidencia de la enfermedad” y señala que “la exaltación creadora es íntima de la melancolía, hermana de la depresión e hija de la manía, pero también pariente cercana de la locura”.

Son numerosos los síntomas psicopatológicos de creadores, considerados como genios en diferentes campos, entre los cuales destacan FREDERICH NIETZSCHE, VIRGINIA WOLF, JONATHAN SWIFT, ERNEST HEMINGWAY, GRAHAM GREENE, ROBERT SCHUMANN, GAETANO DONIZETTI, LUDWIG VAN BEETHOVEN, VASLAV NIIJNSKY, JOAN MIRÓ, CAMILLE CLAUDEL, VINCENT VAN GOGH Y EDVAR MUNCH, entre muchos otros.

En los estudios sobre cerebro y creatividad, se postula que diferentes patrones de activación cerebral están relacionados con la utilización de tareas que se consideran creativas o no creativas o cuando se comparan personas que se consideran creativas con individuos poco creativos.

Los trabajos clásicos de TORRANCE ⁽¹⁴⁾, de GUILFORD y MEDNIK ⁽¹⁶⁾ realizados en los años 60, forman aún parte de los experimentos que se realizan actualmente. Las tareas más frecuentes, ya sean verbales, vi-

suales o musicales, involucran la generación creativa de historias, la composición mental de música o de dibujos e incluyen la variedad y flexibilidad de usos. Por ejemplo, intentar pensar en algo que nadie más pensaría, o describir los diferentes usos de un objeto común, como un ladrillo. En la fluidez ideativa la consigna es intentar pensar en tantas ideas como sea posible, en un lapso de tiempo. En estas tareas, se evalúa la originalidad, el nivel de elaboración y la redefinición.

Es necesario diferenciar la fluidez ideativa de la fluidez de expresión. No es lo mismo tener una idea que ser capaz de ponerla en palabras. Un ejemplo proporcionado por el mismo GUILFORD ⁽¹⁶⁾ resulta ilustrativo: la fluidez ideativa le da al escritor algo acerca de lo cual escribir, en tanto que la fluidez expresiva le permite ponerla en las palabras apropiadas y la fluidez asociativa ayuda a encontrar las palabras correctas, con los significados adecuados.

CREATIVIDAD Y ACTIVIDAD CEREBRAL

Para evaluar las capacidades creativas, se utilizan pruebas proyectivas, como el *Rorschard*, los anagramas y el reordenamiento de palabras.

La prueba más elaborada y reconocida es el *Torrance Test of Creative Thinking (TTCT)* que incluye una batería de pruebas creativas verbales y no verbales, que miden originalidad y flexibilidad ⁽¹⁴⁾.

Las medidas o correlatos cerebrales de actividad creativa, pretenden establecer el nivel y distribución topográfica de la actividad cortical, durante la ejecución de una tarea creativa, mediante estudios con tomografía por emisión de positrones (PET) o resonancia magnética funcional (RMf) que poseen alta resolución espacial pero baja resolución temporal, por lo cual tienen limitaciones para investigar el curso temporal de la cognición creativa.

Por otra parte, los estudios de electroencefalografía que analizan los cambios en la frecuencia alfa poseen alta resolución temporal (del orden de milisegundos) y una alta actividad oscilatoria que se asocia con toda la red funcional. Los estudios con EEG permiten analizar la actividad cerebral oscilatoria y las interacciones dinámicas dentro y entre diversas estructuras cerebrales durante el procesamiento cognoscitivo. Los cambios en la banda alfa han demostrado ser una técnica útil para

medir el nivel de distribución topográfica de la actividad cortical durante una tarea cognoscitiva.

Los resultados de estos estudios muestran que diferentes formas de pensamiento se acompañan de diferentes patrones de actividad cerebral, pero que existen artefactos debidos al requerimiento de las tareas (leer, escribir), a la dificultad para aislar el intervalo de tiempo del pensamiento creativo y el intervalo de respuesta, lo cual hace difícil la interpretación de los resultados.

CARLSSON y colaboradores ⁽¹⁶⁾ estudiaron 60 individuos jóvenes, entre los cuales seleccionaron 12 con mínima y 12 con máxima creatividad mediante el test de funcionamiento creativo y evaluaron en ellos el flujo sanguíneo cerebral. Durante el registro de la resonancia magnética funcional se presentó a los participantes tareas de activación verbal y de fluidez verbal, que activan las regiones dorso laterales y prefrontales de hemisferio izquierdo y pruebas de usos creativos, que valoran las funciones viso-espaciales y activan el hemisferio derecho. Los autores observaron en los sujetos creativos, comparados con los individuos poco creativos, una mayor actividad bilateral prefrontal, tanto en el estado de reposo como durante las tareas de actividad creativa y mayor respuesta a estímulos sensoriales. En el grupo de los poco creativos se observó que utilizan con mayor frecuencia el razonamiento verbal y que activan predominantemente el hemisferio izquierdo.

Para comprender la generación creativa de ideas se ha propuesto el llamado "modelo hemisférico" que considera al hemisferio derecho como el hemisferio "creativo" y que al ser inhibido por el hemisferio izquierdo, que es eminentemente racional, puede disminuir su capacidad de creatividad; pero otros autores consideran que se requiere la integración de ambos hemisferios, o un "sistema funcional" que integre las funciones cognoscitivas de ambos hemisferios y, comprenda además, las funciones directiva y ejecutiva de los lóbulos frontales.

FLAHERTY ⁽¹⁷⁾ propone un modelo anatómico compuesto por la integración de los lóbulos temporal y frontal y el sistema límbico que sería el responsable de la generación de ideas y la creatividad, como resultado del equilibrio entre las actividades frontales y temporales mediadas por inhibiciones mutuamente inhibitorias de interacciones córtico-corticales.

El modelo está basado en observaciones clínicas, dado que cambios en la actividad del lóbulo temporal generan un aumento de ideación creativa, a veces a expensas de la calidad, como sucede en la hipergrafía o en la manía, en tanto que en las lesiones frontales se observa disminución de la ideación creativa, debido a la presencia de juicios rígidos e ideas inflexibles. De otro lado, la dopamina mesolímbica que refuerza el comportamiento (en un rango que va desde la adicción al juego y a la cocaína hasta la apreciación de lo estético o de la música) modula la búsqueda de lo novedoso y de la creatividad.

Este modelo permite explicar varios hallazgos y evidencias obtenidas al estudiar individuos sanos y pacientes con daño cerebral. Por ejemplo, las lesiones de la corteza medial prefrontal producen disminución de la creatividad, abulia y ausencia de motivación y las lesiones de la corteza dorso lateral que se relaciona con la memoria de trabajo y la flexibilidad mental, disminuyen las habilidades creativas.

Las lesiones órbita frontales pueden tener un efecto paradójico en la generación de ideas, porque desencadenan comportamientos desinhibidos que semejan un episodio de manía. Es bien sabido que la actividad del lóbulo temporal inhibe el lóbulo frontal y, por lo tanto, una lesión del lóbulo temporal origina la desinhibición del lóbulo frontal. Las cortezas motora y premotora son probablemente más necesarias para la ejecución que para la concepción de un plan creativo.

Algunos estudios sugieren la presencia de una alta especificidad en la actividad en las regiones temporales y frontales que estaría ligada a la creatividad.

BECHTEREVA y colaboradores ⁽¹⁸⁾ investigaron la organización cerebral frente a dos estrategias cognoscitivas de creatividad: en la "estrategia sucesiva" las tareas consisten en organizar una historia con 16 palabras presentadas en una matriz durante 90 segundos. Se trata de una tarea considerada creativa y difícil, en la cual se debe crear una historia con palabras de diferentes categorías semánticas. En otra, más fácil, se debe crear la historia con palabras de la misma área semántica. Estas tareas se comparan con una tarea neutral de lectura y una de memoria de palabras. En los 25 sujetos jóvenes que participaron se observó que frente a la estrategia sucesiva se activa el área 39 de Brodmann, situada en el lóbulo

temporal izquierdo, que otros investigadores han asociado con la memoria de trabajo, la flexibilidad, la imaginación y la fantasía. Los autores suponen que esta área proporciona la activación necesaria para permitir un nivel adecuado de flexibilidad, imaginación y fantasía que son necesarias para ejecutar una tarea creativa. Los hallazgos apoyan la importancia de las regiones témporo-parietales en la creatividad, que ya hemos comentado. A su vez, la activación del área 8, es necesaria para activar la memoria que resulta imprescindible para realizar las tareas aplicadas y la activación del c ngulo ( rea 32) resulta clave para la atención selectiva y el componente emocional.

En un estudio más reciente, BECHTEREVA y colaboradores ⁽¹⁹⁾ al utilizar tareas creativas diferentes confirmaron los correlatos anteriores. En la primera tarea utilizaron el método de componer una historia con palabras que se presentan por 90 segundos en una matriz y que corresponden a palabras de áreas semánticas remotas (comenzar, querer, vidrio, techo, montaña, callar, libro, partir, mar, noche, abrir, vaca, lanzar, notar, desaparecer, hongo), tarea más difícil y creativa o la tarea más fácil que se desarrolla con palabras cercanas (colegio, comprender, tarea, aprender, lección, respuesta, obtener, escribir, marcar, preguntar, clase, responder, pregunta, solucionar, escuchar, profesor). En la segunda tarea, el sujeto debe llenar los espacios entre palabras de diferentes categorías. En la tercera tarea el probando debe crear definiciones originales de palabras neutras, emocionalmente positivas o negativas. Por último, se utilizaron proverbios rusos incompletos. Los resultados confirmaron la activación de áreas cerebrales asociados con procesos creativos, hallazgo que fue complementado con los resultados obtenidos en el EEG y el PET. Los autores sugieren la necesidad de utilizar un enfoque multimodal en la medición de índices fisiológicos de la actividad cerebral.

BOGOUSLAVSKY y BOLLER ⁽²⁰⁾ postulan que el cerebro participa como un todo en la creatividad artística que se realiza en tres etapas: 1. Procesamiento perceptual 2. Extracción de rasgos y abstracción y 3. Ejecución. Esta triada est  sujeta a múltiples influencias como la toma de decisiones, la autoconciencia, la presión social y cultural, el estado emocional y la resolución de conflictos. Los autores señalan que el área frontal juega un papel crítico en la creatividad, tanto en funciones proactivas como

inhibitorias y que la desinhibición es necesaria para permitir el surgimiento de la novedad, que es prerequisite de la creatividad. Para los autores, la región ventro lateral se encargaría de la selección, comparación y juicio de los estímulos, la modulación/facilitación y de la memoria de trabajo; el polo frontal sería responsable de la integración de dos o más operaciones cognoscitivas encaminadas hacia una meta conductual elaborada y la región dorso lateral estaría relacionada con la integración y manipulación de la información, del pensamiento, las representaciones internas y la programación de acciones dirigidas a alcanzar una meta determinada.

CHAVEZ-EAKLE y colaboradores ⁽²¹⁾ en un estudio basado en el índice de creatividad seleccionaron de 100 sujetos, entre ellos 12 con coeficiente de creatividad alto (mayor de 139) y 12 con nivel promedio de coeficiente de creatividad (103 a 111). Al comparar la ejecución creativa con la poco creativa, observaron aumento del flujo sanguíneo cerebral en el área precentral derecha, el giro frontal medio derecho e izquierdo, el giro recto frontal derecho, el giro fronto-orbital izquierdo, el giro inferior izquierdo (Áreas de BRODMANN 6, 10, 11, 47, 20) y el cerebelo, estructuras que están relacionadas con memoria de trabajo, cognición, emoción, memoria y respuesta a la novedad. Para evaluar las funciones cognoscitivas los autores emplearon el TTCT, instrumento que permite medir la fluidez (número de respuestas relevantes, que se asocia con capacidad para producir y generar muchas alternativas), flexibilidad (capacidad para moverse de un campo conceptual a otro) y originalidad (cantidad de respuestas inusuales, que se alejan de respuestas obvias). Los resultados mostraron que la fluidez verbal se correlaciona con la actividad de lóbulo parietal inferior (Área 40 de BRODMANN), área que se sabe está asociada con creatividad verbal y composición de historias de diferentes categorías semánticas; la flexibilidad está relacionada con la actividad del giro frontal inferior izquierdo y, por último, la originalidad con el giro temporal superior izquierdo (Área 30 de BRODMANN) que también muestra asociación con niveles mayores de perspicacia.

En un estudio reciente, FINK y colaboradores ⁽²²⁾ evaluaron la relación entre generación creativa y actividad cerebral mediante la utilización de tareas de *insight*, tareas en cuales frente a situaciones hipotéticas se

emplean tareas de explicación (la mujer que solo usa ropa de diseñadores); tareas de usos alternos (AU) en las que se dan diferentes usos de objetos convencionales (ladrillo); tareas utópicas (US) en las que se producen ideas originales ante situaciones utópicas (Qué sucedería si volvemos a la era del hielo) y tareas de completar de palabras (WE) a partir de un sufijo (termo). Los autores observaron un aumento de la actividad alfa en todas las tareas creativas y señalan que este aumento refleja procesos cognoscitivos activos, que se asocian con la inhibición de otras regiones que no son relevantes al realizar la tarea. La actividad alfa durante el proceso creativo puede reflejar mecanismos inhibitorios que evitan que el procesamiento interno interfiera con entradas externas u operaciones conflictivas.

CREATIVIDAD Y LESIONES CEREBRALES

Se han observado cambios en la creatividad inducidos por lesiones cerebrales, ya sean derechas o izquierdas, en pacientes con enfermedades degenerativas primarias como la enfermedad de Alzheimer y la variante frontal de la demencia fronto-temporal o la demencia semántica.

En pacientes con lesiones cerebrales del hemisferio izquierdo, se han descrito casos como el del poeta APOLLINAIRE, quien posterior a un trauma craneoencefálico, en lugar de escribir, pinta acuarelas o el de FRANCOIS GERNEZ, quien después de sufrir una lesión vascular izquierda perdió la capacidad para comunicarse verbalmente pero su capacidad para pintar se incrementó. Se ha observado que pacientes con lesiones vasculares izquierdas continúan pintando pero activan las habilidades conservadas del hemisferio derecho, que convierte sus pinturas en obras más geométricas y menos abstractas ^(23,24).

Los pacientes con lesiones cerebrales derechas, generalmente, pierden las habilidades viso-espaciales, perceptuales, de manejo de figuras, sombras y perspectiva pero algunos de ellos, como los pintores como LOVIS CORINTH, OTTO DIX o ANTÓN RADERSCHWEIT han transformado su forma de pintar y se han convertido en pintores expresionistas o abstractos ⁽²⁴⁾.

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer al dibujar presentan disminución de la capacidad de apreciar detalles, tendencia a la abstracción

y a la disposición desorganizada, disminución del empleo de colores y preferencia por los tonos más oscuros y mayor distorsión de las caras.

Aún más sorprendente que la conservación de habilidades artísticas en pacientes con lesiones cerebrales derechas o izquierdas o de pacientes con enfermedad de Alzheimer, es la descripción de casos de pacientes en quienes la capacidad artística-creativa surge o se desarrolla en el marco de la demencia y cuya habilidad aumenta paralelamente a la progresión del deterioro cognoscitivo.

En la mayoría de los casos, esta liberación de competencias artísticas en la vejez se ha observado en pacientes con cuadros clínicos de demencia fronto-temporal (DFT), llamada anteriormente enfermedad de Pick ^(25,26). Esta demencia está relacionada con una mutación del gen de la proteína tau, que produce la destrucción de partes de la corteza cerebral necesarias para el lenguaje y el control de habilidades sociales, pero deja intactas las áreas de percepción visual ^(25,26).

Uno de los casos descritos por MILLER y colaboradores ^(25,26), corresponde a un hombre de 53 años, sin intereses previos en la pintura, quien después de recibir un curso informal, comienza a pintar en forma creativa, paralelamente a la pérdida del lenguaje, un comportamiento desinhibido, irritabilidad y conductas compulsivas, ocasionados por la DFT. Sus dibujos se centran en haciendas e iglesias basadas en recuerdos de su niñez. Seis años después, deja de pintar debido al progreso de la demencia: marcado deterioro cognoscitivo y del comportamiento y presencia de síntomas neurológicos como debilidad bulbar, hipofonía y fasciculaciones, que se correlacionaron con la hipoperfusión bitemporal observada en la tomografía de emisión de fotones únicos (SPECT) ^(25,26).

Otro paciente, previamente interesado en los negocios y poco en el arte, presentó un cuadro de demencia de 12 años de evolución, caracterizada por presentar, a partir de los 56 años de edad, episodios “cerrados” de comportamientos disfóricos y experiencias de luces y sonidos intensos, y episodios “abiertos” en los que las luces y sonidos le producen una sensación de placer, que le ayudan a pensar creativamente y, por los cuales, comenzó a pintar. Sus obras progresivamente ganaron en precisión y belleza y fueron galardonadas en varios concursos. A los 68 años, presenta un cuadro de deterioro marcado, irritabilidad, compulsiones,

anomia y dificultades de comprensión, síntomas que están relacionados con la hipoperfusión temporal y la marcada atrofia temporal observada en los estudios con neuroimágenes.

RANKIN y colaboradores ⁽²⁷⁾, en un estudio de casos y controles, compararon la ejecución viso-perceptual y creativa de pacientes con enfermedad de Alzheimer, demencia fronto-temporal y demencia semántica con un grupo control y observaron patrones de actividad significativamente diferentes en los pacientes y en los controles. Los pacientes con DFT mostraron mayor desorden en las composiciones que fueron extrañas y distorsionadas; los pacientes con demencia semántica presentaron mayores fallas en las pruebas de creatividad de pensamiento divergente y, por último, los pacientes con enfermedad de Alzheimer exhibieron mayor desorden en la composición y menor número de detalles.

En resumen, la producción artística los pacientes con DFT estaría caracterizada por creatividad visual y casi nunca verbal y producción de pinturas, fotografías o esculturas de corte realista, sin componentes abstractos o simbólicos. Los pintores parecían reconstruir mentalmente las imágenes, sin intervención del lenguaje y aunque presentaron un deterioro progresivo de sus funciones cognoscitivas y comportamentales, mostraron mayor interés en los detalles y marcada preocupación por repetir el trabajo hasta lograr un producto perfecto, lo cual probablemente favorecería la calidad de su arte ^(26,28).

En general, sus obras son representaciones realistas, con poca abstracción, probablemente debidas al deterioro selectivo de mecanismos inhibitorios normalmente operativos debido a las conexiones entre los lóbulos temporales y frontales. Se supone que la enfermedad degenerativa (demencia) gradualmente desconectaría los lóbulos temporales anteriores y las regiones orbito-frontales, pero se mantendrían las conexiones con las regiones dorsolaterales y mediales del lóbulo frontal lo que permitiría iniciar y planear cada una de sus obras, conservar las habilidades pictóricas y constructivas y facilitar las entradas (*inputs*) visuales ^(29,30).

KAPUR utiliza el término de “facilitación funcional paradójica” para referirse al inesperado surgimiento de habilidades posterior a una lesión cerebral, anotando que el papel de los procesos inhibitorios es crítico en la mediación de los efectos paradójicos de facilitación funcional ⁽³¹⁾. La

pérdida de habilidades sociales y de funciones inhibitorias pudieron haber facilitado las actividades artísticas de los pacientes con DFT descritos anteriormente.

COROLARIO

El análisis de las investigaciones anteriores nos enseña que en los pacientes con deterioro cognoscitivo es necesario indagar no solamente por los síntomas deficitarios y las habilidades conservadas sino también por las nuevas destrezas, entre ellas las creativas, que pueden haber surgido con la enfermedad. Como lo señala CRISTEN “la demencia abre una ventana inesperada del proceso artístico, una liberación de competencias”.

En concordancia con esta frase, MILLER y colaboradores postulan que la degeneración selectiva de la corteza temporal anterior y frontal orbital, disminuye la inhibición de sistemas localizados en áreas visuales posteriores, que involucran la percepción, lo cual facilita los intereses y las habilidades artísticas de los pacientes. De hecho, la trasgresión de normas sociales ha sido un rasgo común en varios artistas, que al parecer ha favorecido su producción creativa ⁽²⁶⁾.

Hemos ilustrado que lo heredado es un factor relevante que necesita interactuar con las influencias culturales y sociales para obtener un desarrollo armónico y, por otro lado, que el “azar” o los momentos de inspiración favorecen a las mentes preparadas.

Como se comentó anteriormente, la inteligencia y la creatividad son funciones distintas que están relacionadas con rasgos específicos de personalidad y la activación de áreas cerebrales específicas que permiten al individuo creativo comprender, desarrollar y expresar de manera sistemática relaciones novedosas y manejar un pensamiento divergente.

En este corto recorrido por lo que suponen las relaciones entre cerebro y creatividad, hay más preguntas que respuestas. Como lo afirma Jung, citado por HEILMAN “la creatividad es un misterio que intentaremos resolver de muchas formas, siempre en vano, y esta verdad, no impide que ahora y siempre retornemos de nuevo a la pregunta sobre qué es la creatividad” ⁽⁸⁾.

REFERENCIAS SELECCIONADAS

1. Gardner H. *Arte, mente y cerebro*. 2005. Barcelona, Editorial Paidós.
2. Vasari G. 1550 *Lives of the artists*.
3. Gruber H, Wallace D. *Creative people at work*. 1989. Oxford University.
4. Runco MA. Creativity. *Ann. Rev. Psychol.* 2004; 5: 657-87
5. Sacks O. *Un antropólogo en Marte*. Bogotá, 1998. Editorial Norma.
6. Maffei L, Fiorentini A. *Arte e Cervello*. 2000. Znicchelli editore. Roma.
7. Andreasen N. *The creating brain*. 2005. New York. Dana Press.
8. Heilman K. *Creativity and the brain*. 2005. New York. Psychology Press.
9. Jensen E. *Arts with the brain in mind*. 2001. New York, Library of Congress.
10. Marty G. *Psicología del arte*. 1999. Barcelona. Ediciones Pirámide.
11. Steptoe M. *Genious and the Mind. Studies of creativity and temperament*. 1998. Oxford University press.
12. Witelson SF, Kigar DL, Harvey T. The exceptional brain of Albert Einstein. *Lancet*. 1999; 353 (9170): 21 49-53
13. Brenot P. *El genio y la locura*. 1998. Barcelona. Ed. SineQuanon.
14. Torrance EP. *Torrance Tests of Creative Thinking*. 1974. Scholastic Testing Service, Inc.
15. Guilford P. Creative abilities in the arts. *Am Psychol*. 1957; 64(2): 110-18
16. Carlsson I, Wendt PE, Risberg J. On the neurobiology of creativity. Differences in frontal activity between high and low creative subjects. *Neuropsychologia*. 2000; 38(6): 873-85
17. Flaherty M. Fronto temporal and dopaminergic control of idea generation and creative drive. *J Comparative Neurology*. 2005; 493: 147-153
18. Bechtereva NP, Korotkov AD, Pakhomov SV, Roudas MS, Starchenko MG, Medvedev SV. PET study of brain maintenance of verbal creative activity. *Int J Psychophysiol*. 2004; 53(1): 11-20
19. Bechtereva NP, Danko SG, Medvedev SV. Current methodology and methods in psychophysiological studies of creative thinking. *Methods*. 2007; 42: 100-08
20. Bogousslavsky & Boller. *Neurological disorders in famous artists*. 2005. Ed. Karger.
21. Chavez-Eakle RA, Graff-Guerrero A, García-Reyna JC, Vaugier V, Cruz-Fuentes C. Cerebral blood flow associated with creative performance: A comparative study. *Neuroimage*. 2007 Nov 15; 38(3): 519-28
22. Fink A, Benedek M, Grabner RH, Staud B, Neubauer AC. Creativity meets neuroscience: Experimental tasks for the neuroscientific study of creative thinking. *Methods*. 2007 May; 42(1): 68-76

-
23. Rose C. *Neurology of the arts*. Londres. 2004. Imperial College Press.
 24. Montañés P. *Cerebro, Arte y Creatividad*. Bogotá, 2001. Ediciones Guadalupe.
 25. Miller BM, Ponton M, Benson DF, Cummings JL, Mena I. Enhanced artistic creativity with temporal lobe degeneration. *Lancet*. 1996 Dec 21; 348(0943): 17 44-5.
 26. Miller BM, Cummings J, Mishkin F, Boone K, Prince F, Ponton M, Cotman C. Emergence of artistic talent in frontotemporal dementia. *Neurology* 1998 Oct; 51(4): 978-82.
 27. Rankin KP, Liu AA, Howard S, Slama H, Hou CE, Shuster K, Miller BL. A Case-controlled Study of Altered Visual Art Production in Alzheimer's and FTLD. *Cogn Behav Neurol*. 2007; Mar; 20(1): 48-61
 28. Narinder, K. "Paradoxical functional facilitation in brain-behaviour research. A critical review." *Brain* 119: 1996, págs, 1775-1790.
 29. Zaidel D. *Neuropsychology of art: neurological, cognitive, and evolutionary perspectives*. 2005. Psychology Press, New York.
 30. Goldman-Rakic PS. Regional and cellular fractionation of working memory. *Proc Nat Acad Sci USA*. 1996 Nov 26: 93(4): 13 473-80
 31. Kapur N. Paradoxical facilitated function in brain-behaviour research. A critical review. *Brain*. 1996 Oct; 119 (Pt 5): 17 75-90.

Juan Francisco Gálvez Flórez MD*

Trastornos hormonales en la práctica hospitalaria: Aproximación desde la psiquiatría de enlace a la psiconeuroendocrinología clínica

- Psiconeuroendocrinología y psiquiatría
- Comorbilidad psiquiátrica en el eje tiroideo y paratiroideo
- Comorbilidad psiquiátrica en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal
- Trastornos del crecimiento y manifestaciones psiquiátricas
- Comorbilidad psiquiátrica en el eje reproductivo
- Conclusiones

* Médico Psiquiatra. Especialista en psiquiatría de enlace Hospital Universitario San Ignacio. Profesor del departamento de psiquiatría y salud mental de la Pontificia Universidad Javeriana. Asesor científico y profesor de investigación en trastornos afectivos en el Instituto Especializado en Salud Mental Clínica El Prado en Armenia. Miembro Asociación Colombiana de Psiquiatría Biológica.
e-mail: juanfeogalvez@hotmail.com

LA HISTORIA de la neuropsicoendocrinología (NPE) se escribe a partir de los primeros años del Siglo XX ⁽¹⁾. En ese momento, investigadores y clínicos describieron la presencia de nexos entre las alteraciones bioquímicas a nivel cerebral, los cambios hormonales, y los dominios psicopatológicos compartidos entre pacientes endocrinológicos y aquellos que sufrían de trastornos mentales comórbidos.

En primera instancia, se intentó encontrar relaciones de causalidad entre algunas endocrinopatías claramente definidas y el desarrollo de trastornos mentales mayores, en un intento por fortalecer las bases etiológicas, pobremente conocidas hasta ese momento, a partir de las observaciones clínicas de los cambios producidos por las enfermedades endocrinas a nivel del afecto, el comportamiento y la cognición. Los reportes anecdóticos describen cuadros esquizomorfos y depresivos que se instauraban con la pérdida del balance metabólico y cuyos síntomas se atenuaban o desaparecían al recuperarse el balance hormonal ^(2,3).

Es importante resaltar que diversas alteraciones a nivel neuroendocrino se correlacionan, en forma bidireccional, con trastornos mentales, en los cuales predominan los fenómenos psicóticos y afectivos. Sin embargo, las controversias y dificultades para explicar su etiopatogenia permanecen sin dilucidar. Las alteraciones metabólicas son consideradas como uno de los múltiples factores precipitantes y modificables que contribuyen a la instauración o persistencia de síntomas afectivos o psicóticos en individuos vulnerables y predispuestos.

Algunos autores propusieron, años más tarde, que la NPE sea considerada como un método de investigación en psiquiatría biológica, convirtiéndola en una de las “ventanas del cerebro”. Sachar, uno de sus pioneros, la consideró como una pieza esencial del rompecabezas que permite comprender la diversidad de los acontecimientos clínicos en las diferentes patologías mentales ⁽⁴⁾. Constituye un método no invasivo, que permite acercarse al funcionamiento neuroquímico del cerebro y a sus asociaciones con el aparato mental tanto en condiciones psicopatológicas como de “normalidad”. Estudios experimentales en animales demostraron que la secreción hormonal a nivel periférico es controlada por los factores de liberación producidos por el hipotálamo, los cuales a su vez,

son inhibidos o estimulados por los niveles de algunos neurotransmisores y neuropéptidos secretados a nivel central (mecanismo de *feedback*). Estos resultados sin precedentes llevaron a varios investigadores a proponer en forma entusiasta, atrevida, y poco premeditada, que las alteraciones de los ejes de modulación neuroendocrina eran marcadores biológicos específicos e indispensables para realizar el diagnóstico y la definición nosográfica de trastornos psiquiátricos como la depresión mayor⁽⁵⁻⁹⁾. La evidencia que asociaba la patología depresiva grave con una hiperactividad del eje hipotálamo adrenal (HPA) y francas alteraciones de los mecanismos de retroalimentación del sistema, tanto en las fases activas de la enfermedad como durante las fases de remisión, pareció ser contundente. Este hecho convirtió a la disfunción neuroendocrina permanente en pacientes afectivos en un factor de resistencia al tratamiento psiquiátrico de la depresión y en un elemento que ensombrecía el pronóstico del paciente en el largo plazo⁽¹⁰⁾. En forma errónea, se consideró que la alteración del eje HPA observada en varios pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM), era la expresión de la hiperactividad de los sistemas de neurotransmisión noradrenérgica y colinérgica, que se acompañaban de hipofunción de las vías serotoninérgicas a nivel hipotalámico y de las áreas corticales superiores⁽¹¹⁾. Esta hipótesis originó el diseño de pruebas para valorar el estado funcional de los diferentes ejes hipotalámicos, entre ellas, la prueba de la TRH y las respuestas del cortisol y la prolactina a la administración de agentes agonistas encaminadas a evaluar el funcionamiento de la vía serotoninérgica; la respuesta embotada de la hormona del crecimiento (GH) a la estimulación con diferentes fármacos y la evaluación del funcionamiento del eje gonadal^(12,13). Las alteraciones observadas en estas pruebas fueron asociadas con diversos trastornos mentales como la esquizofrenia, el trastorno depresivo mayor, los trastornos de ansiedad, los trastornos de la conducta alimentaria y algunos trastornos de la personalidad⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Al mismo tiempo, se realizaron estudios para evaluar las alteraciones de los ritmos circadianos de las secreciones hormonales y sus repercusiones sobre el desarrollo y persistencia de los trastornos mentales⁽¹⁷⁾. Mientras las pruebas farmacológicas reseñadas anteriormente dejaban entrever el funcionamiento neuroendocrino a nivel hipotalámico, los estudios del

ciclo circadiano permitían obtener valiosa información acerca del funcionamiento de las áreas supratálámicas. WEHR y colaboradores, postularon que la desorganización de los ritmos circadianos debidas a alteraciones neuroendocrinas suprahipotalámicas es indispensable y necesaria para poder explicar las correlaciones clínicas existentes entre la psicopatología y una alteración endocrina en los pacientes psiquiátricos ^(17,18).

En la medida en que los estudios fueron aumentando en número, tamaño y calidad, las posibilidades de interpretar esta información se convirtió en un dilema clínico, que oscurecía el futuro de la neuropsicoendocrinología, al poner en duda su utilidad desde el punto de vista etiopatogénico, diagnóstico, clínico y terapéutico ⁽¹⁾. La consistencia y validez de los resultados obtenidos comenzó a ser cuestionada, argumentando los detractores de la misma, que los desequilibrios hormonales no eran específicos para ningún trastorno psiquiátrico, dado que solo un porcentaje menor de pacientes con patologías mentales presentaba alteraciones endocrinas, sin que se pudiera demostrar diferencias consistentes desde el punto de vista fenomenológico y clínico, entre aquellos enfermos mentales con perturbaciones neuroendocrinas y los que padecían exclusivamente el trastorno mental. De otro lado, la posible causalidad era desmentida por los resultados de estudios clínicos en los cuales se puso de manifiesto que la normalización de las alteraciones endocrinas observadas durante los episodios psicóticos o afectivos no guardaba relación con las remisiones de los síntomas psicóticos o afectivos.

Es posible que los aportes de la PNE hayan sido interpretados de forma errada o limitada, o que los investigadores en psiquiatría los hayan utilizado en forma inapropiada.

Los estudios psiconeuroendocrinológicos realizados actualmente, incluyen ensayos farmacológicos que permiten medir la secreción basal de las hormonas a nivel de la hipófisis o el hipotálamo, su respuesta ante estímulos e inhibiciones farmacológicas, así como la sensibilidad de los receptores presinápticos y post-sinápticos de determinadas vías de neurotransmisión y neuropéptidos, pero siguen siendo incapaces de medir alteraciones en regiones supratálámicas, regiones que como lo señalan algunos autores, parecen estar íntimamente ligadas a la etiología y

desarrollo de los trastornos mentales. Además, los ensayos clínicos son diseñados a partir del concepto de alteraciones en las vías de neurotransmisión específica para cada uno de los trastornos psiquiátricos, lo cual limita los resultados de estas investigaciones ⁽¹⁹⁻²⁴⁾.

Las pruebas neuroendocrinas producen cambios generalizados y complejos en los sistemas hormonales, razón por la cual los estudios futuros deben ser depurados pero ampliados en los márgenes de la respuesta que desean medir. Debemos recordar que la mayoría de los pacientes incluidos en los estudios neuroendocrinos previos, han sido expuestos a la utilización de psicofármacos, lo cual puede modificar la función de los neurotransmisores y neuropéptidos a nivel central, la secreción hormonal, y la capacidad de respuesta ante estímulos espontáneos o programados.

Por otro lado, llevar a cabo estudios neuroendocrinos en pacientes psiquiátricos intentando medir los resultados a partir de los criterios diagnósticos genera gran confusión. Las alteraciones previamente documentadas no pueden ser evaluadas en el contexto nosográfico de patologías tales como la depresión mayor y la esquizofrenia. Deben ser confrontadas con la estabilidad de los rasgos de personalidad de los individuos predispuestos o que han sufrido previamente enfermedades afectivas, sin considerarlas como un elemento patognomónico esencial para corroborar un diagnóstico específico como ocurre en los casos de agresividad extrema patológica con la secreción y los niveles de testosterona ^(25,26).

Los resultados endocrinos pueden ser afectados de manera significativa por factores ambientales como la nutrición, el alcoholismo, los trastornos del sueño, las comorbilidades médicas, el sedentarismo físico, los cambios térmicos, los eventos vitales o estresantes, los cambios en el ritmo circadiano, o el recibir varios medicamentos en forma simultánea. VAN PRAAG sostiene que la instauración del TDM se genera por la presencia de múltiples asociaciones psicobiológicas que incluyen una predisposición genética para desarrollar un trastorno afectivo, así como vulnerabilidad intrínseca a nivel hipotalámico que impide al individuo adaptarse a los estímulos externos e internos ⁽²⁷⁾. La vía final común para el desarrollo de la depresión, es una inhibición en los sistemas

serotoninérgicos inversamente proporcional a la disfunción del eje HPA. El trastorno mental se instaura cuando la capacidad para generar homeostasis entre los sistemas hormonales y la neurotransmisión monoanimérgica central del paciente, se pierde a raíz de la perturbación biológica generada por el estrés ⁽²⁷⁾.

Los síntomas psiquiátricos y no los trastornos específicos descritos en las clasificaciones internacionales aceptadas, parecen estar asociadas con el desequilibrio endocrino. Por esta razón, varios trastornos mentales pueden en un momento dado compartir las mismas alteraciones neuroendocrinas inespecíficas y, además, podría pensarse que estos desequilibrios metabólicos expresados en signos y síntomas mentales, son el punto de partida o gatillo para una serie de eventos neuroquímicos que terminan por instaurar trastornos mentales específicos en los individuos genéticamente predispuestos.

COMORBILIDAD PSIQUIÁTRICA EN TRASTORNOS DEL EJE TIROIDEO Y PARATIROIDEO

Hipotiroidismo

Las expresiones psicopatológicas y las manifestaciones psiquiátricas (cuadros psicóticos, trastornos depresivos, manías, y deterioro cognoscitivo) de los pacientes con hipotiroidismo fueron descritas en la literatura médica antes del advenimiento de las terapias de suplencia hormonal ^(28,29). Diversos autores reportaron francas alteraciones cognoscitivas y psicóticas a las cuales se les denominó la "locura mixedémica" ⁽³⁰⁻³²⁾. Sin embargo, con la realización de los diagnósticos precoces, así como la instauración de los tratamientos de suplencia, los casos severos han disminuido significativamente, a tal punto que la tasa de síntomas psicóticos se ha reducido de un 50% a un 5-15%. En la actualidad, la presencia de psicosis debe hacer sospechar al clínico una enfermedad afectiva de base, un delirium en los casos en que las manifestaciones son claramente fluctuantes, o un cuadro demencial secundario al compromiso metabólico.

Continúan predominando las alteraciones cognoscitivas y los trastornos depresivos en los pacientes con hipotiroidismo leve o moderado,

con tasas alrededor del 66-90% y de un 40% en los pacientes con mixedema. Los pacientes con hipotiroidismo subclínico tienen frecuentemente un antecedente de un episodio depresivo previo y tienden a presentar un mayor número de cuadros depresivos posteriores a la instauración del desequilibrio metabólico ⁽³³⁾.

El cuadro clínico se inicia, clásicamente, con enlentecimiento progresivo de las funciones psicomotoras y alteraciones en la memoria episódica, seguido de disforia progresiva, labilidad afectiva, y embotamiento o retraimiento emocional ⁽³⁴⁾. Se han descrito fenómenos psicóticos en los casos de "*hipotiroidismo lentamente progresivo*" en poblaciones geriátricas, en tanto que el delirium y la psicosis son más frecuentes en los cuadros agudos de inicio rápido ⁽³⁵⁾. Sin embargo, es importante tener en cuenta que los cambios a nivel mental no son directamente proporcionales a las alteraciones metabólicas, ni existe una relación témporo-espacial entre los dos dominios sintomáticos ⁽³⁶⁾.

Aún cuando es raro observar episodios de manía en pacientes con hipotiroidismo, algunos mixedemas de instauración rápida pueden asociarse con síntomas como agitación psicomotora, irritabilidad, letargo, inquietud, hipersexualidad y psicosis. Por el contrario, es frecuente observar cuadros de hipotiroidismo en pacientes bipolares en quienes está presente el ciclado rápido como marcador de curso.

En el primero de los estudios publicados en esta materia, el 50% de los pacientes que recibían carbonato de litio para el ciclado rápido presentaban hipotiroidismo manifiesto, mientras que aquellos pacientes que tomaban litio en ausencia de criterios para ciclado rápido no mostraron diferencia al compararlos con la población general ⁽³⁷⁾. Las concentraciones de TSH en pacientes bipolares cicladores rápidos (92%) son significativamente mayores que aquellas descritas en pacientes sin evidencia de ciclado (32%). CHO y colaboradores observaron hipotiroidismo en una muestra de pacientes bipolares tratados con litio en el 31% de los pacientes con ciclado rápido y del 6% en los enfermos con patrones más episódicos y benevolentes de la enfermedad afectiva ⁽³⁸⁾. En otro estudio llevado a cabo por BAUER y colaboradores se estudiaron 30 pacientes bipolares con ciclado rápido tratados con carbonato de litio, con el fin de evaluar la tasa de hipotiroidismo y su severidad ⁽³⁹⁾. Un 23% de los pa-

cientes clasificaban como hipotiroidismo grado I, 27% como grado II, y 10% en grado III pero las tasas de hipotiroidismo no pudieron ser atribuidas al género femenino ni a tomar prescripciones de carbonato de litio en forma crónica.

Si bien es cierto que el litio en forma directa puede ocasionar hipotiroidismo por sus efectos tóxicos a nivel del funcionamiento de la glándula, las diferencias en la prevalencia entre ambos grupos de pacientes bipolares son abrumadoras. Por lo tanto, se considera que la presencia del hipotiroidismo es un factor de riesgo para el desarrollo de ciclado rápido.

Afortunadamente, en la mayoría de los casos de hipotiroidismo, los síntomas psiquiátricos secundarios tienden a disminuir de forma significativa con la instauración de suplencia tiroidea. Generalmente los pacientes recuperan la función en el primer semestre de tratamiento dependiendo de la severidad y cronicidad del déficit tiroideo. En los pacientes cuyo funcionamiento endocrino ha estado deprimido por tiempos prolongados se observan alteraciones cognoscitivas que pueden llegar a ser irreversibles o resistentes a los tratamientos convencionales. Por otro lado, se ha reportado cuadros de exaltación afectiva al iniciar la terapia de suplencia hormonal tiroidea ⁽⁴⁰⁾, que son más frecuentes en pacientes con antecedentes personales o familiares de trastornos mentales o cuando se utilizan dosis supraterapéuticas para potenciar las respuestas parciales de las terapias antidepressivas en los pacientes con depresión resistente.

El agregar antipsicóticos, ansiolíticos, o antidepressivos para aliviar los síntomas de los pacientes con trastornos psiquiátricos asociados al hipotiroidismo mientras se reinstaura el adecuado funcionamiento tiroideo, ayuda a resolver más tempranamente los episodios afectivos, los trastornos cognoscitivos y la psicosis. En el escenario de la depresión, está indicado comenzar en forma simultánea la suplencia hormonal y un antidepressivo en presencia de un trastorno depresivo recurrente en un paciente previamente eutiroideo o cuando los síntomas depresivos son de una magnitud y severidad mayor a la esperada para la disfunción tiroidea. Se deben escoger moléculas antidepressivas que sean seguras desde la perspectiva cardiovascular.

La suplencia que incluye mezclas de triiodotironina (T3) y tiroxina (T4) no ha demostrado ser superior a la administración de tiroxina en monoterapia en una muestra de 40 pacientes hipotiroides con síntomas depresivos⁽⁴¹⁻⁴³⁾ ni en pacientes con hipotiroidismo primario libres de depresión. Tampoco parece beneficiar a los pacientes con trastornos cognoscitivos asociados al hipotiroidismo⁽⁴⁴⁾.

No existen estudios que exploren en forma controlada el tratamiento de la psicosis asociada al hipotiroidismo. Algunos reportes de casos sugieren adecuada respuesta clínica y tolerabilidad de algunos antipsicóticos atípicos de baja potencia, pero es necesario tener en cuenta al prescribirlos el riesgo de presentación de síndrome neuroléptico maligno atípico, una complicación potencialmente fatal que puede ser enmascarado por los síntomas del hipotiroidismo subyacente^(45,46).

Hipertiroidismo

Los cuadros de tirotoxicosis se desarrollan cuando existen niveles excesivos de hormona tiroidea circulante como resultado de la hiperactividad de la glándula, una ingesta desmedida de hormona exógena, o secreción ectópica de la misma⁽⁴⁷⁾. El 80% de los pacientes con tirotoxicosis sufren la enfermedad de Graves que consiste en un crecimiento y funcionamiento anormal de la glándula tiroidea, que se acompaña de la presencia de anticuerpos contra fracciones de la glándula, exoftalmos bilateral pronunciado y manifestaciones periféricas del hipertiroidismo.

Los pacientes hipertiroides pueden presentar cuadros psicóticos, episodios maníacos, estados confusionales o compromiso cognoscitivo cuando la disfunción tiroidea es de inicio abrupto, rápido y progresivo, o en ausencia de tratamiento por tiempos prolongados. Los estudios clásicos reportan hasta un 20% de psicosis en la era previa a las terapias de suplencia hormonal, predominando en estos pacientes las alteraciones sensorio-perceptivas, la actividad delirante, los síntomas de características maniformes y las fluctuaciones del estado de la conciencia. Algunos de estos casos eran el presagio de una tormenta tiroidea, especialmente cuando no se detectaba a tiempo el compromiso tiroideo^(48,49).

Los fenómenos afectivos constituyen el punto de atención de los equipos de psiquiatría de enlace al abordar las expresiones psicopatológicas

más frecuentes del hipertiroidismo⁽⁵⁰⁾. Los trastornos de ansiedad dominan el panorama clínico; se presenta un síndrome generalizado de ansiedad constituido por tensión muscular, nerviosismo, hiperactividad y temblores en cerca del 40% de los pacientes y un porcentaje menor puede quejarse de síntomas episódicos de pánico.

Los episodios afectivos de exaltación con elementos de grandiosidad, asociación laxa o fuga de ideas y locuacidad son la excepción a la regla, porque predominan los cuadros maniacos atípicos e incompletos.

En ocasiones, se observan presentaciones atípicas de hipertiroidismo con marcados elementos depresivos como apatía, enlentecimiento psicomotor y embotamiento cognoscitivo que conforman el llamado "*hipertiroidismo apático*", que suele confundirse con cuadros depresivos, especialmente en la población geriátrica^(51,52), cuadro clínico que parece no responder adecuadamente al manejo con antidepresivos mientras no sea corregida la alteración endocrina subyacente^(53,54).

Se postula que los fenómenos ansiosos y depresivos frecuentemente observados en pacientes hipertiroides se producen por disfunción de los sistemas centrales β -adrenérgicos ocasionada por el efecto tóxico de los niveles excesivos de hormona tiroidea circulante en el SNC^(55,56). Se han descrito correlaciones clínicas témporo-espaciales entre los trastornos de ansiedad, los síntomas físicos de hipertiroidismo y los niveles circulantes de la hormona, condiciones que no se observan en los pacientes deprimidos lo cual genera dificultades en las decisiones terapéuticas⁽⁵⁷⁾.

Los cuadros clínicos psiquiátricos remiten una vez se reinstaura el balance metabólico pero algunos pacientes presentan cuadros de psicosis asociados a los tratamientos. Para evitarlos se recomienda evitar la prescripción de los antidepresivos tricíclicos porque pueden aumentar el riesgo de neurotoxicidad durante la fase aguda del tratamiento de suplencia hormonal. El carbonato de litio puede exacerbar el exoftalmos en pacientes con enfermedad de Graves, a pesar de ser considerado como un agente potencialmente útil en el tratamiento del hipertiroidismo.

Asimismo, existe evidencia preliminar de neurotoxicidad al utilizar haloperidol en este grupo de pacientes⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾. No existen estudios controlados con otros antipsicóticos para el manejo de los pacientes psicóticos con hipertiroidismo, aún cuando, como lo comentamos anteriormente,

existe el riesgo de ocasionar disfunción tiroidea al prescribir los antipsicóticos de nueva generación ⁽⁶¹⁾.

Hiperparatiroidismo

Con frecuencia los pacientes con hiperparatiroidismo, sea primario o secundario, no exhiben síntomas endocrinos que permitan el diagnóstico precoz. No obstante, un porcentaje significativo de pacientes pueden debutar con un síndrome caracterizado por enlentecimiento psicomotor, alteraciones inespecíficas de la memoria y de la atención, letargo, estupor, apatía y un afecto deprimido que sugieren un TDM ^(62,63). Reportes recientes agregan a la apatía o falta de motivación síntomas como la inquietud y la confusión mental como elementos adicionales de las manifestaciones neuropsiquiátricas de la hiperactividad de un adenoma paratiroideo que se observa en un 4-57% de los casos ^(63,64). La depresión y los fenómenos ansiosos están presentes hasta en un 25% de pacientes. En algunos pacientes pueden presentarse cuadros de delirium y síntomas psicóticos con elementos delirantes de corte paranoide y alteraciones sensorio-perceptivas de índole auditiva y visual ^(65,66).

Algunos autores han intentado relacionar la severidad y el tipo de trastorno psiquiátrico asociado con los niveles de calcio que presenta el paciente: los niveles entre 12-16 mg/dl se acompañan de síntomas afectivos como falta de iniciativa, fatiga y cambios en los niveles de concentración, mientras aquellos con niveles de calcio entre 16-19mg/dl, presentan cuadros confusionales, delirium y síntomas psicóticos y, por encima de 19mg/dl, predominan la somnolencia y los estados comatosos ^(66,67). Otros autores no han encontrado correlación alguna ⁽⁶⁸⁾.

La mayoría de los síntomas psiquiátricos revierten al realizar el tratamiento quirúrgico para el hiperparatiroidismo, cuando regresan los niveles de calcio a rangos normales en el plasma. Sin embargo, se ha reportado el surgimiento de cuadros psicóticos posteriores a la paratiroidectomía ⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾. En los casos en que los cuadros clínicos psiquiátricos se prolongan en el tiempo a pesar de un adecuado y eficiente tratamiento del hiperparatiroidismo, es lógico pensar que la endocrinopatía no estaba asociada con los síntomas psicopatológicos y, que por lo tanto, corresponden a un trastorno psiquiátrico primario comórbido y como tal debe ser tratado ⁽⁷²⁻⁷⁴⁾.

La evidencia actual sugiere que los tratamientos prolongados con carbonato de litio pueden desencadenar cuadros de hiperparatiroidismo, hipercalcemia y delirium, por lo que se recomienda monitorear las concentraciones plasmáticas de calcio ⁽⁷⁵⁾.

Hipoparatiroidismo

El hipoparatiroidismo primario puede ser idiopático, familiar, autoinmune o iatrogénico posterior a la resección de la paratiroides o por trauma quirúrgico, durante la realización de una cirugía de la región anterior del cuello ⁽⁷⁶⁾.

Los niveles de calcio circulante pueden estar disminuidos por una deficiencia en la secreción de la hormona paratiroidea (PTH), niveles bajos de vitamina D, o por la ausencia de respuesta a los niveles normales de PTH y calcio circulantes en los casos de pseudohipoparatiroidismo.

Los signos semiológicos clásicos de la hipocalcemia son la excitabilidad neuromuscular que se manifiesta como tetania, parestesias, convulsiones, y movimientos anormales en los casos más severos con evidencia de depósitos de calcio en los ganglios basales. Los signos de TROUSSEAU y CHVOSTEK son manifestaciones latentes de niveles bajos de calcio circulante.

En los pacientes con hipoparatiroidismo post-quirúrgico predominan los trastornos cognoscitivos, en tanto que el compromiso de la esfera intelectual es mayor en los individuos con pseudohipoparatiroidismo y pseudo-pseudohipoparatiroidismo.

Los reportes acerca de la “*Psicosis tetánica*” se remontan a finales del siglo XIX y principios del XX, cuando se describieron cuadros de características demenciales, en los que primaban las alteraciones cognoscitivas sobre los fenómenos psicóticos ⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾. Las revisiones de la literatura muestran que un buen número de pacientes con hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo, y pseudo-pseudohipoparatiroidismo son evaluados por los psiquiatras y se les prescriben psicofármacos durante períodos prolongados antes de realizarse el diagnóstico correcto de la anormalidad endocrina ⁽⁸⁰⁾.

El tratamiento de la alteración endocrina tiende a revertir los síntomas excepto en los pacientes con pseudo-pseudohipoparatiroidismo,

entidad para la cual no se cuenta actualmente con un tratamiento adecuado ⁽⁸¹⁾. Estos pacientes, probablemente puedan beneficiarse con intervenciones psicosociales y psicoeducativas diseñadas para otras poblaciones con trastornos endocrinos primarios.

COMORBILIDAD PSIQUIÁTRICA EN EL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-ADRENAL

El funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) ha sido descrito detalladamente en la literatura médica ^(82,83). A continuación describiremos las asociaciones clínicas más frecuentes entre las alteraciones del metabolismo del cortisol y los trastornos psiquiátricos.

Hipercortisolismo (Síndrome de Cushing)

El hipercortisolismo primario fue descrito en 1932 por HARVEY CUSHING al relacionar un grupo de signos y síntomas con la elevación crónica de los niveles de cortisol ⁽⁸⁴⁾. Se clasifican los estados de hipercortisolemia en dependientes (70-90% de los casos) y no dependientes de la ACTH (10-30%). Los primeros son causados por un adenoma pituitario o por un núcleo ectópico de producción de la ACTH no localizado en el SNC ni en las glándulas suprarrenales, mientras que los segundos son el resultado de hiperplasia o tumores de las glándulas suprarrenales, que suprimen la producción de ACTH a partir de la secreción independiente de cortisol ⁽⁸⁵⁾.

El 85% de los pacientes, sean o no dependientes de la ACTH, presentan cambios a nivel mental con predominio de los síntomas afectivos como irritabilidad, labilidad afectiva, ansiedad, ánimo triste, llanto fácil, enlentecimiento psicomotor, fatiga y disminución de la libido, que se asocian con alteraciones en la memoria, distractibilidad, aislamiento social e insomnio ⁽⁸⁶⁻⁹²⁾. Es frecuente la comorbilidad entre el síndrome de Cushing y trastornos de ansiedad generalizada (TAG) o trastorno de pánico (TP), pero los trastornos psicóticos son raros ^(93,94).

Las depresiones asociadas a estados de hipercortisolemia poseen algunas características propias como un afecto deprimido de forma intermitente y mayor irritabilidad a la observada en un paciente con TDM, pero con frecuencia hay sobreposición de los síntomas de la enfermedad de Cushing y del TDM, lo cual dificulta el diagnóstico y el tratamiento

adecuado ⁽⁹⁵⁾. STARKMAN y colaboradores sugieren que existe una relación positiva entre los niveles de ACTH y la severidad de los síntomas depresivos en pacientes con hipercortisolismo primario, independientemente de los niveles de cortisol circulantes.

Dentro del espectro de las patologías bipolares, se han descrito alteraciones metabólicas a nivel del eje HPA que podrían ser responsables del compromiso cognoscitivo observado en pacientes bipolares con episodios depresivos a repetición o con cuadros maníacos pobremente controlados ⁽⁹⁶⁾.

GALLAGHER y colaboradores demostraron que la hipercortisolemia es más frecuente en pacientes esquizofrénicos y en bipolares sintomáticos en horas de la tarde al compararlos con los controles sanos ⁽⁹⁷⁾. Otros autores han descrito antecedentes familiares de trastornos afectivos en el 29-83% de los familiares de pacientes con síndrome de Cushing. El TAG y el TP parecen ser más frecuentes en familiares de pacientes con síndrome de Cushing que en los familiares de pacientes con TDM.

La manipulación terapéutica del eje HPA con las terapias antigluco corticoideas disponibles y de experimentación, han demostrado ser relativamente eficaces en el tratamiento de los trastornos afectivos resistentes.

La depresión asociada al síndrome de Cushing remite con la resección por vía transesfenoidal del adenoma pituitario y adrenalectomía o irradiación en el caso de neoplasias adrenales. En pacientes que no cumplen las condiciones para ser candidatos quirúrgicos, se recomienda la implementación de terapias antigluco corticoideas tales como la administración de ketoconazole o mifepristone asociada a un antidepresivo.

La mirtazapina por sus efectos metabólicos a nivel de la producción del cortisol, debe ser considerada como el fármaco de elección para iniciar el tratamiento antidepresivo cuando persisten los síntomas afectivos después del tratamiento médico o quirúrgico ⁽⁹⁸⁾.

Hipocortisolismo

La insuficiencia adrenocortical primaria ocurre en el 80% de los casos asociado con la enfermedad de Addison, una entidad autoinmune en la cual se produce destrucción de las glándulas suprarrenales, con aumento crónico y permanente en los niveles de ACTH, secundario a la disminu-

ción significativa de los corticoesteroides endógenos circulantes. El hipocortisolismo secundario ocurre como resultado de una disfunción a nivel hipofisario o hipotalámico, que disminuye la producción de ACTH, CRH, y de los niveles de glucocorticoides en plasma. La causa más común del hipocortisolismo secundario es el retiro abrupto de la terapia de suplencia crónica con esteroides.

Los síntomas cardinales del hipocortisolismo son debilidad, fatiga, hiporexia, náuseas, vomito, hipotensión e hipoglucemia. La apatía, el negativismo, la irritabilidad, el retraimiento social, la anhedonia y el empobrecimiento de los contenidos y forma del pensamiento son los síntomas más característicos desde la perspectiva neuropsiquiátrica ⁽⁹⁹⁻¹⁰¹⁾. Los cuadros orgánicos con manifestaciones psicóticas, delirium y coma pueden estar presentes ⁽¹⁰²⁾.

La etiología de los síntomas psiquiátricos aún no ha sido dilucidada pero se supone que es debida a los niveles bajos de esteroides circulantes o al aumento de los niveles de CRH y ACTH circulantes ^(103,104).

El prescribir en estos pacientes psicofármacos como antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos tanto típicos como atípicos con potente bloqueo α -adrenérgico, o agentes benzodiacepínicos por vía parenteral, puede generar cuadros de hipotensión e inestabilidad hemodinámica.

La suplencia esteroidea, generalmente, no es suficiente para revertir completamente los síntomas psiquiátricos desarrollados durante la descompensación metabólica transitoria.

Diabetes Mellitus

Un buen número de estudios ha demostrado la asociación frecuente de trastornos psiquiátricos y diabetes, ya se trate de pacientes con diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID) o de pacientes que no requieren insulina parenteral (DMNID) ⁽¹⁰⁵⁻¹¹²⁾. La prevalencia de los trastornos mentales es mayor en los pacientes diabéticos que tienen un pobre control metabólico y son escasos los estudios que han logrado demostrar una diferencia entre los pacientes diabéticos y los controles en términos de estabilidad metabólica a largo plazo y el control de los trastornos mentales ^(113,114). Varios estudios reportan mayor prevalencia de un TDM como factor de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo II ⁽¹¹⁵⁻¹¹⁷⁾ y la existencia

de asociación clínica significativa entre las experiencias traumáticas infantiles y el desarrollo posterior de diabetes mellitus tipo II en la vida adulta ⁽¹¹⁸⁻¹¹⁹⁾.

La prevalencia de la depresión en pacientes con diabetes mellitus (DM) es de aproximadamente un 8.5-27.3% en estudios controlados ^(120,121). Se calcula que la depresión mayor es tres a cuatro veces más frecuente en personas que sufren de DM al compararlos con la población general y generalmente precede a la aparición del trastorno metabólico en poblaciones de DMNID ⁽¹²²⁾. En mujeres, minorías étnicas, personas con un bajo nivel educativo, condiciones socioeconómicas difíciles, y/o compromiso médico significativo los cuadros depresivos pueden presentarse después de la instauración de la DM ⁽¹²³⁻¹²⁵⁾. La presencia de trastornos depresivos se asocia con un mayor porcentaje de complicaciones en el tratamiento de los pacientes diabéticos tales como control inadecuado de las cifras de hemoglobina glicosilada (Hbg), pobre adherencia a los tratamientos nutricionales y farmacológicos, disminución en la calidad de vida, y aumentos en los costos de atención en salud ⁽¹²⁶⁾. Estas variables influyen también en la respuesta a los tratamientos psicofarmacológicos y psicosociales instaurados a largo plazo para el control de los síntomas depresivos.

No es claro todavía si la depresión asociada a la DM está relacionada con los estados de hiperglicemia o si es el resultado del impacto psicológico generado en el individuo al verse enfrentado al manejo de una enfermedad crónica o si se trata de una expresión clínica secundaria al progreso de las lesiones cerebrovasculares de pequeño vaso descritas en pacientes diabéticos.

La obesidad, los pobres hábitos de ejercicio físico y algunos medicamentos prescritos para el trastorno metabólico, pueden confundir al clínico al momento de diagnosticar un cuadro depresivo en un paciente diabético ⁽¹²⁷⁾.

Los trastornos de ansiedad, especialmente las fobias, son frecuentes en pacientes diabéticos ⁽¹⁰⁹⁾. KONEN y colaboradores sugieren que aproximadamente un tercio de los pacientes diabéticos presentan respuestas de ansiedad asociadas a la hiperglicemia ⁽¹²⁸⁾. Se considera que los cuadros ansiosos se desarrollan después de la instauración de la DM como conse-

cuencia del daño estructural neuronal que ocasiona repercusiones funcionales secundarias a la desregulación crónica de los niveles de glucosa, del condicionamiento clásico entre los síntomas agudos de hipoglicemia y las fuentes de estímulo ambiental, de las respuestas psicológicas al sufrimiento que origina saberse un enfermo con diabetes, o la combinación de factores médicos, fisiológicos y psicológicos frecuentes en estos pacientes ^(109,129,130).

La utilización de antidepresivos para el tratamiento de los trastornos depresivos y ansiosos en pacientes con diabetes puede producir, de forma directa o indirecta, efectos a nivel fisiológico que pueden alterar la respuesta al tratamiento médico ⁽¹³¹⁻¹³³⁾.

Los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la mono-aminoxidasa (IMAO) potencian el efecto hipoglicemiante de las sulfonilureas, en tanto que la fluoxetina parece producir una sensibilidad aumentada a la insulina especialmente en diabéticos obesos. Por su parte, la mirtazapina y los tricíclicos producen aumento de peso secundario al bloqueo de los receptores H1 en el SNC, aumento que origina incremento en los niveles de Hgb A1c.

Se considera que los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) son los fármacos de primera elección en esta población de pacientes. Con su utilización a largo plazo se ha observado disminución de los requerimientos de insulina, aumento en la adherencia a las recomendaciones nutricionales, pérdida de peso, y menores niveles de Hgb A1c ⁽¹³⁴⁻¹³⁶⁾.

KATON y colaboradores demostraron en 329 pacientes que recibir tratamiento especializado para la depresión asociada a DM permite mantener dosis óptimas de los tratamientos antidepresivos, menor severidad en los síntomas depresivos, mejorías clínicas sostenidas, y mayor satisfacción por parte de los pacientes en los tratamientos recibidos por los servicios de salud ⁽¹³⁷⁾. Desafortunadamente, la mejoría significativa en la patología afectiva no se tradujo en este ensayo clínico en un óptimo control metabólico, dado que no se observó estabilización de las cifras de Hgb A1c.

LUSTRAN y colaboradores⁽¹³⁸⁾ al estudiar los factores que influyen en el control metabólico en 93 pacientes diabéticos tipo II durante las fases de tratamiento agudo y de mantenimiento para depresión formulados con bupropion de liberación prolongada, durante 24 semanas, observaron que en el 68% de los pacientes tratados remitieron los síntomas depresivos, que los pacientes que mejoraron en las fases agudas de tratamiento antidepresivo presentaban reducciones significativas en el índice de masa corporal (IMC), la Hgb A1c, y el porcentaje de grasa corporal. La mejoría sostenida en los síntomas depresivos se tradujo en menores niveles de HgbA1c durante las fases de mantenimiento.

El tratamiento antidepresivo en pacientes diabéticos también parece producir un efecto positivo sobre las medidas de auto-cuidado de los pacientes.

Recientemente, este grupo de investigadores estudió las bondades profilácticas de algunos antidepresivos para prevenir la instauración de nuevos episodios depresivos en pacientes diabéticos^(139,140).

En un estudio con 152 pacientes diabéticos, doble ciego, aleatorio, controlado con placebo, se administró sertralina durante 16 semanas, medicación que se mantuvo en los respondedores durante 52 semanas consecutivas bajo condiciones experimentales⁽¹³⁹⁾. Los pacientes que recibieron sertralina presentaron una menor probabilidad de presentar recurrencias depresivas. En aquellos que recurrieron, los pacientes que tomaron sertralina presentaron un mayor número de días libres de depresión después de haberse recuperado del episodio índice. Los beneficios metabólicos obtenidos por aquellos que respondieron en las fases iniciales a sertralina persistieron durante la fase de mantenimiento independiente de recibir o no el tratamiento antidepresivo profiláctico.

WILLIAMS realizó un análisis secundario de la muestra, demostrando que los beneficios profilácticos de la sertralina en diabetes está limitado solamente a la población menor de 55 años en las cuales existe menor incidencia de DM, dado que la respuesta alta al placebo hace perder significancia estadística para la población geriátrica, franja poblacional en la cual tiende a ser más prevalente este trastorno metabólico⁽¹⁴⁰⁻¹⁴²⁾.

TRASTORNOS DEL CRECIMIENTO Y MANIFESTACIONES PSIQUIÁTRICAS

La hormona del crecimiento (GH) producida por la glándula pituitaria es responsable de la estatura y del desarrollo físico corporal de todos los individuos. Un déficit en su producción en la infancia produce enanismo y una producción excesiva da origen a cuadros de gigantismo, en tanto que una regulación a la alta en etapas más tardías origina cuadros de acromegalia. Las deficiencias de la GH después de la adolescencia y adultez temprana no parecen generar mayores alteraciones en el desarrollo físico.

Los efectos psicológicos de la deficiencia de GH no son concluyentes pero en algunos estudios en niños y niñas con baja estatura se ha observado disminución de la autoestima, distorsiones de la imagen corporal, dificultades en la adaptación a nivel psicosocial, alteraciones comportamentales y disminución de la calidad de vida ⁽¹⁴³⁻¹⁵¹⁾.

La utilización de suplencia de GH en adultos no parece generar beneficios que compensen los elevados costos del tratamiento. Sin embargo, existe evidencia de que la deficiencia de GH en la adultez está asociada con el desarrollo de síntomas afectivos y la instauración de trastornos psiquiátricos comórbidos.

En un estudio de LYNCH y colaboradores se pudo observar que los trastornos psiquiátricos son más frecuentes en pacientes con déficit de GH (46%) que en pacientes con diabetes mellitus (24%), entidad en la cual, como se comentó anteriormente, es frecuente observar comorbilidad con trastornos mentales ⁽¹⁵²⁾. Depresión mayor (32% vs.20%) y distimia (10% vs.7%) fueron los trastornos más frecuentemente diagnosticados por los autores y no se encontraron relaciones significativas entre la severidad del trastorno mental y el curso del trastorno endocrino.

Otros investigadores han explorado las funciones del eje hipotálamo-hipófisis-somatotrópico (HPS) en pacientes con trastorno de pánico y han observado una respuesta embotada de secreción de la hormona cuando se han administrado clonidina, cafeína, yohimbina, y hormona liberadora de la somatostatina (GHRH), respuesta que es similar a la observada en niños con baja estatura ^(153,154). Este hecho parece explicar la relación existente entre trastornos de ansiedad en la infancia y la baja estatura demostrando que las alteraciones en el funcionamiento de la

GH en pacientes pediátricos ansiosos, puede tener un impacto relevante en las tasas de crecimiento a largo plazo ⁽¹⁵⁵⁻¹⁵⁶⁾. PINE y colaboradores al analizar los resultados de un estudio prospectivo en una cohorte de mujeres sugieren que la presencia de trastornos de ansiedad en la infancia predice una baja estatura en la adultez ⁽¹⁵⁷⁾.

En los pacientes con gigantismo se han observado dificultades psicosociales y compromiso a nivel psicológico relacionadas con los problemas físicos originados por una estatura exagerada. Se han descrito casos de psicosis en pacientes con gigantismo cerebral o *Síndrome de Sotos* en la infancia, cuadros que se acompañan de agresividad, inhibición social, bajo coeficiente intelectual, déficit de atención y trastornos del aprendizaje ^(158,159).

También se han descrito cambios en la personalidad y labilidad afectiva en los pacientes acromegálicos ⁽¹⁶⁰⁾ con cifras variables de prevalencia de trastornos depresivos ⁽¹⁶¹⁻¹⁶³⁾.

Recientemente se han publicado dos estudios que evaluaron los aspectos psicosociales en pacientes con acromegalia. En el primero de ellos se observó que en la evaluación con el *General Health Questionnaire* de 12 ítems (GHQ-12) el 33,3% de pacientes acromegálicos presentaron algún tipo de morbilidad psiquiátrica, mayor disfunción global y un empeoramiento en su calidad de vida debido a la presencia de trastornos mentales comórbidos y necesitaron utilizar más herramientas psicológicas en la adaptación a la enfermedad, que el grupo control ⁽¹⁶⁴⁾. En otra investigación de corte transversal se compararon 70 pacientes acromegálicos con adenoma pituitario, 58 pacientes con adenomas no funcionantes y 140 controles sanos, en quienes se midieron los perfiles de personalidad ⁽¹⁶⁵⁾. Los pacientes acromegálicos mostraron ser más evitativos, más conformistas ante la incapacidad generada por la enfermedad y exhibieron un mayor porcentaje de ansiedad anticipatoria, pesimismo, preocupaciones, fatiga, astenia, bajos niveles en la escala de búsqueda de sensaciones, menor grado de impulsividad y mayores niveles de neuroticismo al compararlos con los pacientes con adenomas no funcionantes.

Hiperprolactinemia

El prolactinoma hipofisiario es la causa más frecuente de este trastorno endocrino que tiene importantes implicaciones neuropsiquiátricas ⁽¹⁶⁶⁾. Sus principales manifestaciones físicas son la ginecomastia en hombres y la galactorrea y la amenorrea en las mujeres, pero pueden presentarse otros síntomas como cefaleas y alteraciones en el campo visual en los casos de hiperprolactinomas de gran tamaño.

Las tasas de trastornos afectivos en pacientes con prolactinoma hipofisiario son mayores que las observadas en mujeres con hiperprolactinemia fisiológica en el puerperio y similar a la descrita en mujeres con trastornos psiquiátricos estables manejados ambulatoriamente ⁽¹⁶⁷⁾. Las mujeres con amenorrea asociada a hiperprolactinemia primaria exhiben mayores niveles de hostilidad, ansiedad y depresión al compararlas con mujeres con amenorrea secundaria a otras causas médicas ⁽¹⁶⁸⁾. La bromocriptina que es utilizada para contrarrestar la hiperprolactinemia disminuye los niveles de depresión, hostilidad y ansiedad ⁽¹⁶⁹⁾.

KELLNER y colaboradores recomiendan que en los pacientes que consultan por cuadros afectivos en los cuales predominen los elementos hostiles y ansiosos sobre los depresivos se debe indagar por signos y síntomas de hiperprolactinemia tales como trastornos menstruales, infertilidad, galactorrea e hirsutismo en mujeres, o disminución de la libido, impotencia, disfunción eréctil y ginecomastia en los hombres ^(170,171).

La hiperprolactinemia en hombres se correlaciona con altos niveles de ansiedad y comportamientos parafilicos como la pedofilia ^(172,173). Las cifras elevadas de prolactina producen ansiedad y hostilidad cuando se asocian con bajos niveles de progesterona pero aumenta la sintomatología depresiva en las pacientes con bajos niveles de estrógenos ⁽¹⁷⁴⁾.

Algunos reportes de casos correlacionan los trastornos asociados con el estrés con niveles altos de prolactina circulante ⁽¹⁷⁵⁾, como se aprecia en individuos que han sido víctimas en la infancia de negligencia parental, abuso o maltrato ^(176,177). Algunas mujeres amenorreicas con hiperprolactinemia refieren haber presentado enuresis en la infancia en mayor porcentaje que aquellas mujeres amenorreicas con niveles normales de prolactina ⁽¹⁷⁸⁾.

Las medicaciones antipsicóticas y el abuso de sustancias psicoactivas pueden producir hiperprolactinemias secundarias, al bloquear los receptores dopaminérgicos en la región tuberoinfundibular del hipotálamo y disminuir la inhibición que la dopamina ejerce sobre la secreción de prolactina ⁽¹⁷⁹⁾. La hiperprolactinemia es frecuente en abusadores de sustancias psicoactivas ⁽¹⁸⁰⁾ y parece reflejar un consumo crónico, convirtiéndose en un factor de riesgo para los egresos tempranos de los programas de rehabilitación. También se ha encontrado en pacientes alcohólicos. TEOH y colaboradores observaron tasas de un 60% de hiperprolactinemia y macrocitosis en una muestra de 18 mujeres alcohólicas que fueron hospitalizadas para un tratamiento de desintoxicación, cifras que fueron mayores en las mujeres post-menopáusicas ⁽¹⁸¹⁾.

Algunos autores consideran la hiperprolactinemia como un marcador biológico de estado en mujeres con dependencia de alcohol o sustancias psicoactivas ⁽¹⁸¹⁾.

La bromocriptina no ha mostrado ser útil para lograr abstinencia en los abusadores de cocaína a pesar de reducir las cifras de hiperprolactinemia ^(182,183).

La hiperprolactinemia ha sido descrita en pacientes que reciben tratamiento agonista con metadona para la dependencia crónica a los opiáceos (184), alteración que revierte al administrar agentes agonistas dopaminérgicos, como la bromocriptina, que modulan la secreción de la hormona a nivel de la región tuberoinfundibular hipotalámica ^(185,186). Por otro lado, los opiáceos suprimen la actividad de la vía tuberoinfundibular de dopamina ^(187,188).

Hipogonadismo

El hipogonadismo es primario cuando es debido a un deficiente desarrollo de las gónadas durante el crecimiento y se acompaña de una pobre diferenciación de los caracteres sexuales secundarios. Se considera secundario cuando se presenta como consecuencia de una alteración funcional del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal después de la pubertad.

La causa más frecuente de hipogonadismo primario en el Síndrome de KLINEFELTER una anormalidad cromosómica (47 XXY), que se asocia con múltiples manifestaciones psiquiátricas que van desde las alteraciones

en el comportamiento y estructura de las personalidad, hasta trastornos en la regulación afectiva o psicosis ⁽¹⁸⁹⁻¹⁹¹⁾. La variante femenina del trastorno sería el Síndrome de TURNER (45X) que se caracteriza por infantilismo sexual y baja estatura que impiden una adecuada adaptación social y maduración de la personalidad ^(192,193).

Los expertos insisten en la necesidad de reconocer en forma temprana el trastorno endocrino para iniciar el tratamiento con reemplazo hormonal y las estrategias de psicoeducación para los pacientes y sus familiares ^(194,195).

Se ha observado hipogonadismo hipogonadotrópico en pacientes con tumores de hipófisis y después de tratamientos con radioterapia en pacientes oncológicos por compromiso de la función hipofisiaria.

Las alteraciones en la producción de la hormona liberadora de gonadotropinas por el hipotálamo, produce hipogonadismo secundario, que hace parte del llamado Síndrome de HALLMAN ⁽¹⁹⁶⁾. Por último, los hipogonadismos inducidos por medicamentos, tóxicos o castraciones químicas, deben ser considerados como formas atípicas de este trastorno endocrino, en los cuales deben tenerse en cuenta las posibles manifestaciones psiquiátricas asociadas.

Las terapias de reemplazo hormonal con testosterona han sido evaluadas en varios estudios clínicos como estrategia de potenciación terapéutica para pacientes deprimidos con hipogonadismo refractario al empleo de antidepressivos ISRS ⁽¹⁹⁷⁻²⁰¹⁾. SEIDMAN y RABKIN obtuvieron buenos resultados en una muestra de cinco pacientes deprimidos con bajos niveles de testosterona que no habían respondido a los ISRS, en quienes se reactivaron los síntomas depresivos al suspender la administración de testosterona ⁽¹⁹⁷⁾. Mejores resultados fueron obtenidos por RABKIN y colaboradores en una muestra de 122 pacientes con HIV y depresión a quienes se administró testosterona durante cuatro semanas y con una fase doble ciego de seis semanas de discontinuación logrando que el 78% de los pacientes que recibieron testosterona se mantuvieran libres de recaída mientras solo un 13% del grupo placebo mantuvo la respuesta antidepressiva sostenida ⁽¹⁹⁸⁾.

El mismo grupo de investigadores publica un segundo estudio con 74 pacientes con HIV y síntomas de hipogonadismo en los cuales se observó mejoría significativa tanto de los síntomas esenciales del hipogonadismo

como de los síntomas depresivos ⁽¹⁹⁹⁾. SEIDMAN y colaboradores, en un estudio aleatorio, no obtuvieron mejoría de los síntomas depresivos al administrar testosterona a un grupo de 32 pacientes con depresión e hipogonadonismo secundario, a pesar de haber obtenido la normalización de los niveles hormonales ⁽²⁰⁰⁾. En un segundo estudio intentaron medir el cambio en la función sexual (niveles de libido, disfunción eréctil) en pacientes deprimidos con niveles de testosterona iguales o menores de 350 ng/dl utilizando la misma estrategia terapéutica, obteniendo resultados similares ⁽²⁰¹⁾.

CONCLUSIONES

La psiconeuroendocrinología ha sido considerada desde el siglo pasado como una herramienta invaluable para comprender los procesos fisiopatológicos que ocurren en el sistema nervioso a nivel central y periférico. El problema actual consiste en la incapacidad para implementar desde la perspectiva clínica, los resultados obtenidos en estudios biológicos previos, debido en gran parte a la falta de especificidad de los resultados y de las anormalidades reportados en la literatura.

Por esta razón, se hace imperioso el desarrollo de nuevas metodologías en los estudios psiconeuroendocrinológicos, que permitan medir con exactitud los cambios hormonales y sus repercusiones como fenómenos integradores de las demás funciones del SNC. Asimismo, es necesario dejar a un lado, la visión reduccionista que concibe a la PNE como un elemento aislado, una ciencia básica, o simplemente una ventana al funcionamiento del cerebro.

Es preciso estudiar y comprender con mayor profundidad y detenimiento, los complejos procesos de estimulación e inhibición neuroendocrina que desencadenan alteraciones en las funciones fisiológicas de la neurotransmisión, la producción de neuropéptidos, esteroides endógenos, y componentes inmunes que influyen sobre la clínica, curso, respuesta a tratamientos o el pronóstico de los trastornos mentales asociados a las alteraciones endocrinas.

La aparición de estos trastornos en pacientes hospitalizados en un hospital general plantea un reto al psiquiatra de enlace dada la presencia de síntomas inespecíficos y de aparición insidiosa como la irritabilidad,

el insomnio y la disforia o la eclosión aguda de síndromes psiquiátricos de difícil manejo como la psicosis orgánica, los trastornos afectivos resistentes y el delirium.

Las endocrinopatías deben ser consideradas por los especialistas en psiquiatría como diagnósticos diferenciales de las manifestaciones psicopatológicas en un buen número de pacientes. Un adecuado y minucioso examen físico y la solicitud de las pruebas paraclínicas pertinentes permite confirmar los diagnósticos e iniciar en forma temprana un tratamiento oportuno y adecuado que impida la aparición de futuras comorbilidades psiquiátricas.

Aun cuando la mayoría de pacientes endocrinológicos con la suplenencia hormonal mejoran significativamente de los trastornos mentales asociados, en algunos casos la sintomatología psicótica o afectiva severa, resistente, o incapacitante requiere de la intervención interdisciplinaria por parte del servicio de psiquiatría de enlace, con el fin de brindar seguridad y estabilidad al trabajo clínico con el paciente.

En los casos de endocrinopatías de inicio a temprana edad (primarios), es fundamental desde un principio brindar al paciente pediátrico y a su familia todas las herramientas clínicas y psicosociales ofreciendo la posibilidad de un proceso adaptativo y de psicoeducación acerca de la enfermedad, que le permita al paciente pediátrico un adecuado desarrollo en la sociedad con la menor incapacidad posible en el largo plazo.

REFERENCIAS SELECCIONADAS

1. Brambilla F. Psychoneuroendocrinology: A Science of the Past or a New Pathway for the Future? *Eur J Pharmacology*. 2000; 405: 341-349.
2. Brown GM, Koslow SH, Reichlin S. *Neuroendocrinology and Psychiatric Disorder*. 1984. Raven Press. New York. USA.
3. Fava GA, Somino N., Morpky MA. Major Depression Associated with Endocrine Disease. *Psychiatr Dev*. 1987; 4: 321-328.
4. Sachar. *Hormones Behavior and Psychopathology*. 1976. Raven Press. New York USA.
5. Shan NS, Donald AG. *Psychoneuroendocrine Dysfunction*. 1984. Plenum. New York. USA
6. Schatzberg AF, Nemeroff CB. *The Hypoalamic-Pituitary-Adrenal Axis; Physiology, Pathophysiology, and Psychiatric Implications*. 1988. Raven Press. New York. USA.

7. Halbreich U. *Hormones and Depression*. 1987. Raven Press. New York. USA.
8. Musselman DL, Nemeroff CB. Depression and Endocrine Disorders: Focus on the Thyroid and Adrenal Systems. *Br J Psychiatry*. 1996; 68: 123-128.
9. De Souza E, Nemeroff CB. *Corticotropin Release Factor: Basic and Clinical Studies of a Neuropeptide*. 1990. CRC Press. Boca Raton, USA.
10. Holsboer F. Psychiatric Implications of altered limbic-hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Activity. *Eur Arch Psychiatr Neurol Sci*. 1989; 238: 302-322.
11. Muller EE, Nistic G, Scapagnini U. *Neurotransmitters and Anterior Pituitary Function*. 1997. Academic Press. New York. USA.
12. Checkley S, Arendt J. *Pharmacoendocrine Studies of GH, PRL, and Melatonin in Patients with Affective Disorders*. In: Koslow GM., Reichlin SH (Eds.). *Neuroendocrinology and Psychiatric Disorders*. 1984. Raven Press. New York. USA. Pgs. 165-190.
13. Pandey GN., Ali SI, Casper R, Davis JM. *Neuroendocrine Studies in Schizophrenia*. In: Shah NS., Donald GD (Eds.) *Psychoneuroendocrine Dysfunction*. 1984. Plenum. New York. USA. Pgs. 503-548.
14. Loosen PT. *Thyroid Hormones and Affective State*. In: Halbreich U. (ed.) *Hormones and Depression*. 1987. Raven Press. New York. USA. Pgs. 357-383.
15. Nash JF, Meltzer HY. *Neuroendocrine Studies in Psychiatric Disorders*. In: Lynn Brown S., Van Praag HM (Eds.). *The Role of Serotonin in Psychiatric Disorders*. 1991. Brunner/Mazel. New York. USA. Pgs. 57-90.
16. Bambrilla F. *Neurohormonal Alterations in Eating Disorders and Obsessive-Compulsive Disorders: A Common Biological Basis?* In: Bellodi L., Bambrilla F. *Eating Disorders and Obsessive-Compulsive Disorders: An Etiopathogenic Link?*. 1999. Centro Scientifico Ed. Torino. Italia. Pgs. 77-98.
17. Wehr TA., Goodwin FK. *Biological Rhythms I Manic-Depressive Illness*. In: Wehr TA., Goodwin FK (Eds.). *Circadian Rhythms in Psychiatry*. 1983. Boxwood Press. Pacific Grove, California. USA. Pgs. 129-184.
18. Monteleone P, Catapano F., Tortorella A., Maj M. *Hormonal Circadian Rhythms in Patients with Eating Disorders and in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder*. In: Bellodi L., Bambrilla F. *Eating Disorders and Obsessive-Compulsive Disorders: An Etiopathogenic Link?*. 1999. Centro Scientifico Ed. Torino, Italia. Pgs. 99-110.
19. Siever LJ. *Role of Noradrenergic Mechanisms in the Etiology of Affective Disorders*. In: Meltzer HY (ed.) *Psychopharmacology: The Third Generation in Progress*. 1987. Raven Press. New York. Pgs. 493-504.
20. Janowsky DS, Risch SC. *The Role of Acetylcholine Mechanisms in Affective Disorders*. In: Meltzer HY (ed.) *Psychopharmacology: The Third Generation in Progress*. 1987. Raven Press. New York. Pgs. 527-534.

21. Meltzer HY, Lowy MT. *The Serotonin Hypothesis of Depression*. In: Meltzer HY (ed.). *Psychopharmacology: The Third Generation in Progress*. 1987. Raven Press. New York. Pgs. 4513-526.
22. Hommer DW, Skolnick P, Paul SM. *The Benzodiazepine/Gaba Receptor Complex and Anxiety*. In: Meltzer HY (ed.). *Psychopharmacology: The Third Generation in Progress*. 1987. Raven Press. New York. Pgs. 977-984.
23. Losonczy MF, Davidson M, Davis KL. *The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia*. In: Meltzer HY (ed.). *Psychopharmacology: The Third Generation in Progress*. 1987. Raven Press. New York. Pgs. 715-726.
24. Jimerson DC. *Role of Dopamine Mechanisms in Affective Disorders*. In: Meltzer HY (ed.). *Psychopharmacology: The Third Generation in Progress*. 1987. Raven Press. New York. Pgs. 505-512.
25. Gerra G, Avanzini P, Zaimovic A., et al. Neurotransmitter and Endocrine Modulation of Aggressive Behavior and its Components in Normal Humans. *Brain Res*. 1996; 81: 19-24.
26. Finkelstein JW, Susman EJ, ChinChilli WM, et al. Estrogens and Testosterone Increases Self-Reported Aggressive Behaviors in Hypogonadal Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 2433-2438.
27. Van Praag HM. Serotonin Related Anxiety/Aggression Driven, Stressor Precipitated Depression. A Psychobiology Hypothesis. *Eur Psychiatry*. 1996; 11: 57-67.
28. Gull W. On a Cretinoid State Supervening in Adult Life. *Transactions of the Clinical Society of London*. 1873; 7: 180-185.
29. Ord WM. On Mixedema, A Term Proposed to be Applied to an Essential Condition in the "Cretinoid" Affection Occasionally Observed in Middle-Aged Women. *Medico-Chirurgical Transactions*. 1878; 61: 57-58.
30. Asher R. Mixedematous Madness. *BMJ*. 1949; 2: 555-562.
31. Akelaitis AJE. Psychiatric Aspects of Myxedema. *J Nerv Ment Disord*. 1936; 83: 2-36.
32. Reed K., Bland RC. Masked "Myxedema Madness". *Act Psychiatr Scand*. 1997; 56: 421-426.
33. Haggerty JJ Jr, Stern RA, Manson GA, et al. Subclinical Hypothyroidism: A Modifiable Risk Factor for Depression? *Am J Psychiatry*. 1992; 150: 508-510.
34. Hall RCW. Psychiatric Effects of Thyroid Hormone Disturbances. *Psychosomatics*. 1983; 24: 7-18.
35. Leigh H, Kramer SI. The Psychiatric Manifestations of Endocrine Disorders. *Adv Intern Med*. 1984; 29: 413-445.
36. Nicholson G, Liebling LI, Hall RA. Thyroid Functions in Female Psychiatric Patients. *Br J Psychiatry*. 1976; 129: 236-238.
37. Cowdry R, Wher T, Zis A, et al. Thyroid Abnormalities Associated With Rapid Cycling Bipolar Illness. *Arch Gen Psychiatry*. 1983; 46: 414-420.

38. Cho JT, Bone S, Dunner D, et al. The Effect of Lithium on Thyroid Function in Patients with Primary Affective Disorder. *Am J Psychiatry*. 1979; 136: 115-116.
39. Bauer MS, Whybrow PC, Winokur A. Rapid cycling bipolar affective disorder. I. Association with grade I hypothyroidism. *Arch Gen Psychiatry*. 1990 May; 47(5): 427-32.
40. Josephson AM, Mackenzie TB. Thyroid-Induced Manía in Hypothyroid Patients. *Br J Psychiatry*. 1980; 137: 222-228.
41. Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, Weizman A, Leibovici L. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jul; 91(7): 2592-9. Epub 2006 May 2.
42. Sawka AM, Gerstein HC, Marriott MJ, MacQueen GM, Joffe RT. Does a combination regimen of thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine improve depressive symptoms better than T4 alone in patients with hypothyroidism? Results of a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Oct; 88(10): 4551-5.
43. Joffe RT, Sawka AM, Marriott MJ, MacQueen GM, Gernstein HC. Does substitution of T4 with T3 plus T4 for T4 replacement improve depressive symptoms in patients with hypothyroidism? *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Dec; 1032: 287-8.
44. Siegmund W, Spieker K, Weike AI, Giessmann T, Modess C, Kirsch G, Sanger E, Engel G, Hamm AO, Nauck M, Meng W. Replacement therapy with levothyroxine plus triiodothyronine (bioavailable molar ratio 14: 1) is not superior to thyroxine alone to improve well-being and cognitive performance in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Jun; 60(6): 750-7.
45. Cari S. The Lesson from a Yellow Psychotic Patient. *Hosp Med*. 2002; 63: 370-371.
46. Taskapan C, Sahin I, Taskapan H, Kaya B, Kosar F. Possible malignant neuroleptic syndrome that associated with hypothyroidism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005 Jun; 29(5): 745-8.
47. Greenspan FS. *The Thyroid Gland*. In: Greenspan FS., Strewer GJ (eds). Basic and Clinical Endocrinology. 1997. 5th Edition. Apple & Lange. Stamford, CT. Pgs. 192-262.
48. Caudill TG, Lardinois CK. Severe Thyrotoxicosis Presenting as an Acute Psychosis. *West J Med*. 1991; 155: 292-293.
49. Greer S, Parsona V. Schizophrenia-Like Psychosis in Thyroid Crisis. *Br J Psychiatry*. 1968; 114:1357-1362.
50. Bunevicius R, Prange AJ Jr. Psychiatric manifestations of Graves' hyperthyroidism: pathophysiology and treatment options. *CNS Drugs*. 2006; 20(11): 897-909.
51. Lahey FH. Apathetic Hyperthyroidism. *Ann Surg*. 1931; 93: 1026-1036.
52. Lahey FH. Non-Activated (Apathetic) Type of Hyperthyroidism. *N Eng J Med*. 204: 747-748.
53. Brenner I: Apathetic Hyperthyroidism. *J Clin Psychiatry*. 1978; 39: 479-480.

54. Taylor JW. Depression in Thyrocoxiosis. *Am J Psychiatry*. 1975; 132: 552-553.
55. Stern RA, Prange AJ. *Neuropsychiatric Aspects of Endocrine Disorders*. In Kaplan HI., Sadock BJ (eds). *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 2000 Octava Edición. Baltimore. Williams & Wilkins. Pgs. 241-251.
56. Whybrow PC, Prange AJ. A Hypothesis of Thyroid Cathecolamine Receptor Interaction and Its Relevance to Affective Illness. *Arch Gen Psychiatry*. 1981; 38: 106-113.
57. Kathol RG, Delabunt JW. The Relationship of Anxiety and Depression to symptom of Hyperthyroidism Using Operational Criteria. *Gen Hosp Psychiatry*. 1986; 8: 23-28.
58. Weiner M. Haloperidol, Hyperthyroidism, and Sudden Death. *Am J Psychiatry*. 1979; 136:717-718.
59. Yosselson S., Kaplan A. Neurotoxic Reaction to Haloperidol in a Thyrotoxic Patient. (Letter) *N Eng J Med*. 1975; 293: 201.
60. Chu H, Lin JC, Hsu YD. Potentiation of haloperidol neurotoxicity in acute hyperthyroidism: report of a case. *Acta Neurol Taiwan*. 2004; 13: 126-130.
61. Greenspan A, Gharabawi G, Kwentus J. Thyroid dysfunction during treatment with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2005. Oct;66(10):1334-5.
62. Boyd JD, Milgram JE, Steams G. Clinical Hyperparathyroidism. *JAMA*. 1929; 93: 684-688
63. Oliver WA. Acute Hyperparathyroidism. *Lancet*. 1939; 2: 240-244.
64. Alarcon RD, Franceschini JA. Hyperparathyroidism and Paranoid Psychosis: case Report and Review of the Literature. *Br J Psychiatry*. 1984; 145: 477-486.
65. Flanagan TA, Goodwin DW, Anderson P. Psychiatric Illness in a Large Family with Familial Hyperparathyroidism. *Br J Psychiatry*. 1970; 117: 693-698.
66. Hall RCW, Stickney S, Beresford TP. Endocrine Disease and Behavior. *Integrative Psychiatry*. 1986; 4: 122-135.
67. Hasket RF, Rose RM. Neuroendocrine Disorders and Psychopathology. *Psychiatry Clin North Am*. 1981; 4: 239-252.
68. Hecht A, Gershberg H, St. Pail H. Primary Hyperparathyroidism: Laboratory and Clinical Data in 73 Cases. *JAMA*. 1975; 233: 519-526.
69. Kaparti G, Frame B. Neuropsychiatry Disorders in Hyperparathyroidism: Clinical Analysis with a Review of the Literature. *Arch Neurol*. 1964; 10: 387-397.
70. Levin P, Kunin AS, Peardon-Donaghy RM, et al. Intracranial Calcifications and Hypoparathyroidism. *Neurology*. 1961; 2: 1076-1080.
71. Mikkelsen EJ, Reider AA. Post-Parathyroidectomy Psychosis: Clinical Research and Implications. *J Clin Psychiatry*. 1979; 40: 352-357
72. Noble IM. Prescribing in Pregnancy. *Practitioner*. 1974; 212: 657-664.
73. Reilly EL, Wilson WP. Mental Symptoms in Hyperparatiroidism: A Report of Three Cases. *Dis Nerv System*. 1965; 26:361-363.

74. Rosenblatt S, Faillace LA. Psychiatric Manifestations of Hyperparatiroidism. *Tex Med.* 1977;73:59-60.
75. Duggal HS, Singh I. Lithium-induced hypercalcemia and hyperparathyroidism presenting with delirium. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008 Apr 1; 32(3): 903-4. Epub 2007 Dec 23.
76. Strewler GJ. *Mineral Metabolism and Metabolic Bone Disease.* In Greenspan FS, Strewler GJ. (eds) Basic and Clinical Endocrinology. 1997. Fifth Edition. Apple & Lange. Stamford, CT. Pgs. 263-316.
77. Aberg JA, Gorbien MJ. Idiopathic Hypoparathyroidism in a Blind, Deaf, Elderly Woman with Dementia. *Cleve Clin J Med.* 1996; 63: 156-160.
78. Levine Y, Gaoni B. The Hypoparathyroid Syndrome: Psychiatric Observations and Case Description. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 1990; 27: 242-246.
79. Yasui M, Kohmoto K. A Case of Idiopathic Hypoparathyroidism with Slurred Speech and Mild Dementia. *Noto Shinkei.* 1995; 47: 1099-1102.
80. Denko ID, Kaebling R. The Psychiatric Aspects of Hypoparathyroidism. Review of the Literature and Case Report. *Acta Psychiatr Scand.* 1962; 164(suppl): 5-38.
81. Fourman P, Rawnsley K, Davis RH, Jones KH, Morgan DB. Effect of calcium on mental symptoms in partial parathyroid insufficiency. *Lancet.* 1967 Oct 28; 2(7522): 914-5.
82. Gálvez JF. Trastornos por Estrés y sus repercusiones neuropsicoendocrinológicas. *Rev Col Psiquiatría.* 2005; 34 (1): 77-100.
83. Gálvez JF. *Psiconeuroinmunoendocrinología.* In: Gómez-Restrepo CJ, Hernandez G, Rojas A, Santacruz LH, Uribe JM. Psiquiatría Clínica: Diagnóstico y Tratamiento en Niños, Adolescentes y Adultos. 2008. Editorial Médica Panamericana. Bogotá. Capítulo 7. Pgs. 40-48.
84. Aron DC, Tyrell JB., Fitzgerald PA., et al. Cushing's Síndrome: Problems in Diagnosis. *Medicine (Baltimore).* 1981; 60: 25-35.
85. Findling JW, Aron DC, Tyrell JB. *Glucocorticoids and Adrenal Androgens.* In Greenspan FS, Strewler GJ. (eds) Basic and Clinical Endocrinology. 1997. Fifth Edition. Apple & Lange. Stamford, CT. Pgs. 317-358.
86. Cohen SI. Cushing's Syndrome: A Psychiatric Study of 29 Patients. *Br J Psychiatry.* 1980; 136: 120-124.
87. Hasket RF. Diagnostic Categorization of Psychiatric Disturbances in Cushing's Syndrome. *Am J Psychiatry.* 1985; 142:911-915.
88. Jeffcoate WJ, Silverstone JT, Edwards CRW, et al. Psychiatric Manifestations of Cushing's Syndrome: response to Lowering of Plasma Cortisol. *Quarterly J Medicine.* 1979; 48: 465-472.
89. Kelly WF, Kelly MJ, Faragher B. A Prospective Study of Psychiatric and Psychological Aspects of Cushing's Disease. *Clin Endocrinol.* 1996; 45: 715-720.

90. Kelly WK, Checkley SA, Bender SA., et al. Cushing's Syndrome and Depression: A prospective Study of 26 Patients. *Br J Psychiatry*. 1983; 142: 16-19.
91. Spillane JD. Nervous and Mental Disorder's in Cushing's Syndrome. *Brain*. 1951; 74: 72-94.
92. Starkman MN, Scheingart DE, Schork MA. Depressed Mood and Other Psychiatric Manifestations of Cushing's Syndrome. Relationship o Hormone Levels. *Psychosomatic Med*. 1981; 43(1): 3-17.
93. Loosen PT, Chanbliss B, DeBold CR, et al. Psychiatric Phenomenology in Cushing's Disease. *Pharmacopsychiatry*. 1992; 25: 192-198.
94. Kelly WF. Psychiatric Aspects of Cushing's Syndrome. *Quarterly J Medicine*. 1996; 89(7): 543-551.
95. Krystal A, Krishnan KR, Raitiere M, Poland R, Ritchie JC, Dunnick NR, Hanada K, Nemeroff CB. Differential diagnosis and pathophysiology of Cushing's syndrome and primary affective disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1990 Winter; 2(1): 34-43.
96. Daban C, Vieta E, Mackin P, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2005 Jun; 28(2): 469-80.
97. Gallagher P, Watson S, Smith MS, Young AH, Ferrier IN. Plasma cortisol-dehydroepiandrosterone (DHEA) ratios in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res*. 2007 Feb; 90(1-3): 258-65.
98. Laakman G, Schüle C, Bahai T, Waldvogel E., Effects of Mirtazapine on Growth Hormone, Prolactin and Cortisol Secretion in Healthy Male Subjects. *Department of Psychiatry University of Munich*.
99. Brown GM. Psychiatric and Neurologic Aspects of Endocrine Disease. *Hosp Pract*. 1975; 10: 71-79.
100. Engel G, Margolin S. Neuropsychiatric Disturbances in Addison Disease and the Role of Impaired carbohydrate Metabolism in the Production of Abnormal Cerebral Function. *Arch Neurol Psychiatry*. 1975; 45: 881-884.
101. Whitlock FA. *Symptomatic Affective Disorders: A Study of Depression and Mania Associated With Physical Disease and Medication*. 1982. New York. Academic Press.
102. Reus IV. *Disorders of the Adrenal Cortex and the Gonads*. In Nemeroff CB., Loosen PT (eds). *Handbook of Clinical Pschoneuroendocrinology*. 1987. Gildford Press. New York. Pgs. 71-84.
103. Beckwith BE, Sandman CA. Central Nervous System and peripheral Effects of ACTH, MSH, and related Neuropeptides. *Peptides*. 1982; 3: 411-420.

104. Kalin NH, Shelton SE, Kraemer GW, et al. Associated Endocrine, Physiological, and Behavioral Changes in Rhesus Monkeys After Intravenous CRF Administration. *Peptides*. 1983;4:211-215.
105. Blanz BJ, Rensch-Riemann BS, Fritz-Sigmund D, et al. IDDM is a risk factor for Adolescent Psychiatric Disorders. *Diabetes Care*. 1993; 16(12): 1579-1587.
106. Grey M, Cameron ME, Lipman TH, et al. Psychosocial Status of Children with Diabetes in the First Two years After Diagnosis. *Diabetes Care*. 1995; 18(10): 1330-1336.
107. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, et al. Psychiatric Illness in Diabetes Mellitus: Relationship to Symptoms and Glucose Control. *J Nerv Ment Dis*. 1986; 174: 735-742.
108. Mayou R, Peveler R, Davies B, et al. Psychiatric Morbidity in Young Adults with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Psychol Med*. 1991; 21: 639-645.
109. Popkin MK, Callies AI, Lentz RD, et al. Prevalence of Major Depression, Simple Phobia and Other Psychiatric Disorders in Patients With Long-Standing Type I Diabetes Mellitus. *Arch Gen Psychiatry*. 1988; 45: 64-68.
110. Rovet J, Ehrlich R, Hoppe M. Behavior Problems in Children with Diabetes as a Function of Sex and Age of Onset of Disease. *J Child Psych Psychiatry*. 1987; 28: 477-491.
111. Swift CHR, Seidman F, Stein H. Adjustment Problems in Juvenile Diabetes. *Psychosom Med*. 1967; 29: 555-571.
112. Wysocki T, Huxtable K, Linscheid TR, et al. Adjustment to Diabetes Mellitus in Preschoolers and Their Mothers. *Diabetes Care*. 1989; 12: 524-529.
113. Jacobsen AM., Hauser ST., Wertlieb D., et al. Psychological Adjustment of Children with Recently Diagnosed Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1986; 9: 323-329.
114. Otalawara MO. The Psychiatric Complications of Diabetes Mellitus in Children. *Afr J Med Sci*. 1972; 3: 231-240.
115. Eaton WW, Armenian H, Gallo J, Pratt L, Ford DE Depression and risk for onset of type II diabetes. A prospective population-based study. *Diabetes Care*. 1996; 19: 1097-1102.
116. Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H. Depressive symptoms and occurrence of type 2 diabetes among Japanese men. *Diabetes Care*. 1999; 22: 1071-1076.
117. Everson-Rose SA, Meyer PM, Powell LH, Pandey D, Torr ns JI, Kravitz HM, Bromberger JT, Matthews KA. Depressive symptoms, insulin resistance, and risk of diabetes in women at midlife. *Diabetes Care*. 2004; 27: 2856-2862.
118. Goodwin RD, Weisberg SP. Childhood abuse and diabetes in the Community. *Diabetes Care*. 2002; 25: 801-802.
119. Goodwin RD, Stein MB. Association between childhood trauma and physical disorders among adults in the United States. *Psychol Med*. 2004; 34: 509-520.
120. Wells KB, Golding JM, Burnam MA. Affective, Substance Abuse, and Anxiety Disorders in Persons With Arthritis, Diabetes, Heart Disease, High Blood Pressure, or Chronic Lung Conditions. *Gen Hospital Psychiatry*. 1989; 11: 320-327.

121. Weyerer S, Hewer W, Pfeifer-Kurda M, et al. Psychiatric Disorder and Diabetes: Results from a Community Study. *J Psychosom Res.* 1989; 22: 633-640.
122. Brown ES, Varghese FP, McEwen BS. Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? *Biol Psychiatry.* 2004, 55: 1-9.
123. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2001; 24: 1069-1078.
124. Fisher L, Chesla CA, Mullan JT, Skaff MM, Kanter RA. Contributors to depression in Latino and European-American patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001; 24: 1751-1757.
125. Grey M, Whittemore R, Tamborlane W. Depression in type 1 diabetes in children: natural history and correlates. *J Psychosom Res.* 2002; 53: 907-911.
126. Lustman PJ, Clouse RE. Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control. *J Diabetes Complications.* 2005; 19: 113-122
127. Mazze RS, Lucido D, Shamoon H. Psychological and Social Correlates of Glycemic Control. *Diabetes Care.* 1984; 7(4): 360-366.
128. Konen M, Curtis LG, Summerson JH. Symptoms and Complications of Adults Diabetic Patients in Family Practice. *Arch Fam Med.* 1996; 5: 135-145.
129. Auer RN. Progress Review: Hypoglycemic Brain Damage. *Stroke.* 1986; 17: 699-708.
130. Sheehan DV, Sheehan KH. The Clasification of Anxiety and Hysterical States: II, Towards a Heuristic Classification. *J Clin Psychopharmacol.* 1982; 2:386-393.
131. Maheux P, Ducros F, Bourque J, Garon J, Chiasson JL et al. Fluoxetine improves insulin sensitivity in obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus independently of weight loss. *Inte J Obes Related Metb. Disorders.* 1997; 21: 97-102.
132. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, Freedland KE, Eisen SA, Rubin EH, Carney RM, McGill JB. Effects of nortriptyline on depression and glycemic control in diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosomatic Med.* 1997; 59: 241-250.
133. Goodnick PJ, Henry JHM, Buki VMV. Treatment of Depression in Patients With Diabetes Mellitus. *J Clin Psychiatry.* 1995; 56: 128-136.
134. Johnson AM. Paroxetine: A Pharmacological Review. *Int Clin Psychopharmacol.* 1992; 6(4): 15-24.
135. O'Kane M., Wiles PG., Wales JK. Fluoxetine in the Treatment of Obese Type II Diabetic Individuals. *Diabet Med.* 1994; 11: 105-110.
136. Van Loon BJP, Radder JK, Frolich M, et al. Fluoxetine Increases Insulin Action Obese Nondiabetic and the Obese Non-Insulin-Dependent Diabetic Individuals. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1992; 16: 79-85.
137. Katon WJ, Von Korff M, Lin EH, Simon G, Ludman E, Russo J, Ciechanowski P, Walker E, Bush T. The Pathways Study: a randomized trial of collaborative care in patients with diabetes and depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2004 Oct; 61(10): 1042-9.

138. Lustman PJ, Williams MM, Sayuk GS, Nix BD, Clouse RE. Factors influencing glycemic control in type 2 diabetes during acute- and maintenance-phase treatment of major depressive disorder with bupropion. *Diabetes Care*. 2007 Mar;30(3):459-66.
139. Lustman PJ, Clouse RE, Nix BD, Freedland KE, Rubin EH, McGill JB, Williams MM, Gelenberg AJ, Ciechanowski PS, Hirsch IB. Sertraline for prevention of depression recurrence in diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 May; 63(5): 521-9.
140. Williams MM, Clouse RE, Nix BD, Rubin EH, Sayuk GS, McGill JB, Gelenberg AJ, Ciechanowski PS, Hirsch IB, Lustman PJ. Efficacy of sertraline in prevention of depression recurrence in older versus younger adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2007 Apr; 30(4): 801-6.
141. 1999-2002 National Health and Nutrition Examination Survey (NAHNES).
142. Proyecciones al 2005. CDC Atlanta, USA.
143. McGauley GA, Cuneo RC, Salomón F, et al. Psychological Well-Being Before and After Growth Hormone Treatment in Adults with Growth Hormone Deficiency. *Horm Res*. 1990;33(suppl 4): 52-54.
144. Riva G, Molinari E. Body Image and Social Attitude in Growth Hormone Deficient Adults. *Percept Mot Skills*. 1995; 81: 1083-1088.
145. Sartorio A, Molinari E, Riva G, et al. Growth Hormone Treatment in Adults with Childhood Onset Growth Hormone Deficiency: Effects of Social Capabilities. *Horm Res*. 1995; 44: 6-11.
146. Stabler B, Clopper RR, Siegel PT, et al. Academic Achievement and Psychological Adjustment in Short Children. *J Dev Behav Pediatr*. 1994; 15: 1-6.
147. Abbott D, Rotnem D, Genel M, et al. Cognitive and Emotional Functioning in Hypopituitary Short-Statured Children. *Schizophr Bull*. 1982; 8: 310-319.
148. Downie AB, Mulligan J, McCaughey E, et al. Psychological Response to Growth Hormone Treatment in Short Normal Children. *Arch Dis Child*. 1996; 75: 32-35.
149. Drotar D, Owes R, Gotthold J. Personality Adjustment of Children and Adolescents with Hypopituitarism. *Child Psychiatry Hum Dev*. 1980; 1: 59-66.
150. Sandberg DE, Brook AE, Campos SP. Short Stature: A Psychological Burden Requiring Growth Hormone Therapy? *Pediatrics*. 1994; 94: 832-840.
151. Zimet GD, Cutler M, Litvene M, et al. Psychological Adjustment of Children Evaluated for Short Statures. A Preliminary Report. *J Dev Behav Pediatr*. 1995; 16:264-270.
152. Lynch S, Merson S, Beshyah SA, et al. Psychiatric Morbidity in Adults with Hypopituitarism. *J R Soc Med*. 1994; 87: 445-447.
153. Uhde TW, Vittone BJ, Siever LJ, et al. Blunted Growth Hormone Response to Clonidine in Panic Disorder. Clinical and Theoretical Implications. *Biol Psychiatry*. 1986; 25: 565-585.

154. Uhde TW, Roy-Byrne PP, Vittone BJ, et al. *Phenomenology and Neurology of Panic Disorder*. In Tuma AH, Maser JC (eds). *Anxiety and the Anxiety Disorders*. 1985 Lawrence Erlbaum. Hillsdale, NJ. Pgs. 557-576.
155. Uhde TW, Tancer ME, Rubinow DR, et al. Evidence for Hypothalamo-Growth Hormone Dysfunction in Panic Disorder. Profile of Growth Hormone (GH) responses to Clonidine, Yohimbine, Caffeine, Glucose, GRF and TRH in Panic Disorder versus Healthy Volunteers. *Neuropsychopharmacol*. 1992; 6: 101-118.
156. Uhde TW, Tancer ME, Blacj B, et al. Phenomenology and Neurobiology of Social Phobia. Comparison with Panic Disorder. *J Clin Psychiatry*. 1991; 52: 31-40.
157. Pine DS, Cohen P, Brook J, et al. Emotional problems During Youth as Predictors of Stature During Early Adulthood: results from a Prospective Epidemiological Study. *Pediatrics*. 1996; 97(6): 856-863.
158. Compton MT, Celentana M, Price B, Furman AC. A case of Sotos syndrome (cerebral gigantism) and psychosis. *Psychopathology*. 2004 Jul-Aug; 37(4): 190-3. Epub 2004 Jul 2.
159. Mouridsen SE, Hansen MB Neuropsychiatric aspects of Sotos syndrome. A review and two case illustrations. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2002 Feb; 11(1): 43-8.
160. Bleuler M. The Psychopathology of Acromegaly. *J Nerv Ment Dis*. 1951; 113: 497-511.
161. Avery TL. A case of Acromegaly and Gigantism with Depression. *Br J Psychiatry*. 1973; 122: 599-600.
162. Abed RT, Clark J, Elbadawy MHF, et al. Psychiatric Comorbidity in Acromegaly. *Acta Psychiatr Scand*. 1987; 75: 635-639.
163. Margo A. Acromegaly and Depression. *Br J Psychiatry*. 1981; 139:467-468.
164. Mattoo SK, Bhansali AK, Gupta N, Grover S, Malhotra R. Psychosocial morbidity in acromegaly: a study from India. *Endocrine*. 2008 Dec; 34(1-3): 17-22. Epub 2008 Oct 25.
165. Sievers C, Ising M, Pfister H, Dimopoulou C, Schneider H, Roemmler J, Schopohl J, Stalla G. Personality in patients with pituitary adenomas is characterized by increased anxiety related traits: comparison of 70 acromegalic patients to patients with non-functioning pituitary adenomas and age- and gender matched controls. *Eur J Endocrinol*. 2008 Dec 10. [Epub ahead of print]
166. Reus VI. Behavioral Disturbances Associated with Endocrine Disorders. *Annu Rev Med*. 1986;37: 205-214.
167. Fava GA, Fava M, Kellner R, et al. Depression, Hostility and Anxiety in Hyperprolactinemic Ameerorhea. *Psychotherap Psychosom*. 1981; 36: 122-128.
168. Kellner R, Buckman MT, Fava GA, et al. Hyperprolactinemia. Distress and Hostility. *Am J Psychiatry*. 1984; 141: 759-763.
169. Buckman MT, Kellner R. Reduction of Distress in Hyperprolactinemia with Bromocriptine. *Am J Psychiatry*. 1985; 142: 242-244.
170. Kellner R, Buckman MT, Fava M, et al. Prolactin, Aggression, and Hostility. *Psychiatric Developments*. 1984; 2:131-138.

171. Aron DC, Findling JW, Tyrell JB. *Hypothalamus and Pituitary*. In Greenspan FS., Strewler GJ (eds). Basic and Clinical Endocrinology. 1997. Fifth Edition. Appleton & Lange. Stamford CT. Pgs. 95-156.
172. Harrinson P, Strangeway P, McCann J., et al. Paedophilia and Hyperprolactinemia. *Br J Psychiatry*. 1989; 155: 847-848.
173. Fava GA, Fava M, Kellner R, et al. Psychological Correlated of Hyperprolactinemia in Males. *Psychotherap Psychosom*. 1982; 37: 214-217.
174. Carroll BJ, Steiner M. The Psychobiology of Premenstrual Dysforia. The Role of Prolactin. *Psychoneuroendocrinology*. 1978; 3: 171-180.
175. Nunes MCP, Sobrinho LG, Calhaz-Jorge C., et al. Psychosomatic Factors in Patients With Hyperprolactinemia and/or Galactorrea. *Obstet Gynecol*. 1980; 55: 591-595.
176. Sobrinho LG., Nunes MCP, Calhaz-Jorge C, et al. Hyperprolactinemia in Women with Parental derivation During Childhood. *Obstet Gynecol*. 1984; 64: 465-468.
177. Fava M, Guaraldi GP, Borofsky GL, et al. Childhood's Enuresis in the History of Women With Hiperprolactiemic Amenorrhea. *In J Psychiatry Med*. 1989; 19: 41-46.
178. Fava M, Guaraldi GP. Prolactin and Stress. *Stress Medicine*. 1987; 3: 211-216.
179. Mendelson JH, Teoh SK, Lange U, Mello NK, Weiss R, Skupny A, Ellingboe J. Anterior pituitary, adrenal, and gonadal hormones during cocaine withdrawal. *Am J Psychiatry*. 1988 Sep; 145(9): 1094-8.
180. Kranzler HR, Wallington DJ. Serum prolactin level, craving, and early discharge from treatment in cocaine-dependent patients. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1992; 18(2): 187-95.
181. Teoh SK, Lex BW, Mendelson JH, Mello NK, Cochin J. Hyperprolactinemia and macrocytosis in women with alcohol and polysubstance dependence. *J Stud Alcohol*. 1992 Mar; 53(2): 176-82.
182. Eiler K, Schaefer MR, Salstrom D, Lowery R. Double-blind comparison of bromocriptine and placebo in cocaine withdrawal. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1995 Feb; 21(1): 65-79.
183. Patkar AA, Mannelli P, Certa KM, Peindl K, Murray H, Vergare MJ, Berrettini WH. Relationship of serum prolactin with severity of drug use and treatment outcome in cocaine dependence. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004 Oct; 176(1): 74-81. Epub 2004 Apr 3.
184. Bennett J, Whale R. Galactorrhoea may be associated with methadone use. *BMJ* 2006; 332: 1071 (6 May), doi: 10.1136/bmj.332.7549.1071.
185. Tolis G, Dent R, Guyda H. Opiates, prolactin, and the dopamine receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47: 200-3.
186. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000; 80: 1523-1631
187. Bart G, Schluger JH, Borg L, Ho A, Bidlack JM, Kreek MJ. Nalmefene induced elevation in serum prolactin in normal human volunteers: partial kappa opioid agonist activity? *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 2254-62.

188. Bart G, Borg L, Schluger JH, Green M, Ho A, Kreek MJ. Suppressed prolactin response to dynorphin A1-13 in methadone-maintained versus control subjects. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;306: 581-7.
189. Carroff SN. Klinefelter's Syndrome and Bipolar Affective Illness: A Case Report. *Am J Psychiatry*. 1978; 135: 748-749.
190. Swanson DW, Stipes AH. Psychiatric Aspects of Klinefelter's Syndrome. *Am J Psychiatry*. 1969;126: 82-90.
191. Wakeling A. Comparartive Study of Patients with Klinefelter's Syndrome and Hypogonadism. *Psychol Med*. 1972; 3: 139-154.
192. Downey J, Ehrhardt AA, Gruen R, et al. Psychopathology and Social Functioning in Women with Turner's Syndrome. *J Nerv Ment Dis*. 1989; 177: 191-201.
193. McCauley E., Ito J., Kay T. Psychosocial Functioning in Girls with Turner's Syndrome and Short Stature: Social Skills, Behavior Problems, and Self-Concept. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1986; 1: 105-112.
194. Mandoki MW, Summer GS. Klinefelter's Syndrome: the Need for Early Identification and Treatment. *Clin Pediatr*. 1991; 30: 161-164.
195. McCauley E, Sybert V, Ehrhardt A. Psychosocial Adjustment of Adult Women with Turner's Syndrome. *Clin Genet*. 1986; 29: 284-290.
196. Plymate SR., Paulsen CA. *Male Hypogonadism*. In Becker KL (ed). Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. 1990. Lippincott. Philadelphia. Pgs. 948-970.
197. Seidman SN, Rabkin JG. Testosterone replacement therapy for hypogonadal men with SSRI-refractory depression. *J Affect Disord*. 1998 Mar; 48(2-3): 157-61.
198. Rabkin JG, Wagner GJ, Rabkin R. Testosterone therapy for human immunodeficiency virus-positive men with and without hypogonadism. *J Clin Psychopharmacol*. 1999 Feb; 19(1): 19-27.
199. Rabkin JG, Wagner GJ, Rabkin R. A double-blind, placebo-controlled trial of testosterone therapy for HIV-positive men with hypogonadal symptoms. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Feb; 57(2): 141-7; discussion 155-6.
200. Seidman SN, Spatz E, Rizzo C, Roose SP. Testosterone replacement therapy for hypogonadal men with major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Psychiatry*. 2001 Jun; 62(6): 406-12.
201. Seidman SN, Roose SP. The sexual effects of testosterone replacement in depressed men: randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Sex Marital Ther*. 2006 May-Jun; 32(3): 267-73.

Jorge Téllez-Vargas. MD *

Sensopercepción y manía

- **Introducción**
- **Alucinaciones en el trastorno bipolar**
- **Alucinaciones y manía**
- **¿Es la psicosis una dimensión de la manía?**
- **Alucinaciones en niños con trastorno bipolar**
- **Psicosis y congruencia del afecto en la manía**
- **Aspectos etiológicos**
- **Capacidad de *insight***
- **Respuesta al tratamiento**
- **Diagnóstico diferencial**
- **Consecuencias del diagnóstico equivocado**
- **Conclusiones**

* Profesor Titular de Psiquiatra, Universidad El Bosque. Secretario Tesorero de la Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológica. Director del Área de Neuropsiquiatría del Instituto de Neurociencia Universidad El Bosque. Fundador y presidente inaugural de la Asociación Colombiana de Psiquiatría Biológica, Bogota, Colombia.
e-mail: tellezjorge@hotmail.com

*Diagnosticar la esquizofrenia como un trastorno bipolar
rara vez ocasiona daño pero diagnosticar el trastorno bipolar
como esquizofrenia afecta el futuro de los pacientes*

Pope

INTRODUCCIÓN

EL TRASTORNO bipolar es considerado exclusivamente, por muchos autores, como un trastorno afectivo. Esta afirmación ha hecho que el clínico ante la presencia de un cuadro afectivo que se acompaña de alucinaciones esté tentado a diagnosticar un episodio esquizofrénico e iniciar el tratamiento con antipsicóticos, exclusivamente.

Sin embargo, en los episodios maníacos se observa prevalencia variable de síntomas psicóticos que incluye alucinaciones, trastornos de la forma del pensamiento y alteraciones psicomotoras e incluso catatonia.

GOODWIN y JAMISON ⁽¹⁾ refieren que el 15% de los pacientes maníacos presentan alucinaciones y destacan que son más frecuentes las auditivas; esta cifra que es similar a la reportada por BLACK y NASSRALLAH ⁽²⁾ pero DUNAYEVICH y KLERK encontraron que el 90% de los pacientes bipolares a quienes se les aplicó un cuestionario refirieron haber presentado síntomas psicóticos en algún momento de su enfermedad ⁽³⁾.

Frente a este hecho clínico, que con frecuencia conlleva a un diagnóstico errado y a la instauración de un tratamiento equivocado, que se mantiene durante varios años, es preciso modificar este paradigma para brindar al paciente bipolar mejores y más adecuadas estrategias terapéuticas.

En el presente capítulo se analizan los aspectos psicopatológicos relacionados con la presencia de elementos alucinatorios en los pacientes bipolares y se revisan los factores etiológicos asociados.

ALUCINACIONES EN EL TRASTORNO BIPOLAR

La presencia de alucinaciones y otros síntomas psicóticos es frecuente en las diferentes fases del trastorno bipolar y se calcula que el 50-75% de los pacientes bipolares los presentan en algún momento de su vida ⁽³⁾.

BLACK y NASSRALLAH estudiaron la prevalencia de alucinaciones y delusiones en 1715 pacientes hospitalizados y encontraron que el 12% de

los pacientes bipolares presentan alucinaciones, que son más frecuentes durante los episodios maníacos ⁽²⁾. En un estudio posterior los autores observaron que la aparición de las alucinaciones se relaciona negativamente con la edad de aparición del trastorno afectivo ⁽⁴⁾.

BAETHEGE y colaboradores en un estudio con 549 pacientes bipolares hospitalizados encontraron que al momento del ingreso el 11.8% presentaban fenómenos alucinatorios (visuales, auditivas, somáticas) que fueron más frecuentes en mujeres y en los estados maníacos o mixtos en ambos géneros ⁽⁵⁾. El 66.2% de los pacientes que exhibieron alucinaciones presentaban también elementos delirantes, siendo las alucinaciones olfativas las que mostraron mayor asociación con los delirios. Además, observaron que las alucinaciones son más frecuentes en pacientes jóvenes y se relacionan con mayores niveles de ansiedad, menores niveles educativos, menor capacidad de introspección (*insight*) y hospitalizaciones más prolongadas.

Existe evidencia de la relación entre alucinaciones, especialmente de tipo auditivo, e historia de abuso sexual en la infancia, especialmente en quienes han sido víctimas de incesto ⁽⁶⁾. HAMMERSLEY y colaboradores ⁽⁷⁾ al estudiar una muestra de 96 pacientes bipolares (32 varones y 64 mujeres) observaron que 45 pacientes (46.8%) presentaron alucinaciones, siendo las auditivas las más frecuentes pero en el grupo de pacientes con historia de abuso el porcentaje de alucinaciones fue mayor (80%).

ALUCINACIONES Y MANÍA

Aunque se acepta, por consenso, en la práctica que la esquizofrenia y los trastornos afectivos con síntomas psicóticos son dos entidades distintas, en los primeros estadios o cuando se realizan estudios *cross-sectional* es imposible hacer esta separación ⁽⁸⁾.

La presencia de psicosis en la manía no se refiere exclusivamente a los delirios. EY describe la presencia de un “delirio verbal” en la manía delirante y alucinatoria, que considera una forma clínica específica de los cuadros de exaltación maníaca ⁽⁹⁾. POPE y LIPINSKI consideran que los delirios inestables que se acompañan de alucinaciones, catatonía y desorganización en la conducta emergen del afecto y conllevan a un sobrediagnóstico de esquizofrenia y un subregistro de los trastornos efectivos ⁽¹⁰⁾.

KENDLER sugiere que el delirio incongruente que se observa en los episodios afectivos (MICPAI: Mood incongruent psychotic affective illness) es un subtipo clínico de la enfermedad afectiva, con frecuencia indistinguible de un episodio esquizofrénico⁽¹¹⁾ pero otros autores, como BERNER y los pertenecientes a la Escuela de Viena consideran que la manía psicótica es una forma inestable de los estados mixtos.

La presencia de síntomas incongruentes y, entre ellos, alucinaciones que no son congruentes con el estado de ánimo, es frecuente en los episodios de manía y conducen a un diagnóstico clínico equivocado. Los síntomas incongruentes se asocian con mayor severidad de la manía, mayor frecuencia de estados mixtos y pobre respuesta al litio^(10,11).

CORYELL y colaboradores observaron en un estudio multicéntrico que la presencia de síntomas psicóticos en la manía predice un menor número de nuevos episodios psicóticos que cuando los síntomas delirantes y alucinatorios hacen parte de un episodio depresivo⁽¹³⁾.

En un estudio reciente BRAUNING y colaboradores observaron que los síntomas psicóticos en la manía son más frecuentes en mujeres, con temática paranoide y referencial, aparición más temprana del trastorno bipolar, mayor puntaje en la escala Young y mayor número de episodios depresivos previos⁽¹⁴⁾.

¿ES LA PSICOSIS UNA DIMENSIÓN DE LA MANÍA?

Como comentamos anteriormente, la psicosis se presenta en más de la mitad de los pacientes en episodios maníacos y los síntomas pueden ser tan severos como los observados en la esquizofrenia^(2,5,15). Algunos autores como SWAN y colaboradores consideran que la psicosis en sí misma no es un diagnóstico, sino que constituye un aspecto dimensional de la severidad del cuadro clínico que se superpone a otros aspectos del síndrome maníaco y requiere un tratamiento específico^(13,15,16).

Los autores identificaron 6 factores: psicosis, impulsividad, hiperactividad, pesimismo ansioso, apariencia estresada y hostilidad que conforman cuatro subtipos (*clusters*) de manía: depresiva, psicótica, clásica e irritable. El factor psicosis contribuye en mayor medida a bajas puntuaciones en la escala Global Assessment Scale Scores (GAS). Figura 1

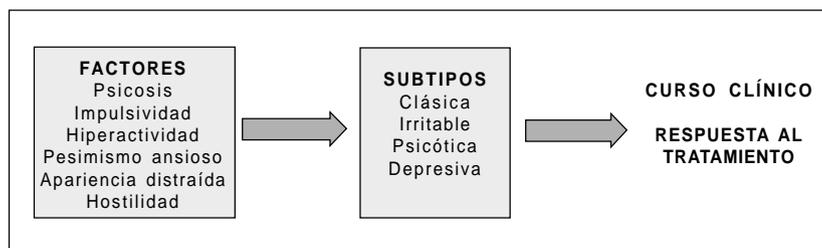
Cada uno de los subtipos difiere en la evolución del curso clínico y en la respuesta al tratamiento. Por ejemplo, en el subtipo psicótico la in-

tensidad de la manía disminuye significativamente con el tratamiento con divalproato y litio pero no con placebo pero no se observa diferencia en la variación de las puntuaciones de los síntomas psicóticos con la administración de los dos fármacos o con placebo, dado que la psicosis mejora con la disminución de la intensidad de la manía ⁽¹⁶⁾.

Estos hechos hacen suponer a los autores que la psicosis es una manifestación no específica de la severidad de la manía que mejora en la medida en que disminuye la intensidad de los síntomas maníacos y que puede responder a la prescripción de fármacos antipsicóticos (olanzapina, por ejemplo) como de fármacos no antipsicóticos (litio y divalproato).

FIGURA 1

Factores y subtipos de la dimensión "psicosis" en la manía ^(14,15).



ALUCINACIONES EN NIÑOS CON TRASTORNO BIPOLAR

Hasta hace unas décadas existía el consenso, casi unánime, de que los episodios maníaco depresivos eran raros en niños y adolescentes y, por lo tanto, no es de extrañarse que la enfermedad bipolar no haya sido incluida en la clasificación internacional de las enfermedades (CIE-10) ⁽¹⁷⁾.

A diferencia del adulto en el niño bipolar los síntomas se entrelazan en un estilo de manía mixta y ciclado rápido y los síntomas son más crónicos que episódicos, aunque pueden observarse las llamadas "tormentas afectivas" que corresponden a crisis de rabia, irritabilidad y explosividad afectiva ⁽¹⁷⁾.

El componente psicótico es más frecuente en niños bipolares que en los adultos bipolares, con frecuencia requiere tratamiento intrahospitalario y es indicador de pobre funcionamiento en los períodos interepisódicos, porque refleja un mayor compromiso neurobiológico ⁽¹⁸⁾.

La sintomatología psicótica en los niños y adolescentes bipolares es similar a la del adulto. Se observan alteraciones en la valoración de la realidad y en la forma del pensamiento, alucinaciones auditivas, logorrea, tormentas afectivas, disminución de la necesidad de dormir, hipersexualidad y suicidalidad elevada ^(19,20). Las alucinaciones auditivas verdaderas deben ser diferenciadas de la percepción de sonidos o ruidos como “sentir pasos” o “que alguien golpea la puerta” ⁽²⁰⁾. Con frecuencia la hipomanía se convierte en manía después de la pubertad ⁽²¹⁾.

Existen escasas investigaciones sobre la presencia de alucinaciones en niños o adolescentes con trastorno bipolar. TILLMAN y colaboradores ⁽²²⁾ en un estudio con 257 preadolescentes y adolescentes diagnosticados con Trastorno Bipolar tipo I (TB-I) observaron que las alucinaciones son frecuentes (37.4%), aún en niños menores de nueve años de edad, siendo las visuales las más frecuentes (16%). La presencia de alucinaciones solas (5.1%) o acompañadas de delirios (32.3%) predicen una pésima evolución clínica, como se observa en los adultos bipolares.

Como acontece en el adulto, resulta difícil diferenciar la esquizofrenia y el trastorno bipolar en niños y adolescentes, especialmente cuando los síntomas psicóticos son prominentes pero la respuesta al tratamiento farmacológico, es un factor que puede ayudar a dilucidar el diagnóstico ⁽²⁰⁾.

PSICOSIS Y CONGRUENCIA DEL AFECTO EN LA MANÍA

La distinción en la manía de síntomas congruentes con el estado de ánimo y de síntomas no congruentes fue introducida en el DSM-III (American Psychiatric Association, 1980) al tener en cuenta los trabajos de JASPERS, ABRAMS y POPE y LIPINSKI ⁽¹⁰⁾. Años más tarde, KENDLER precisó el concepto de psicosis afectiva incongruente al revisar la historia familiar, las variables clínicas y biológicas y la respuesta al tratamiento y consideró que este tipo de trastorno corresponde al espectro bipolar y no es una forma de esquizofrenia ni de ningún otro trastorno psicótico ⁽¹¹⁾.

BERNER y los miembros de la llamada escuela de Viena consideran que los rápidos cambios afectivos en la manía conforman un estado mixto inestable que hacen que la realidad le parezca al paciente extraña e inusual ⁽²³⁾. Estos sentimientos de extrañeza conforman la llamada “at-

mósfera delusiva” que origina las experiencias pseudo esquizofrénicas, como los síntomas psicóticos no congruentes con el estado afectivo ⁽²⁴⁾.

AZORIN y colaboradores llevaron a cabo en Francia el estudio multicéntrico denominado EPIMAN II-Mille que enroló 1090 pacientes en quienes se evaluaron los factores clínicos, terapéuticos y evolutivos del trastorno bipolar y su relación con los síntomas psicóticos congruentes o no con el afecto ⁽²⁵⁾. Los investigadores observaron que los síntomas psicóticos no congruentes fueron más frecuentes en mujeres y en pacientes casados y estaban constituidos por alucinaciones auditivas, ideas delirantes persecutorias y referenciales, agitación y agresividad con altos puntajes en la escala Young y alto porcentaje de ideas suicidas en la escala de Montgomery-Asberg (MADRS). Los síntomas variaban durante el día, eran desencadenados por múltiples estresores y permanecían durante los períodos interepisódicos. Los pacientes con síntomas psicóticos incongruentes consultaron a un mayor número de médicos y su diagnóstico fue tardío, porque con frecuencia fueron diagnosticados como esquizofrénicos y el primer episodio como un trastorno de ansiedad ⁽²⁵⁾.

En un estudio reciente, MARNEROS y colaboradores concluyen que el TB-I con síntomas psicóticos incongruentes es más severo que el TB-I que no presenta estos síntomas y constituye un epifenómeno de solapamiento, posiblemente genético, entre el “espectro esquizofrénico” y el “espectro bipolar” ⁽²⁶⁾.

FACTORES ETIOLÓGICOS

Factores genéticos

Los estudios biológicos sugieren una posible relación entre la psicosis y la transmisión familiar del trastorno bipolar. Se han identificado varias regiones cromosómicas como las 10p12-13, 13q32, 18p11, 2, 22q11-13 que están relacionadas con la esquizofrenia y el trastorno bipolar, pero que algunos autores como PAVULURI y colaboradores consideran que estos *loci* están ligados específicamente a la transmisión del componente psicótico y no del trastorno en particular ⁽²⁰⁾.

El gen de la catecol-O-metil transferasa (COMT) es considerado un gen candidato para la psicosis, dado que codifica la enzima que degrada

la dopamina y su deleción ocasiona el síndrome cardifacial en el cual más del 30% de los individuos afectados presentan síntomas psicóticos. El polimorfismo del gen (Val-158-Met) ha mostrado asociación con la esquizofrenia en diversos estudios pero el alelo *val* es un factor de riesgo para la aparición de síntomas afectivos en pacientes con psicosis e incrementa el riesgo de aparición temprana del trastorno afectivo ⁽²⁷⁾.

Para algunos autores el trastorno bipolar psicótico corresponde a un subtipo biológico del TB-I caracterizado por aparición temprana, gravedad y severidad de los síntomas y morbilidad aumentada ⁽²⁸⁾.

Alteraciones cognitivas

Durante varios años se consideró que las alteraciones cognitivas observadas en los pacientes bipolares eran leves, transitorias y limitadas a los episodios afectivos pero estudios recientes han demostrado que el déficit cognoscitivo es permanente y se manifiesta aún en los períodos de eutimia ⁽²⁹⁾.

Los pacientes que han presentado un episodio psicótico, independientemente del diagnóstico clínico (trastorno bipolar, esquizofrenia, episodio esquizoafectivo) presentan compromiso en la memoria espacial al compararlos con sujetos sanos o bipolares sin historia de psicosis, pero no se observan diferencias en memoria verbal ⁽²⁸⁾. Esto sugiere el compromiso de alteraciones en regiones cerebrales específicas en los trastornos psicóticos. Los estudios con neuroimagen muestran compromiso de la corteza dorso lateral, que como ya se sabe, está relacionada con los procesos ejecutivos ⁽³⁰⁾.

Los pacientes con historia de psicosis presentan déficit en memoria espacial, atención, memoria declarativa, velocidad en el procesamiento de la información y en las funciones ejecutivas, evaluadas con las pruebas de Stroop, que en algunos casos representa hasta una desviación standard al compararlos con los pacientes bipolares sin historia de psicosis ⁽²⁸⁾. Estas alteraciones no dependen del estado clínico lo que sugiere que el compromiso de la corteza dorsolateral es permanente ⁽²⁹⁾.

Sin embargo, el pobre desempeño de los pacientes bipolares en las subpruebas de interferencia de color/palabra en el Stroop puede ser explicada por las altas puntuaciones de excitabilidad de estos pacientes en el

PANSS, lo que sugiere que los síntomas de excitación tienen una influencia estado dependiente sobre las funciones cognoscitivas⁽²⁹⁾.

LAKE postula que el compromiso en la atención selectiva que exhiben los pacientes bipolares hace que respondan en forma indiscriminada a diversos estímulos ambientales y que esta información no sea “filtrada” a nivel central, originando que el paciente no pueda priorizar las respuestas y confunda en tiempo y espacio la información recibida. La confusión temporo-espacial de la información externa, sumada a un incremento de los estímulos internos (manía, por ejemplo) ocasionaría errores en la sensorpercepción y en la interpretación de la realidad, que podrían manifestarse como alucinaciones auditivas e ideas delirantes referenciales, síntomas que son frecuentes en los episodios psicóticos bipolares⁽³¹⁾.

Alteraciones neurobiológicas

Las investigaciones sugieren la presencia de alteración funcional en la corteza dorso lateral, que originaría el compromiso en la memoria de trabajo, en la capacidad de atender y el déficit cognoscitivo que se mantiene aún en los períodos de eutimia⁽²⁸⁻³⁰⁾. En los pacientes con psicosis asociada al trastorno bipolar se ha encontrado aumento de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo y disminución del volumen del hipocampo, hallazgos que también se observan en pacientes esquizofrénicos⁽³²⁾.

En hijos prepúberes de pacientes bipolares, que no habían presentado síntomas ni afectivos ni psicóticos, a quienes se les practicó resonancia magnética cerebral se observó aumento del volumen de la sustancia gris en las regiones peri e hipocampal, áreas que juegan un papel importante en la regulación del estrés y de las respuestas emocionales⁽³³⁾. Las alteraciones cognoscitivas suponen la presencia de disfunción a nivel del glutamato⁽³⁰⁾ pero también se ha observado incremento en la densidad de los receptores D2 en los paciente bipolares con psicosis, incremento que no se observa en los pacientes bipolares sin historia de psicosis, lo que sugiere que los síntomas psicóticos en los pacientes bipolares reflejan procesos biológicos distintos a los que originan los síntomas afectivos⁽³⁰⁾.

Abuso sexual

Como lo comentamos anteriormente en los pacientes bipolares es frecuente la historia de abuso sexual^(7,34). Diferentes estudios sugieren que el abuso sexual altera la actividad del eje hipotálamo hipófisis suprarrenal y ocasiona alteraciones permanentes a nivel cerebral, que impiden un afrontamiento adecuado de las situaciones de estrés. Los individuos con historia de abuso sexual tienden a presentar estrategias de proyección, recuerdos intrusivos y baja autoestima que los hace vulnerables ante cualquier evento vital, de tal que manera que un evento vital no solamente puede desencadenar un nuevo episodio sino que puede originar alucinaciones y alteración en la evaluación de la realidad^(7,34,35). Figura 2

FIGURA 2

Esquema que muestra la interacción del abuso sexual, el déficit cognoscitivo y los síntomas psicóticos en pacientes bipolares.



CAPACIDAD DE INSIGHT

La esquizofrenia y el trastorno bipolar comparten dominios psicopatológicos cuyos síntomas derivan de la disfunción de varios sistemas neurocognoscitivos, entre ellos pensamiento abstracto e inferido y trastornos en el lenguaje y la atención, síntomas que tradicionalmente fueron considerados como cardinales para el diagnóstico de esquizofrenia.

PERALTA y colaboradores⁽³⁶⁾ consideran que existe continuidad en los síntomas que comparten los pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar, la que origina la presentación de tres dimensiones psicopatológicas en los

dos trastornos: psicosis, excitación y depresión. La escala PANSS que permite al investigador evaluar el componente cognoscitivo resulta útil para diferenciar los dos trastornos ^(37,38).

Algunos autores agregan un cuarto constructo, la falta de *insight* que permite comprender los tres constructos mencionados anteriormente ⁽³⁸⁾. DANELUZZO y colaboradores observaron falta de *insight* en el 32.4% de los pacientes bipolares estudiados frente al 65.1% de los pacientes con esquizofrenia ⁽³⁸⁾.

En los pacientes esquizofrénicos esta incapacidad se asocia con la presencia de los síntomas negativos pero en los pacientes bipolares la falta de *insight* no está influenciada por los síntomas psicóticos y persiste al momento de ser dados de alta después de una hospitalización ⁽³⁹⁾. Algunos investigadores sugieren que este constructo es el resultado de alteración de las redes que integran el lóbulo temporal con el lóbulo frontal ⁽⁴⁰⁾.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO

La presencia de síntomas psicóticos en los pacientes bipolares se relaciona con una menor respuesta al tratamiento ⁽⁴¹⁾.

VAN RIEL y colaboradores al seguir durante un año a los pacientes bipolares con manía o estados mixtos que pertenecieron al estudio EMBLEM (un estudio observacional y prospectivo desarrollado durante dos años en 14 países europeos) encontraron que el 15% llenaba los criterios para manía crónica que mostró asociación con bajo nivel de severidad de los síntomas maníacos basales (OR = 0.44, 95% CI 0.37-0.52), menor duración del episodio actual antes de iniciarse el tratamiento (OR = 0.71, 95% CI 0.52-0.96), mayor presencia de alucinaciones y delirios en la medición basal (OR = 1.12, 95% CI 1.03-1.22), menor actividad social (OR = 0.52, 95% CI 0.39-0.70) y mayor compromiso laboral (OR = 1.54, 95% CI 1.01-2.35), resultados que hacen suponer que la cronicidad de la manía está asociada con la presencia de síntomas psicóticos y el compromiso del funcionamiento social y laboral ⁽⁴¹⁾.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico entre trastorno bipolar y esquizofrenia es difícil, especialmente en pacientes jóvenes y en los primeros episodios.

No existen síntomas patognomónicos, aunque anteriormente se consideraba que los delirios de grandeza, la depresión y la manía permiten al clínico sospechar la presencia de un trastorno bipolar, en tanto que la falta de *insight* supondría la presencia de un episodio esquizofrénico⁽⁸⁾.

Hoy se sabe que en ambas entidades se pueden apreciar estos síntomas y que, inclusive, se puede observar comorbilidad entre los síntomas psicóticos incongruentes de un episodio maníaco y trastorno de pánico⁽⁴³⁾.

Sin embargo, puede resultar útil que en el momento de hacer el diagnóstico se tengan en cuenta las características de la afectividad, la presencia de síntomas negativos, la capacidad de *insight*, la historia familiar, el curso previo de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, que pueden ayudar a dilucidar el diagnóstico^(8,43).

CONSECUENCIAS DEL DIAGNOSTICO EQUIVOCADO

La esquizofrenia es considerada como un trastorno crónico, razón por la cual, un buen número de clínicos no reconsidera el diagnóstico y mantiene un esquema de tratamiento con antipsicóticos durante un tiempo prolongado⁽⁴⁴⁾.

Si un paciente con manía psicótica es diagnosticado como esquizofrénico está condenado a recibir tratamiento con antipsicóticos, que con frecuencia se mantienen a iguales dosis, y a que no se le prescriban estabilizadores del ánimo. Este tratamiento, a todas luces inadecuado, ocasiona hospitalizaciones prolongadas y frecuentes, aumento del ciclado y el *kindling*, aumento de la exotoxicidad, disminución de la neurogénesis, incremento de la suicidalidad y aumento del estigma^(44,45).

CONCLUSIONES

Las alucinaciones y delirios son frecuentes en el TB y están relacionadas con las alteraciones cognitivas y con historia de abuso sexual en la infancia.

Los síntomas psicóticos predicen un peor pronóstico y menor grado de recuperación clínica y con frecuencia conducen a un diagnóstico equi-

vocado. Para evitarlo es necesario utilizar entrevistas estructuradas y escalas como la PANSS y dejar a un lado paradigmas en desuso o términos heurísticos.

Es necesario tener en cuenta la presencia de otros “síntomas” para realizar un diagnóstico correcto y ante la duda, utilizar el término “psicosis no especificada” que permite revisar el diagnóstico y no encasillar al paciente como un enfermo esquizofrénico, porque el error en el diagnóstico ocasiona graves consecuencias en la evolución del cuadro clínico y en la calidad de vida del paciente.

Al parecer, en los pacientes bipolares la proclividad a la psicosis y la disfunción cognoscitiva comparten una misma etiología neurobiológica y puede ser considerada como un endofenotipo del trastorno bipolar tipo I.

REFERENCIAS SELECCIONADAS

1. Goodwin & Jamison: Manic Depressive Illness. 2007. Second Edition. Oxford University Press, p 29-40
2. Black DW, Nasrallah A. Hallucinations and delusions in 1,715 patients with unipolar and bipolar affective disorders. *Psychopathology*. 1989;22(1):28-34
3. Dunayevich E, Keck PE Jr. Prevalence and description of psychotic features in bipolar mania. *Curr Psychiatry Rep*. 200 Aug;2(4):286-90
4. Black DW, Winokur G, Nasrallah A, Brewin A. Psychotic symptoms and age of onset in affective disorders. *Psychopathology*. 1992;25(1):19-22
5. Baethge C, Baldessarini RJ, Freudenthal K, Streeruwitz A, Bauer M, Bschor T. Hallucinations in bipolar disorder: characteristics and comparison to unipolar depression and schizophrenia. *Bipolar Disorders*. 2005;7:136-145
6. Read J, Argyle N. Hallucinations, delusions, and thought disorder among adult psychiatric inpatients with a history of child abuse. *Psychiatric Serv*. 1999 nov;50(11):1467-72
7. Hammersley P, Dias A, Todd G, Bowen-Jones K, Reilly B, Bentall R. Childhood trauma and hallucinations in bipolar affective disorder: preliminary investigation. *Br J Psychiatry*. 2003;182:543-547
8. Pini S, de Queiroz V, Dell’Osso L, Abelli M, Mastrocinque C, et al. Cross-sectional similarities and differences between schizophrenia, schizoaffective disorder and mania or mixed mania with mood-incongruent psychotic features. *Eur Psychiatry*. 2004;19:8-14
9. Ey H. *Tratado de Psiquiatría*. 1975 Toray-Masson, Barcelona, p
10. Pope HG Jr, Lipinski JF Jr. Diagnosis in schizophrenia and manic-depressive illness: a reassessment of the specificity of “schizophrenic” symptoms in the light of current research. *Arch Gen Psychiatry*. 1978 jul;35(7):811-28

11. Kendler KS. Mood incongruent psychotic affective illness. A historical and empirical review. *Arch Gen Psychiatry*. 1991 Apr;48(4):362-9
12. Lipkin KM, Dyrud J, Meyer GG. The many faces of mania. Therapeutic trial of lithium carbonate. *Arch Gen Psychiatry*. 1970 Mar;22(3):262-7
13. Coryell W, Leon AC, Turvey C, Akiskal HS, Mueller T, Endicott J. The significance of psychotic features in manic episodes: a report from the NIMH collaborative study. *J Affect Disord*. 2001 Dec;67(1-3):79-88
14. Brauning P, Sarkar R, Effenberger S, Schoofs N, Kruger S. Gender differences in psychotic bipolar mania. *Gen Med*. 2009 Jul;6(2):356-61
15. Swan AC, Janicak P, Calabrese JR, et al. Structure of mania: depressive, irritable, and psychotic clusters with different retrospectively-assessed course patterns of illness in randomized clinical trial participants. *J Affect Disord*. 2001;67:123-132.
16. Swan AC, Daniel DG, Kochan L, Wozniak P, Calabrese J. Psychosis in mania: Specificity of its role in Severity and Treatment Response. *J Clin Psychiatry*. 2004 Jun; 65:825-29
17. Puerta G. Trastorno bipolar en niños y adolescentes. *Avances*. 2003(4):26-45
18. Cannon M, Jones P, Gilvarry C, Rifkin L, McKenzie K, Foester A, et al. Premorbid social functioning in schizophrenia and bipolar disorder. Similarities and differences. *Am J Psychiatry*. 1997;154:1544-50
19. Geller B, Zimerman B, Williams M, DelBello MP, Frazier J, Beringer L. Phenomenology of prepubertal and early adolescent bipolar disorder: examples of elated mood, grandiose behaviors, decreased need for sleep, racing thoughts and hypersexuality. *J Child Adolescent Psychopharmacol*. 2002 Spring;12(1):3-9.
20. Pavuluri MN, Herbener ES, Sweeney JA. Psychotic symptoms in pediatric bipolar disorder. *J. Affect Disord*. 2004;80:19-28
21. Akiskal HS, Downs J, Jordan P, Watson S, Pruitt DB. Affective disorders in referred children and younger siblings of manic-depressives. *Arch Gen Psychiatry*. 1985;42:996-1003
22. Tillman R, Geller B, Klages T, Corrigan M, Bolhofner K, Zimerman B. Psychotic phenomena in 257 young children and adolescents with bipolar I disorder: delusions and hallucinations (benign and pathological). *Bipolar Disorders*. 2008;10:45-55
23. Berner P. *Psychiatrische Systematik*. Dritte Auflage. Huber, Bern
24. Maggini C, Salvatore P, Gerhard A, Migone P. Psychopathology of stable and unstable mixed states: a historical review. *Compr Psychiatry*. 2000;41:77-82
25. Azorin JM, Akiskal H, Hantouche E. The mood-instability hypothesis in the origin of mood-congruent versus mood-incongruent psychotic distinction in mania: validation in a French National Study of 1090 patients. *J Affect Disord*. 2006;96:215-223
26. Marneros A, Rottig S, Rottig D, Tschardtke A, Brieger P. Bipolar I disorder with mood-incongruent psychotic symptoms: a comparative longitudinal study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Apr;259(3):131-6

27. McClay JL, Fanous A, Van der Oord E, Webb BT, Walsh D, Chen X. Catechol-O-methyltransferase and the clinical features of Psychosis. *Am J Med Genetics*. 2006; 141B:935-38
28. Glahn DC, Bearden CE, Barguil M, Barrett J, Borden C, Soares J, et al. The neurocognitive signature of psychotic bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2007;62:910-16
29. Selva G, Salazar J, Balanza-Martínez V, Martínez-Aran M, Rubio C, Daban C, et al. Bipolar I patients with and without a history of psychotic symptoms: Do they differ in their cognitive functioning? *J Clin Res*. 2007;41:265-272
30. Glahn DC, Kim J, Cohen MS, Poutanwen VP, Therman S, Bava S, et al. Maintenance and manipulation in spatial working memory: Dissociations in the prefrontal cortex. *Neuroimage*. 2002;17:201-213
31. Lake CR. Hypothesis: grandiosity and guilt cause paranoia; paranoid schizophrenia is a psychotic mood disorder; a review. *Schizophr Bull*. 2008 Nov;34(6):1151-62
32. Strasser HC, Lilestrom J, Ashby ER, Honeycutt NA, Schretlen DJ, Pulver AE, et al. Hippocampal and ventricular volumes in psychotic and nonpsychotic bipolar patients compared with schizophrenia patients and community control subjects: a pilot study. *Biol Psychiatry*. 2005 Mar;57(6):633-9
33. Ladouceur CD, Almeida J, Birmaher B, Axelson D, Nau Sharon, et al. Subcortical gray matter volume abnormalities in healthy bipolar offspring: potential neuroanatomical risk marker for bipolar disorder? *J Am Acad Adolesc*. 2008;47:5-532-39
34. Romero S, Birmaher B, Axelson D, Goldstein T, Goldstein BI, et al. Prevalence and correlates of physical and sexual abuse in children and adolescents with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2009 Jan;112(1-3):144-50
35. Savitz JB, van der Merwe L, Stein DJ, Solms M, Ramesar RS. Neuropsychological task performance in bipolar spectrum illness: genetics, alcohol abuse, medication and childhood trauma. *Bipolar Disord*. 2008 Jun;10(4):479-94
36. Peralta V, Cuesta MJ, Farre C. Factor structure of symptoms in functional psychoses. *Biol Psychiatry*. 1997;42:806-815
37. David A, Van Os, Jones P, Harvey J, Foerster A, Fahy T. Insight and Psychotic illness. *Br J Psychiatry*. 1995;167:621-628
38. Daneluzzo E, Arduini L, Rinaldi O, Di Domenico M, Petrucci C, et al. PANSS factors and scores in schizophrenic and bipolar disorders during and index acute episode: a further analysis of the cognitive component. *Schizophr Res*. 2002;56:129-136
39. Peralta V, Cuesta MJ. Lack of insight in mood disorder. *J Affect Disord*. 1998;49:55-58
40. Flaherty AW. Frontotemporal and dopaminergic control of idea generation and creative drive. *J Comp Neurol*. 2005 Dec;493(1):147-53
41. Swann AC, Daniel DG, Kochan LD, Wozniak PJ, Calabrese JR. Psychosis in mania: specificity of its role in severity and treatment response. *J Clin Psychiatry*. 2004 Jun;65(6):825-9

-
42. Van Riel WG, Vieta E, Martinez-Aran A, Haro JM, Bertsch J, Reed C, Van Os J. Chronic mania revisited: factors associated with treatment non-response during prospective follow-up of a large European cohort (EMBLEM). *World J Biol Psychiatry*. 2008;9(4):313-20
 43. Akiskal HS, Puzatian VR. Psychotic forms of depression and mania. *Psychiatr Clin North Am*. 1979;2:419-39
 44. Gonzalez-Pinto A, Gutierrez M, Mosquera F, Ballesteros J, Lopez P, et al. First episode in bipolar disorder: misdiagnosis and psychotic symptoms. *J Affect Disord*. 1998;50:41-44
 45. Meyer F, Meyer TD. The misdiagnosis of bipolar disorder as a psychotic disorder: some of its causes and their influence on therapy. *J Affect Disord*. 2009 Jan;112(1-3):174-83

Diego A. Forero, MD, PhD(c)*

Mónica Sánchez-Contreras, MD, MSc**

Genética molecular y psiquiatría: de los síntomas a los mecanismos

- **Introducción**
- **Genética Molecular Humana**
- **Ejemplos de genes importantes en psiquiatría**
- **Corolario**

* Applied Molecular Genomics Group, Department of Molecular Genetics, Flanders Institute for Biotechnology (VIB); University of Antwerp, Antwerp, Belgium; Laboratory of Developmental Genetics, VIB; Catholic University of Leuven, Leuven, Belgium; Grupo de Neurociencias, Facultad de Medicina e Instituto de Genética, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Email: diego.forero@ua.ac.be, daforerog@gmail.com

** Centro de Biología Molecular y Biotecnología, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia.

INTRODUCCIÓN

LA GENÉTICA molecular juega actualmente un papel preponderante en varias áreas de la medicina, al identificar nuevos factores de riesgo y mecanismos fisiopatogénicos, que permiten desarrollar nuevas estrategias de diagnóstico o tratamiento ⁽¹⁾. En la investigación biomédica, la exploración de las bases moleculares de los trastornos mentales es prioritaria dado el gran impacto que ocasionan en los años de vida saludables ⁽²⁾. Es bien conocido el papel de los factores genéticos en algunos trastornos mentales, como el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) o el trastorno bipolar (TB), en los cuales se ha observado hasta un 70-80% de heredabilidad. Sin embargo, en comparación con otras entidades, se conoce muy poco acerca de los mecanismos patogénicos de los trastornos mentales, y por lo tanto, las estrategias de prevención son limitadas ⁽³⁾.

En el 2001 se publicaron los resultados iniciales del análisis del genoma humano, que permitieron el conocimiento de la estructura y posición de todos los genes humanos; actualmente se exploran las variaciones del genoma entre los individuos y las poblaciones y se estudian sus relaciones con el riesgo de padecer algunas enfermedades ⁽⁴⁾. Los resultados recientes de los estudios del genoma completo han identificado regiones genómicas y genes relacionados con nuevas vías fisiopatogénicas en los trastornos mentales ^(5, 6, 7, 8, 9).

Desafortunadamente, debido al acelerado crecimiento de la información en esta área, estos avances conceptuales no han estado al alcance de los profesionales en salud mental, especialmente en Latinoamérica y la genética sigue siendo considerada por ellos, como una disciplina científica complicada y alejada de la psiquiatría.

En el presente capítulo presentaremos algunos conceptos nuevos, que consideramos primordiales, y algunos avances recientes en la investigación en el área de la genética psiquiátrica. Esperamos que este capítulo sea útil para los profesionales de la salud mental y que sea el punto inicial para profundización esta disciplina científica. Para facilitar el estudio del capítulo se ha diseñado un glosario y se ha ilustrado con gráficos y tablas.

GENÉTICA MOLECULAR HUMANA

El genoma humano tiene un tamaño cercano a los 3 gigabases (3 mil millones de nucleótidos), con alrededor de 20.500 genes que codifican proteínas y está organizado en cromosomas. Cada ser humano posee 46 cromosomas, de los cuales la mitad provienen del padre y la otra mitad de la madre que conforman el genoma nuclear. Los hombres son XY y las mujeres XX pero el genoma mitocondrial es transmitido exclusivamente por las mujeres y codifica algunas proteínas que participan en el metabolismo mitocondrial.

En el genoma humano se han identificado cerca de 12.5 millones de SNPs, que son las variaciones genéticas más comunes y se refieren a los polimorfismos en un solo nucleótido (SNP: single nucleotide polymorphisms) que son variaciones en la secuencia de ADN que afecta a una sola base (adenina, timina, citosina o guanina) de una secuencia del genoma y generalmente originan dos alelos ⁽¹⁰⁾. Pero es posible encontrar otras variaciones como la delección o inserción de una sola base hasta delecciones o duplicaciones de regiones en el orden de megabases (ver glosario y ejemplo). En años recientes se ha observado que las variaciones en el número de copia (CNVs) son importantes en el desarrollo de enfermedades al alterar la modulación de la expresión génica, que origina alteraciones de parte de genes o genes completos con diferentes frecuencias ⁽¹¹⁾.

Los avances en las metodologías para el análisis de genes ha crecido de manera exponencial en los últimos años. En el 2007 se reportó el secuenciamiento del genoma completo de tres personas (con un costo varias veces menor que el invertido en el Proyecto Genoma Humano y en términos de tiempo) y se espera que estas tecnologías sigan avanzando y que en algunos años se pueda secuenciar el genoma completo de cada uno de nuestros pacientes ⁽¹²⁾.

Los estudios realizados por los investigadores colombianos, algunos de ellos en colaboración con laboratorios extranjeros de genética molecular, muestran, en primer lugar, que la población colombiana se caracteriza por una asimetría en términos genéticos: la mayor parte del ADN mitocondrial proviene de las mujeres indígenas, en tanto que gran parte del genoma nuclear proviene de los hombres españoles que conquistaron

Latinoamérica hace varios siglos y, en segundo lugar, que los porcentajes varían dependiendo de la región geográfica y del grado de mezcla con poblaciones de origen africano^(13,14). Estas diferencias de mestizaje tienen implicaciones muy importantes en términos del riesgo genético para el desarrollo de enfermedades⁽¹⁵⁾.

Es importante diferenciar dos tipos de estudios usados comúnmente en genética psiquiátrica⁽¹⁶⁾. El primero de ellos corresponde a los estudios de asociación genética, los cuales tienen una estructura similar a los otros tipos de estudios de casos y controles⁽¹⁷⁾. Generalmente comparan la frecuencia de un marcador o marcadores en un gen candidato en un grupo de casos y uno de controles (no relacionados entre sí) y la evidencia estadística se presenta a través de valores de P y riesgo (ORs). El segundo grupo corresponde a los estudios de ligamiento en los cuales se analiza la cosegregación de alelos o haplotipos con el estado de afectación dentro de las familias. Generalmente estos estudios usan un número grande de marcadores localizados en todos los cromosomas (generalmente microsatélites) en familias con clara evidencia de afectación genética (afectados en varias generaciones, por ejemplo) y los valores estadísticos se dan en términos de LOD (el puntaje permite saber la probabilidad de que los dos loci en el cromosoma estén cercanos)^(18,19). En un término intermedio están los estudios de asociación intrafamiliares, en los cuales se compara la segregación de alelos entre hermanos afectados y no afectados o entre padres e hijos.

Recientemente se han incorporado los estudios de asociación de genoma completo, que permite genotipificar un número grande de SNPs (hasta más de un millón) y de esta manera tener datos de asociación con la mayoría de genes. Recientemente se han llevado a cabo algunos estudios de asociación de genoma completo en esquizofrenia y trastorno bipolar (varios de ellos con el análisis de cerca de 500.000 SNPs usando chips disponibles comercialmente), encontrando asociaciones con genes y regiones genómicas nuevas^(9,20,21). Figura 1, Tabla 1.

En el presente ejemplo, tenemos un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 19, con una longitud de 19 kb, tiene 6 exones y 5 intrones y codifica para una proteína de 432 aminoácidos. Se han analizado una serie de marcadores genéticos en una serie de 500 casos y 500 controles. Para cada uno de los marcadores, se muestra la frecuencia relativa de los alelos

y genotipos en pacientes y controles. Por ejemplo, para el SNP1, se encuentra que el alelo A tiene una frecuencia del 70% en pacientes y que el genotipo TT se encuentra en el 11% de los controles. Se encuentran 11 SNPs (5 de ellos localizados en exones), uno de los SNPs (SNP2) se encuentra en la región del promotor y otro SNP (SNP11) se localiza en la región 3'UTR. Uno de los SNPs exonicos (SNP10) produce un cambio en la secuencia de la proteína (leucina a prolina en la posición 228 de la proteína). Hay un SNP (SNP6) en el intron 2 que afecta el proceso de splicing del exón 3. Se encuentra también una mutación (MUT1) en el exón 3 que conduce al cambio de arginina por leucina en la posición 167, esta mutación no es encontrada en los sujetos control. En el intron 3 se encuentra un polimorfismo indel (INDEL1) que consiste de la presencia o ausencia de una secuencia de 6 nucleótidos. En el intron 2, se encuentra un microsatélite (STR1) con 5 diferentes alelos (10,11,12,13,14), que corresponden al número de repeticiones de una secuencia (CGCCTC). En la región 3' del gen se encuentra un CNV (CNV1) que consiste en una duplicación de los exones 5 y 6 del gen. Se encuentra una región con alto LD que contiene un bloque haplotípico, este bloque incluye los SNPs 3 al 7. En este bloque se encuentran dos haplotipos principales, uno de ellos (ACAGA) se encuentra con mayor frecuencia en controles. Se encuentra una asociación significativa con el

FIGURA 1
Alteraciones observadas en el brazo largo del cromosoma 19 que han mostrado relación con esquizofrenia.

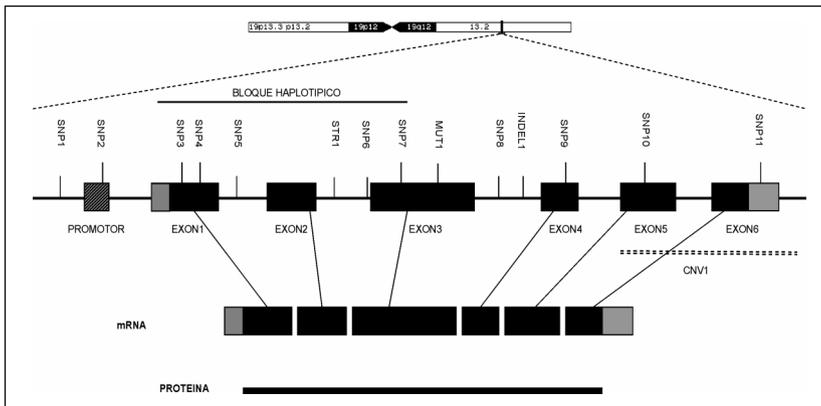


TABLA 1**Variaciones observadas en los SNIs en el cromosoma 19 relacionados con esquizofrenia.**

Variantes	Alelos	Posición	Alelo 1	Alelo 2	P	Genotipo	Genotipo	Genotipo	P	Efecto Funcional
						1 1	1 2	2 2		
SNP 1	A/T	Región 5	0,70/0,69	0,30/0,21	0,6	0,49/0,48	0,42/0,41	0,09/0,11	0,7	No
SNP 2	C/G	Promotor	0,85/0,87	0,15/0,13	0,5	0,75/0,77	0,20/0,19	0,05/0,04	0,6	Transcripción
SNP 3	A/G	Exón 1	0,52/0,53	0,48/0,47	0,4	0,26/0,28	0,48/0,47	0,26/0,25	0,5	No
SNP 4	C/T	Exón 1	0,90/0,91	0,10/0,09	0,5	0,82/0,83	0,17/0,16	0,01/0,01	0,4	No
SNP 5	A/C	Intron 1	0,85/0,70	0,15/0,30	0,01	0,68/0,48	0,29/0,43	0,03/0,09	0,001	No
SNP 6	G/T	Intrón 2	0,60/0,58	0,40/0,42	0,6	0,37/0,38	0,46/0,44	0,17/0,18	0,6	Splicing
SNP 7	A/G	Exón 3	0,75/0,77	0,25/0,23	0,5	0,58/0,59	0,37/0,35	0,05/0,06	0,8	No
SNP 8	C/T	Intron 3	0,82/0,83	0,18/0,17	0,7	0,66/0,65	0,28/0,30	0,06/0,05	0,5	No
SNP 9	G/T	Exón 4	0,90/0,92	0,10/0,08	0,8	0,83/0,85	0,14/0,11	0,03/0,04	0,7	No
SNP 10	C/G	Exón 5	0,95/0,90	0,05/0,10	0,01	0,84/0,81	0,15/0,16	0,01/0,03	0,01	Leu228Pro
SNP 11	A/C	3 UTR	0,86/0,87	0,14/0,13	0,4	0,75/0,76	0,23/0,21	0,02/0,03	0,8	No
INDEL 1	GGACCT/-	Intron 3	0,65/0,66	0,35/0,34	0,4	0,42/0,43	0,38/0,38	0,20/0,19	0,8	No
STR 1	10,11,12,13,14	Intron 2	0,35/0,36	0,18/0,19	0,6	0,17/0,18	0,12/0,13	0,05/0,06	0,5	No
CNV 1	Duplic/wt	Exones 5-6	0,98/0,98	0,02/0,02	0,5	0,99/0,99	0,01/0,01	0,00/0,00	0,6	No
MUT 1	G/A	Exón 3	0,98/1,00	0,02/0,00	-	0,98/1,0	0,02/0,00	0,00/0,00	-	Arg167Leu
Haplo 1	ACAGA	SNPs 3-7	0,95/0,90	-	0,01	-	-	-	-	-
Haplo 2	GTCTG	SNPs 3-7	0,05/0,10	-	-	-	-	-	-	-

SNP5 y el SNP10 a nivel alélico y genotípico, igualmente se encuentra una asociación significativa con los haplotipos compuestos por los SNPs 3 al 7.

EJEMPLOS DE GENES DE IMPORTANCIA EN PSIQUIATRÍA

Gen DISC1

MILLAR y colaboradores ⁽²²⁾ analizaron una familia de Escocia en la cual 69 de los 87 miembros habían presentado diferentes trastornos mentales (esquizofrenia, depresión recurrente y otras alteraciones de la conducta) y observaron que en la región 1q42 se encontraron dos genes alterados por la translocación, llamados DISC1 y DISC2. El gen DISC1 codifica para una proteína con un dominio N-terminal globular y un dominio C-terminal en hélice (Tabla 3), cuya translocación produce una proteína truncada pero el gen DISC2 no codifica para estas proteínas. El gen DISC1 interacciona con varias proteínas relacionadas con el citoesqueleto y la diferenciación neuronal y el desarrollo del cerebro. Posteriormente, varios estudios de asociación y de ligamiento extendieron estos resultados a otras poblaciones ⁽²³⁾. En el 2007 se desarrolló un modelo transgénico con la isoforma truncada del gen DISC1, observándose alteraciones en el comportamiento de los animales de experimentación (hiperactividad o cambios en la activación sensoriomotora) y alteraciones estructurales en el cerebro ⁽²⁴⁾.

En el 2005, se identificaron mutaciones en el gen PDE4B en pacientes con esquizofrenia. Este gen codifica una proteína que interacciona con el gen DISC1 que es primordial en la vía de señalización del receptor NMDA, proteinkinasa A y proteínas CREB. ⁽²²⁾

El gen DISC1 regula la función sináptica a través de la interacción con una compleja red de proteínas, y su funcionamiento es esencial para la plasticidad neuronal. Este hecho apoya la hipótesis que sugiere la existencia de una alteración de la plasticidad sináptica como el mecanismo fisiopatológico de diferentes enfermedades neuropsiquiátricas ⁽²⁵⁾.
Tabla 2.

TABLA 2.

Lista de principales genes candidatos para esquizofrenia y depresión unipolar (con base en resultados positivos de meta-análisis de estudios de asociación genéticos publicados, extraído de López-León S, 2008 y SZgene database). Los genes que se encuentran en ambas listas están resaltados en negrilla.

Esquizofrenia		Depresión unipolar	
Abreviatura	Nombre completo	Abreviatura	Nombre completo
A P O E	apolipoprotein E	ACE	Angiotensin I converting enzyme (peptidyl-dipeptidase a) 1
C O M T	catechol-O-methyltransferase	A P O E	Apolipoprotein E
DAO	D-amino-acid oxidase	BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
DAOA	D-amino acid oxidase activator	C O M T	Catechol-O-methyltransferase
DRD1	dopamine receptor D1	DRD3	Dopamine receptor D3
DRD2	dopamine receptor D2	GABRA3	Gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, alpha 3
DRD4	dopamine receptor D4	GNB3	Guanine nucleotide binding protein (G protein), beta polypeptide 3
DTNBP1	dystrobrevin binding protein 1	HTR1A	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1a
GABRB2	gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, beta 2	HTR1B	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1b
GRIN2B	N-methyl-D-aspartate receptor subunit 2B	HTR2A	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2a
HP	haptoglobin	HTR2C	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2c
IL1B	interleukin 1, beta	MAOA	Monoamine oxidase A
M T H F R	5,10-methylenetetrahydrofolate reductase	M T H F R	5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (NADPH)
PLXNA2	plexin A2	SLC6A2	Solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, noradrenalin)
PPP3CC	protein phosphatase 3 (formerly 2B), catalytic subunit, gamma soform (calcineurin A gamma)	SLC6A3	Solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, dopamine),
S L C 6 A 4	solute carrier family 6 member 4	S L C 6 A 4	Solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, serotonin),
T P H 1	tryptophan hydroxylase 1	T P H 1	Tryptophan hydroxylase 1 (tryptophan 5-monoxygenase)

Gen Transportador de serotonina (5-HTT)

Es trascendental en la regulación de la función del sistema serotoninérgico. Mediante la recaptura de serotonina hacia la neurona presináptica se regula la cantidad de neurotransmisor disponible en la sinapsis ⁽²⁶⁾. El gen 5-HTT es regulado por las psicofármacos que se usan como antidepresivos y se sabe que algunos de los efectos comportamentales de la cocaína y las anfetaminas son debidos a la modulación del gen 5-HTT.

Existe un polimorfismo de repeticiones en la región promotora del gen 5-HTT, que se compone principalmente de dos alelos, llamados *short* (*s*) and *long* (*l*), dados por la presencia o ausencia de una secuencia de 44 bp. Este polimorfismo en el promotor conduce a diferencias en la expresión del gen entre alelos.

Estas variaciones genéticas en 5-HTT se han estudiado en diferentes entidades neuropsiquiátricas y se ha explorado su asociación con varios endofenotipos, incluyendo la activación funcional de áreas cerebrales. Es muy conocido el estudio longitudinal de CASPI y colaboradores quienes observaron interacción entre el genotipo de 5-HTT y la presencia de estrés ambiental previo para el riesgo de presentar un cuadro de depresión mayor ⁽²⁷⁾. Los modelos en ratón con alteraciones genéticas en el gen 5-HTT presentan alteraciones comportamentales ⁽²⁸⁾.

El polimorfismo de este gen también ha sido explorado en individuos de la población colombiana ⁽²⁹⁾.

BDNF

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) es una de las proteínas más importantes en la regulación de la plasticidad sináptica, dado que regula la función de varias proteínas pre y post sinápticas, actuando como un gen de respuesta frente a la activación de la vía NMDA-PKA-CREB ⁽³⁰⁾. Tabla 3

TABLA 3.
Información general sobre 10 genes de importancia en psiquiatría

Abrev.	Nombre	Chr	Posición	Tamaño	Proteína	# Exon	SNPs
SLC6A4	serotonin transporter	17q11.1	25,545,463-25,586,841	41,379 bp	630 aa, 70325 Da	15	177/5
BDNF	brain-derived neurotrophic factor	11p13	27,633,016-27,699,872	66,857 bp	247 aa, 27818 Da	2	163/5
NLGN3	neurexin 3	Xq13.1	70,281,436-70,307,776	26,341 bp	848 aa, 93895 Da	7	81/5
DISC1	disrupted in schizophrenia 1	1q42.1	229,829,184-230,243,641	414,458 bp	854 aa, 93611 Da	13	1632/7
APOE	apolipoprotein E	19q13.2	50,100,879-50,104,490	3,612 bp	317 aa, 36154 Da	4	54/18
COMT	catechol-O-methyltransferase	22q11.21	18,309,309-18,337,450	28,142 bp	271 aa, 30037 Da	6	312/8
MTHFR	5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (NADPH)	1p36.3	11,768,367-11,788,702	20,336 bp	656 aa, 74597 Da	12	223/14
TPH1	tryptophan hydroxylase 1	11p15.1	17,997,772-18,018,885	21,114 bp	444 aa, 50985 Da	10	82/2
SNAP-25	synaptosomal-associated protein, 25kDa	20p12.2	10,147,477-10,236,065	88,589 bp	206 aa, 23315 Da	8	500/3
DRD4	dopamine receptor D4	11p15.5	627,305-630,703	3,399 bp	467 aa, 48361 Da	4	107/6

Abrev.= Abreviatura, Chr=posición en cromosomas, tamaño esta dado en pares de bases, aa=aminoácidos, Da= daltons, #Exon= Numero de exones; en la columna de SNPs, el primer valor corresponde al numero total de SNPs en el gen y el segundo valor al numero de SNPs que alteran la secuencia de la proteina (nsSNPs).

EGAN y colaboradores encontraron un SNP (G/A) que conlleva a un cambio de valina (V) a metionina (M) en la posición 66 de la proteína ⁽³¹⁾. El alelo M fue asociado con puntuaciones más bajas en memoria episódica y en activación del hipocampo en humanos. La secreción de BDNF dependiente de la actividad sináptica fue menor en neuronas con el alelo M ⁽³¹⁾. Este SNP, y otras variaciones genéticas cercanas, han sido estudiadas en diferentes enfermedades neuropsiquiátricas (depresión unipolar, trastorno bipolar, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, entre otros), habiéndose observado asociaciones consistentes en diferentes poblaciones. Adicionalmente, algunas variaciones en el BDNF se han estudiado como correlatos genéticos de endofenotipos para enfermedades psiquiátricas, tales como niveles altos en la dimensión de neuroticismo ⁽³²⁾.

En los modelos genéticos en ratones para BDNF se observan alteraciones comportamentales y funcionales en el cerebro ⁽³³⁾.

El polimorfismo V66M ha sido estudiado en la población colombiana ⁽³⁴⁾.

Neurologina 3

Las neurologinas son una familia de proteínas que participan en la regulación de la plasticidad neuronal a través de las interacciones célula-célula y su unión con las neurexinas ⁽³⁵⁾. En dos hermanos de una familia suiza (uno afectado con autismo ligado al cromosoma X y otro hermano afectado con síndrome de Asperger ligado al cromosoma X) JAMAIN y colaboradores identificaron una mutación (C-T) en NLGN3 que produjo un cambio en la secuencia de la proteína (cambio de arginina a cisteína en la posición 451, -R451C-). Esta mutación produce alteraciones en el transporte intracelular de la proteína y la pérdida de la función promotora de sinapsis ⁽³⁶⁾.

Un modelo genético en ratón de esta mutación en NLGN3 produjo alteraciones comportamentales (disminución de la interacción social) acompañadas de aumento de la inhibición sináptica ⁽²⁴⁾. Estos hallazgos han sido replicados en otras poblaciones y han servido para la identificación de mutaciones en genes que participan en mecanismos relacionados ⁽³⁷⁾.

La participación del profesional de salud mental en la exploración de los aspectos genéticos es fundamental.

La sección de historia familiar de la historia clínica (la cual en algunos pacientes es muy evidente) es un primer paso hacia la identificación de familias que puedan ser informativas para los análisis genéticos^(38,39,40). Con la información de la historia familiar se puede construir un árbol familiar, que constituye un valioso elemento para visualizar el posible tipo de herencia subyacente y su potencial para ser incluidos en estudios moleculares.

La psiquiatría es históricamente una de las últimas áreas de la medicina en integrarse a los conceptos biológicos y genéticos desarrollados en las últimas décadas. Es necesario que varios de los conceptos de la biología y genética molecular sean integrados en la enseñanza de la psiquiatría⁽⁴¹⁾ para que los profesionales de la salud mental puedan tener mejores elementos para comprender la etiopatogenia de los trastornos mentales y la farmacodinamia de los psicofármacos que se utilizan en su tratamiento^(42, 43, 44).

Agradecimientos

DAF es apoyado por el *VIB International PhD Program*. DAF agradece a los Profesores HUMBERTO ARBOLEDA y JUAN YUNIS la posibilidad de entrar en el fascinante mundo de la genética molecular desde las tempranas épocas de estudiante de Medicina en la Universidad Nacional.

REFERENCIAS SELECCIONADAS

1. Lohmueller KE, Pearce CL, Pike M, Lander ES, Hirschhorn JN. Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nat Genet*. 2003 Feb; 33(2): 177-82.
2. Demyttenaere K, Bruffaerts R, Posada-Villa J, Gasquet I, Kovess V, Lepine JP, Angermeyer MC, et al. WHO World Mental Health Survey Consortium. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA*. 2004 Jun 2; 291(21): 25 81-90.
3. Uhl GR, Grow RW. The burden of complex genetics in brain disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Mar; 61(3): 223-9.

4. International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. *Nature*. 2005 Oct 27; 437(7063): 1299-320.
5. Abelson JF, Kwan KY, O'Roak BJ, Baek DY, Stillman AA, et al. Sequence variants in SLITRK1 are associated with Tourette's syndrome. *Science*. 2005 Oct 14; 310(5746): 317-20.
6. van Den Bogaert A, Del-Favero J, Van Broeckhoven C. Major affective disorders and schizophrenia: a common molecular signature? *Hum Mutat*. 2006 Sep; 27(9): 833-53.
7. van West D, Van Den Eede F, Del-Favero J, Souery D, Norrback KF, et al. Glucocorticoid receptor gene-based SNP analysis in patients with recurrent major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2006 Mar; 31(3): 620-7.
8. López-León S, Janssens AC, González-Zuleta Ladd AM, Del-Favero J, Claes SJ, Oostra BA, van Duijn CM. Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2008, en prensa.
9. Baum AE, Akula N, Cabanero M, Cardona I, Corona W, Klemens B, Schulze TG, Cichon S, et al. A genome-wide association study implicates diacylglycerol kinase eta (DGKH) and several other genes in the etiology of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2008 Feb; 13(2): 197-207.
10. Guttmacher AE, Collins FS. Genomic medicine—a primer. *N Engl J Med*. 2002 Nov 7; 347(19): 1512-20.
11. Sutrala SR, Goossens D, Williams NM, Heyrman L, Adolfsson R, Norton N, Buckland PR, Del-Favero J. Gene copy number variation in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2007 Nov; 96(1-3): 93-9.
12. Levy S, Sutton G, Ng PC, Feuk L, Halpern AL, Walenz BP, Axelrod N, Huang J, Kirkness EF, Denisov G, et al. The diploid genome sequence of an individual human. *PLoS Biol*. 2007 Sep 4; 5(10): e254.
13. Yunis JJ, Garcia O, Cuervo AG, Guio E, Pineda CR, Yunis EJ. Population data for PowerPlex 16 in thirteen departments and the capital city of Colombia. *J Forensic Sci*. 2005 May; 50(3): 685-702.
14. Bedoya G, Montoya P, García J, Soto I, Bourgeois S, Carvajal L, Labuda D, Alvarez V, Ospina J, Hedrick PW, Ruiz-Linares A. Admixture dynamics in Hispanics: a shift in the nuclear genetic ancestry of a South American population isolate. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 May 9; 103(19): 7234-9.
15. Forero DA, Pinzón J, Arboleda GH, Yunis JJ, Alvarez C, Cataño N, Arboleda H. Analysis of common polymorphisms in angiotensin-converting enzyme and apolipoprotein E genes and human longevity in Colombia. *Arch Med Res*. 2006 Oct; 37(7): 890-4.
16. Healy DG. Case-control studies in the genomic era: a clinician's guide. *Lancet Neurol*. 2006 Aug; 5(8): 701-7.
17. Cordell HJ, Clayton DG. Genetic association studies. *Lancet*. 2005 Sep 24-30; 366(9491): 1121-31

18. Venken T, Claes S, Sluijs S, Paterson AD, van Duijn C, Adolfsson R, Del-Favero J, Van Broeckhoven C. Genomewide scan for affective disorder susceptibility Loci in families of a northern Swedish isolated population. *Am J Hum Genet.* 2005 Feb;76(2):237-48.
19. Venken T, Del-Favero J. Chasing genes for mood disorders and schizophrenia in genetically isolated populations. *Hum Mutat.* 2007 Dec;28(12):1156-70.
20. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature.* 2007 Jun 7; 447(7145): 661-78.
21. Shifman S, Johannesson M, Bronstein M, Chen SX, Collier DA, Craddock NJ, Kendler KS, Li T, O'Donovan M, et al. Genome-Wide Association Identifies a Common Variant in the Reelin Gene That Increases the Risk of Schizophrenia Only in Women. *PLoS Genet.* 2008 Feb 15; 4(2): e28.
22. Millar JK, Pickard BS, Mackie S, James R, Christie S, Buchanan SR, Malloy MP, Chubb JE, Huston E, Baillie GS, et al. DISC1 and PDE4B are interacting genetic factors in schizophrenia that regulate cAMP signaling. *Science.* 2005 Nov 18; 310(5751): 1187-91.
23. Chubb JE, Bradshaw NJ, Soares DC, Porteous DJ, Millar JK. The DISC locus in psychiatric illness. *Mol Psychiatry.* 2008 Jan; 13(1): 36-64.
24. Tabuchi K, Blundell J, Etherton MR, Hammer RE, Liu X, Powell CM, Südhof TC. A neuroligin-3 mutation implicated in autism increases inhibitory synaptic transmission in mice. *Science.* 2007 Oct 5;318(5847):71-6.
25. Forero DA, Casadesus G, Perry G, Arboleda H. Synaptic dysfunction and oxidative stress in Alzheimer's disease: emerging mechanisms. *J Cell Mol Med.* 2006 Jul-Sep; 10(3): 796-805.
26. Lesch KP, Gutknecht L. Pharmacogenetics of the serotonin transporter. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005 Jul;29(6):1062-73.
27. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science.* 2003 Jul 18; 301(5631): 386-9.
28. Kaluuff AV, Jensen CL, Murphy DL. Locomotory patterns, spatiotemporal organization of exploration and spatial memory in serotonin transporter knockout mice. *Brain Res.* 2007 Sep 12; 1169: 87-97.
29. Forero DA, Arboleda G, Yunis JJ, Pardo R, Arboleda H. Association study of polymorphisms in LRP1, tau and 5-HTT genes and Alzheimer's disease in a sample of Colombian patients. *J Neural Transm.* 2006 Sep; 113(9): 1253-62.
30. Buckley PF, Mahadik S, Pillai A, Terry A Jr. Neurotrophins and schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007 Aug; 94(1-3): 1-11.
31. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, Zaitsev E, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell.* 2003 Jan 24; 112(2): 257-69.

32. Buckley PF, Mahadik S, Pillai A, Terry A Jr. Neurotrophins and schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007 Aug; 94(1-3): 1-11.
33. Chen ZY, Jinx D, Bath KG, Ieraci A, Khan T, Siao CJ, Herrera DG, et al. Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science.* 2006 Oct 6; 314(5796): 140-3.
34. Forero DAC, Benítez B, Arboleda G, Yunis JJ, Pardo R, Arboleda H. Analysis of functional polymorphisms in three synaptic plasticity-related genes (BDNF, COMT AND UCHL1) in Alzheimer's disease in Colombia. *Neurosci Res.* 2006 Jul; 55(3): 334-41.
35. Dean C, Dresbach T. Neuroligins and neurexins: linking cell adhesion, synapse formation and cognitive function. *Trends Neurosci.* 2006 Jan; 29(1): 21-9.
36. Chih B, Afridi SK, Clark L, Scheiffele P. Disorder-associated mutations lead to functional inactivation of neuroligins. *Hum Mol Genet.* 2004 Jul 15; 13(14): 1471-7.
37. Durand CM, Betancur C, Boeckers TM, Bockmann J, Chaste P, Fauchereau F, Nygren G, et al. Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nat Genet.* 2007 Jan; 39(1): 25-7.
38. Beskow LM, Burke W, Merz JF, Barr PA, Terry S, Penchaszadeh VB, Gostin LO, Gwinn M, Khoury MJ. Informed consent for population-based research involving genetics. *JAMA.* 2001 Nov 14; 286(18):2315-21.
39. Guttmacher AE, Collins FS, Carmona RH. The family history — more important than ever. *N Engl J Med.* 2004 Nov 25; 351(22): 2333-6.
40. Sánchez-Contreras MY, Vargas PA, Ramos LR, Velandia RA. Depressive symptoms associated with hereditary Alzheimer's disease: a case description. *Am J Alzheimers Dis Other Dement.* 2006 Dec-2007 Jan; 21(6): 411-5.
41. Martin JB. The integration of neurology, psychiatry, and neuroscience in the 21st century. *Am J Psychiatry.* 2002 May; 159(5): 695-704.
42. Van Den Bogaert A b, Slegers K, De Zutter S, Heyrman L, Norwalk KF, Adolfsson R, et al. Association of brain-specific tryptophan hydroxylase, TPH2, with unipolar and bipolar disorder in a Northern Swedish, isolated population. *Arch Gen Psychiatry.* 2006 Oct; 63(10): 1103-10.
43. Venken T, Alaerts M, Souery D, Goossens D, Sluijs S, Navon R, Van Broeckhoven C, Mendlewicz J, Del-Favero J, Claes S. Chromosome 10q harbors a susceptibility locus for bipolar disorder in Ashkenazi Jewish families. *Mol Psychiatry.* 2008 Apr; 13(4): 442-50.
44. Williams NM, Glaser B, Norton N, Williams H, Pierce T, Moskvina V, Monks S, Del Favero J, et al. Strong evidence that GNB1L is associated with schizophrenia. *Hum Mol Genet.* 2008 Feb 15; 17(4): 555-66.

SITIOS ONLINE RECOMENDADOS

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=OMIM -*Online Mendelian Inheritance in Man* <http://www.genecards.org/> -*Gene Cards*

<http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGateway> - Human Genome Browser

<http://www.schizophreniaforum.org/res/sczgene/default.asp> -SZGene

<http://users.skynet.be/dforero/index.htm> - Puede encontrar una lista de bases de datos y publicaciones recomendadas

GLOSARIO

Autosómico: Referido a los tipos de herencia relacionados con los cromosomas no sexuales.

Alelo: Cada una de las diferentes formas que puede presentar un marcador genético en la población.

Bloque haplotípico: Región en la cual diferentes marcadores se están segregando de manera no independiente y se encuentra un menor número de haplotipos.

CNV (Copy-Number Variation): Variación genética que puede corresponder a una duplicación o una deleción que afecte solamente una parte de un gen o varios genes completos y que puede presentarse también en sujetos sanos.

Cromosomas: Estructuras microscópicas en las que se organiza el genoma. El genoma humano tiene 23 pares de cromosomas, con 44 autosómicos, junto con la configuración XX en las mujeres y XY en los hombres.

Dominante: Tipo de herencia en la cual el fenotipo se presenta generalmente cuando una de las copias de un gen está mutada. Generalmente se debe a la ganancia de una función tóxica (acumulación de una proteína mutante, por ejemplo). Se caracteriza por que se encuentran varios afectados en varias generaciones (*patrón vertical*).

Endofenotipo: Característica observable que se presupone como menos compleja que las entidades diagnósticas actuales y más directamente relacionada con la acción de los genes; puede tratarse de variables neuropsicológicas o de imágenes cerebrales funcionales.

Epigenético: Factores que modulan la expresión o función génica.

Estudio de asociación: Estudio orientado a la comparación de las frecuencias de uno o varios marcadores genéticos entre un grupo de pacientes y uno de controles, no relacionados entre sí.

Estudio de ligamiento: Estudio orientado al análisis de la segregación de varios marcadores genéticos entre individuos afectados y no afectados dentro de familias informativas.

Exón: Región de un gen que se va a transcribir y va a estar presente en el mRNA mensajero.

Fenotipo: Características observables de los individuos, tales como los rasgos físicos o comportamentales.

Gen: Unidad de funcionamiento del genoma, cuya función principal es la de producir una proteína o molécula de ARN en términos fisiológicos.

Genoma: Combinación de todo el material genético. Los humanos poseen el genoma nuclear (que codifica para la mayoría de las proteínas) y el genoma mitocondrial.

Genómica: Disciplina que estudia las variaciones y dinámica de los genomas en los organismos.

Genotipo: Corresponde de manera general a la configuración genética de los individuos. También corresponde de manera específica a la combinación de alelos presentes para un mismo marcador genético en un individuo.

Haplotipo: Combinación de alelos en diferentes marcadores que son heredados en bloque.

HapMap: Proyecto interinstitucional orientado a conocer la variabilidad genética a nivel del genoma completo y su estructura en diferentes poblaciones.

Homocigoto/Heterocigoto: Homocigoto corresponde a los individuos que tienen dos copias de un mismo alelo para un marcador genético, heterocigoto tiene dos alelos diferentes.

HWE (*Hardy-Weinberg Equilibrium*): Representa la probabilidad que los genotipos de un marcador sean similares a la distribución esperada y basada en la frecuencia de los alelos.

Imprinting: Tipo de modificación epigenética en la cual el efecto de un alelo en un gen es modificado dependiendo de su origen paterno o materno.

Intrón: Región de un gen que no se transcribe en el RNA mensajero maduro y que se encuentra entre los exones.

LD (*linkage disequilibrium*): Desequilibrio de ligamiento, indicador sobre el nivel de independencia en la segregación de marcadores en una región.

Ligado a X: Patrón de herencia en la cual los hombres tienen un mayor grado de afectación que las mujeres (las cuales generalmente son solamente portadores asintomáticas de la mutación) y que se relaciona con alteraciones en los genes del cromosoma X.

LOD: Es un parámetro usado para describir la significancia estadística de los estudios de ligamiento.

MicroRNAs: Moléculas cortas de ARN que no codifican proteínas pero que regulan la expresión de otros genes; a través de su unión a las regiones 3'UTR de los genes blanco pueden inhibir la traducción de los RNA mensajeros.

Mutación: Cambio en la secuencia de una región, que se presenta casi exclusivamente en pacientes afectados y que altera la función de la proteína o molécula codificada.

PCR: Reacción de cadena de la polimerasa. Esta metodología permite amplificar de manera exponencial una región específica del genoma.

Polimorfismo: Variación de un marcador genético entre individuos que se presenta en más de uno por ciento de la población.

Primers: Reactivos que se unen a regiones específicas del genoma y permiten amplificarlas por PCR.

Promotor: Región que regula la expresión del gen, generalmente contiene los sitios de unión para los factores de transcripción.

Recesivo: Tipo de herencia en la cual el fenotipo se presenta generalmente solo cuando las dos copias normales de un gen no están presentes, es común en deficiencias enzimáticas. Se caracteriza por que se encuentran varios afectados dentro de una generación (*patrón horizontal*).

SNP: (*single nucleotide polymorphism*): Polimorfismo que se caracteriza por la variación de un nucleótido en una región específica del genoma, generalmente tiene dos alelos; es el tipo de variación genética más frecuente.

Splicing: Mecanismo por los cuales los exones son procesados para producir el ARN mensajero maduro.

STR: (*short-tandem repeat*): Marcadores genéticos caracterizados por repeticiones en tandem, los alelos varían dependiendo del número de repeticiones.

Transcripción del ARN: Proceso por el cual la información almacenada en el ADN se convierte en RNA mensajero.

Traducción del ARN: Proceso por el cual la información almacenada en RNA mensajero se convierte en proteína.

UTR: (*untranslated Region*): Región de un gen que se sintetiza como RNA pero que no se traduce en proteína; puede ser importante para la regulación temporal y espacial de la expresión génica.

Beatriz Caamaño León*
Jairo M. González Díaz**

Bases genéticas de la esquizofrenia: avances recientes

- **Introducción**
- **La esquizofrenia es un trastorno heredable**
- **El gen DTNBP1**

* Médico Psiquiatra. Docente Jefe del Departamento de Psiquiatría del Programa de Medicina de la Universidad del Magdalena. Directora del Grupo de Investigación en Psiquiatría de la Universidad del Magdalena (Grupo PUMA). Miembro Titular Asociación Colombiana de Psiquiatría Biológica. Santa Marta, Colombia. Correspondencia: E-mail: tizhelen@gmail.com.

** Estudiante de Décimo Semestre de Medicina de la Universidad del Magdalena. Investigador Principal del Grupo de Investigación en Psiquiatría de la Universidad del Magdalena (Grupo PUMA), Santa Marta, Colombia.
Grupo de Investigación en Psiquiatría de la Universidad del Magdalena. Calle 18 No. 21-104, Apto. 101, Tel. (5) 4349438, Santa Marta, Colombia.

- Neuregulina 1 (NRG1)
- D-aminooxido oxidasa (DAAO)
- Genes COMT, PRODH y ZDHHC8
- Gen (DISC1)
- Oros genes probablemente involucrados
- Implicaciones fisiopatológicas y direcciones futuras

INTRODUCCIÓN

LA ESQUIZOFRENIA es una enfermedad mental caracterizada por psicosis, empobrecimiento emocional, deterioro cognoscitivo y disfunción social. Aunque los síntomas deficitarios están presentes desde tempranas edades, el cuadro clínico típico se manifiesta, usualmente, entre el segundo y el tercer decenio de vida, con un curso episódico y deteriorante ⁽¹⁾. Afecta aproximadamente al 1% de la población mundial y tiene una tasa de incidencia media de 15,2 por 100.000 habitantes ⁽²⁾.

Debido a su gran impacto y su particular complejidad, se han propuesto varias hipótesis sobre su etiología y se han realizado innumerables trabajos encaminados a dilucidar los procesos patogénicos subyacentes aunque, a la fecha, no se han obtenido resultados concluyentes. JABLENSKY afirma que sería difícil encontrar otras condiciones médicas investigadas con igual rigor y persistencia a lo largo de un siglo con resultados que no suministran claves para su comprensión total y abordaje terapéutico ⁽³⁾. Aún así, los estudiosos del tema están de acuerdo en afirmar que los hallazgos genéticos son primordiales porque los estudios publicados proporcionan evidencia estadísticamente significativa y neurobiológicamente bien fundamentadas y sugieren que la susceptibilidad al trastorno está regida por la expresión de varios genes que interactúan con diversos factores ambientales.

En el presente artículo presentamos una revisión de los avances realizados en los últimos años en el área de la genética de la esquizofrenia,

pero dado que es imposible describir la miríada de genes que han sido reportados, nos enfocaremos en algunos de los nuevos hallazgos que han sido exitosamente replicados o que, por una u otra razón, resultan de particular interés.

LA ESQUIZOFRENIA ES UN TRASTORNO HEREDABLE

Los resultados de estudios en familias, gemelos y adoptados muestran que el riesgo de desarrollar esquizofrenia es mayor entre los parientes de los individuos afectados, como resultado de la carga genética más que de un ambiente compartido.

GOTTESMAN partiendo de estudios realizados en familias europeas entre 1921 y 1987, sugiere que la posibilidad de sufrir esquizofrenia a lo largo de la vida es mayor en cuanto más cercano es el parentesco con el individuo afectado y mayor el número de enfermos en la familia ⁽⁴⁾. Además cuando el hijo biológico de un individuo con esquizofrenia es adoptado por una familia sana, su riesgo de desarrollar esquizofrenia continúa siendo alrededor de diez veces mayor que el de la población general. Pero también se ha observado que el 85% de los pacientes con esquizofrenia no tienen un familiar en primer grado afectado, el 60% no tiene un pariente enfermo ni en primero ni segundo grado y la aparición de la enfermedad en gemelos monozigotos dista de ser del 100%, razones que demuestran que la herencia de esta enfermedad no sigue un patrón monogénico mendeliano ^(4,5).

Consecuentemente, el modelo poligénico, que supone la influencia de múltiples genes relacionados directamente con factores ambientales específicos y otros procesos epigenéticos, es el más aceptado para explicar la transmisión de la esquizofrenia ⁽⁵⁾. De otra parte, la concordancia entre gemelos monozigotos fluctúa entre el 41-65% y en dizigotos entre el 1-28% y presenta una heredabilidad general cercana al 85%, por lo que entre los trastornos genéticos complejos la esquizofrenia tiene una de las mayores tasas de heredabilidad ⁽⁵⁾.

Sin embargo, la búsqueda de genes susceptibles ha sido lenta y a veces frustrante debido a la existencia de múltiples *loci* probablemente implicados y a las dificultades inherentes al estudio de un trastorno definido enteramente por la historia clínica que no presenta marcadores

diagnósticos que permitan separarlo de otras enfermedades. Así, tras casi veinte años de investigación internacional se han propuesto varios genes candidatos y en los últimos años han sido publicados dos meta-análisis de *genome-wide linkage scans* que han arrojado resultados prometedores^(6,7). En una revisión de veinte estudios realizados en múltiples etnias, LEWIS y colaboradores concluyen que es altamente probable que las regiones con mayor evidencia de asociación con esquizofrenia sean 2p-q, 5q, 3p, 11q, 6p, 1p-q, 22q, 8p, 20p y 14p, seguidos (con menor evidencia) por las regiones 16q, 18q, 10p, 15q, 6q y 17q⁽⁶⁾. Por su parte, BADNER y GERSHON encontraron evidencia significativa sólo para los *loci* 8p, 13q y 22q, seguidos de 1q, 2q, 6q y 15q⁽⁸⁾.

EL GEN DTNBP1

El interés por el gen que codifica para la proteína de unión a la distrobrevina (*DTNBP1*), el ortólogo humano del gen murino de la disbindina (*dysbindin*), surgió a partir del trabajo de STRAUD y colaboradores quienes en una muestra de 270 familias irlandesas demostraron que SNPs (*single-nucleotide polymorphisms*) dentro del gen *DTNBP1*, ubicado en la región 6p22.3, están fuertemente asociados con esquizofrenia y fenotipos relacionados⁽⁹⁾. Ya en dos reportes previos del *Irish Study of High Density Schizophrenia Families, ISHDSF*, los autores habían presentado evidencia que apoya la asociación de esquizofrenia con los genes localizados en la región 6p24-21⁽⁹⁾. Los resultados observados por el equipo de STRAUB fueron reproducidos por VAN DEN OORD y colaboradores al estudiar una muestra de 268 familias pertenecientes al ISHDSF⁽¹⁰⁾.

SCHWAB y colaboradores al evaluar la asociación reportada para el ISHDSF, estudiaron 78 familias alemanas e israelíes y 127 “tríos” (hijos afectados con sus padres) de Alemania y Hungría, observando evidencia de asociación tanto en ambas muestras como en la muestra total⁽¹¹⁾. Por su parte, VAN DEN BOGAERT y colaboradores al estudiar una muestra de alemanes, polacos y suizos, encontraron asociación significativa cuando los individuos tenían historia familiar de esquizofrenia y trastornos relacionados⁽¹²⁾. En una muestra multiétnica en los Estados Unidos, FUNKE

y colaboradores encontraron asociación positiva entre las variantes del gen *DTNBP1* en caucásicos e hispanoamericanos ⁽¹³⁾ y resultados similares fueron hallados por NUMAKAWA y colaboradores al observar asociación significativa entre la variación de este gen y la aparición de esquizofrenia en pacientes japoneses ⁽¹⁴⁾.

Los resultados de los estudios comentados permiten suponer que el gen *DTNBP1* confiere cierto grado de susceptibilidad, al menos para algunas poblaciones de individuos, aún cuando no se hayan identificado completamente las variantes específicas de susceptibilidad.

La función de la disbindina en el cerebro es aún desconocida, pero se sabe que hace parte del complejo de proteínas asociadas a la distrofina (*Dystrophin-associated protein complex, DPC*), específicamente alfa y beta-distrobrevinas, grupo de proteínas que se hallan en el sarcolema y en el tejido cerebral, tanto a nivel presináptico como postsináptico. Esta proteína se expresa en las neuronas glutamatérgicas y las sinapsis hipotalámicas.

NUMAKAWA y colaboradores sugieren que la sobreexpresión de esta proteína incrementa los niveles basales de glutamato extracelular y promueve la salida del neurotransmisor promovida por el potasio e induce la expresión de dos proteínas presinápticas, la SNAP25 y la sinapsina 1 ⁽¹⁴⁾. TALBOT y colaboradores observaron una relación inversa entre los niveles presinápticos de disbindina en el hipocampo y los del transportador vesicular de glutamato (*Vesicular Glutamate Transporter, VGlutT-1*) ⁽¹⁵⁾. De igual manera, también se ha observado una posible interacción entre *DTNBP1* y la vía de señalización AKT1, implicada en la supervivencia neuronal y cuyo gen ha sido recientemente asociado con esquizofrenia ⁽¹⁶⁾.

NEUREGULINA 1 (*NRG1*)

El grupo Decode Genetics identificó en 2002 al gen que codifica la neuregulina 1, *NRG1*, ubicado en el brazo corto del cromosoma 8, como un gen candidato para la esquizofrenia ⁽¹⁷⁾. Según los investigadores tres hechos apoyan la hipótesis: la asociación entre el gen y la aparición de esquizofrenia en otras poblaciones, la reducción de receptores NMDA en ratones con *NRG1* disminuido y la manifestación de endofenotipos esquizofreniformes en ratones con mutaciones de la *NRG1* o de sus re-

ceptores que revierten con clozapina. El mismo equipo de investigadores confirmó los resultados en un estudio con 609 pacientes escoceses, en quienes se observó una frecuencia de aparición de los haplotipos implicados dos veces mayor en los casos que en los controles. En ambas muestras se demostró la presencia del mismo haplotipo, Hap_{ICE}⁽¹⁸⁾. Este haplotipo se encontró, con diversos grados de asociación, en un estudio realizado en Reino Unido y en dos muestras japonesas. En otros estudios también se ha observado asociación significativa entre este gen y la aparición de esquizofrenia, no necesariamente con el haplotipo islándico.

El gen *NRG1* ocupa 1,2 Mb y da origen a múltiples y distintas isoformas, las cuales han sido divididas en tres grupos de acuerdo con las diferencias en su amina terminal: Tipo I (inductor de la actividad del receptor de acetilcolina, de la heregulina o factor de diferenciación neu), Tipo II (factor de crecimiento glial) y Tipo III, todas las isomorfias que tienen un dominio semejante al factor de crecimiento epitelial (EGF-like) que es responsable de la activación de las tirosin-kinasas de su receptor, ErbB2 y ErbB4⁽¹⁹⁾. La identificación reciente de exones adicionales en el extremo 5' del gen sugiere la existencia de nuevos tipos de *NRG1* (IV a VI) en el cerebro. El gen *NRG1* puede estar relacionado con la enfermedad esquizofrénica debido a su rol en el neurodesarrollo, la plasticidad sináptica y la regulación del glutamato y de otros neurotransmisores^(19,20).

A pesar de no haber sido identificadas aún las variantes de susceptibilidad, los hallazgos sugieren que alteraciones en la expresión o *splicing* del mRNA puedan estar involucradas en la etiología de la esquizofrenia, si se tiene en cuenta que las alteraciones se hallan en zonas no codificantes localizadas en el extremo 5' del gen (como en el caso del haplotipo islándico) y el extremo 3'. De hecho, LAW y colaboradores al examinar muestras de tejido hipocámpico pertenecientes a 44 pacientes estadinenses observaron sobre-regulación de la expresión de la neuregulina tipo I y asociación entre su expresión y la de la neuregulina tipo IV con SNPs pertenecientes al haplotipo islándico, resultados que apoyan la hipótesis que postula que variaciones en la expresión de las isoformas es el mecanismo molecular que permite la asociación entre el gen *NFG1* y la esquizofrenia⁽²¹⁾.

D-AMINOACIDO OXIDASA (DAAO)

El grupo francés Genset estudió el locus 13q22-q34 en una muestra de individuos franco-canadienses e identificó dos regiones de asociación y en una de ellas investigaron dos genes que habitualmente se expresan en el tejido cerebral: el G30 y el G72 ⁽²²⁾. El producto del gen G72 es una proteína de 153 aminoácidos que *in vitro* interactúa con la D-aminoácido oxidasa (razón por la cual el gen es conocido como *DAOA*, *D-aminoacid oxidase activator*), una enzima que oxida la D-serina, la cual es un activador alostérico del receptor glutamatérgico tipo NMDA ⁽²²⁾. Los autores obtuvieron resultados similares en una muestra de pacientes rusos. SCHUMACHER y colaboradores replicaron el estudio con una muestra alemana, en la que genotipificaron siete SNPs en el gen G72 y tres en el gen DAAO en 599 pacientes (300 con diagnóstico de Trastorno Bipolar y 299 con esquizofrenia) hallando asociación entre polimorfismos de ambos genes y la aparición de esquizofrenia, en tanto que en los pacientes con Trastorno Bipolar se encontró asociación sólo con el gen G72 ⁽²³⁾.

En un estudio realizado 588 pacientes chinos y 183 escoceses, MA y colaboradores encontraron asociación significativa entre SNPs de los genes G30 y G72 y la aparición de esquizofrenia en ambas muestras. Sin embargo, GOLDBERG y colaboradores no encontraron asociación significativa entre esquizofrenia y haplotipos específicos del complejo genético G72/G30, pero sí identificaron un genotipo que se relaciona con fenotipos cognoscitivos intermedios que han sido descritos en casos de esquizofrenia ⁽²⁵⁾.

Sin embargo, el resultado de un meta-análisis con 16 polimorfismos para los genes DAAO y G72/G30 sugiere que existe una asociación débil entre el complejo G72/G30 y la aparición de esquizofrenia ⁽²⁶⁾.

GENES COMT, PRODH Y ZDHC8

El Síndrome de DI GEORGE o Síndrome velocardiofacial (SVCF) está asociado con microdeleciones (pérdida de un fragmento de ADN) en la banda 11 del brazo largo del cromosoma 22. Aunque sus características fenotípicas son variables y complejas, los pacientes presentan alteraciones morfológicas características: paladar hendido, malformaciones en cadera y piernas y defectos cardíacos congénitos que se acompañan de dificultades en el aprendizaje y altas tasas de esquizofrenia, cuyo riesgo

es 25-30 veces mayor que el de la población general, lo que sugiere que más de un gen está implicado en la mayor susceptibilidad a la esquizofrenia que se observa en estos pacientes⁽²⁷⁾.

En investigaciones con ratones que presentan delección de los ortólogos murinos del locus humano 22q11 se han observado comportamientos semejantes a los presentados por pacientes esquizofrénicos y hoy día se sabe que las proteínas codificadas por los genes ubicados en este locus juegan un papel primordial en el neurodesarrollo. Existe evidencia sólida sobre la relación existente entre tres genes ubicados en esta región y la aparición de esquizofrenia: el gen que codifica para la catecol-orto-metil transferasa (COMT), el gen PRODH que codifica para la prolina deshidrogenasa y el gen ZDHHC8⁽²⁸⁾.

La COMT es una enzima que inactiva los neurotransmisores y hormonas catecolamínicas y sus metabolitos mediante un proceso de metilación. En la secuencia codificante para la COMT se presenta un polimorfismo guanina-adenina que produce una sustitución valina por metionina (Val/Met) en los codones 108 y 158 de sus formas soluble citoplásmica (S-COMT) y de membrana (MB-COMT) que produce una enzima más activa para la variante G (alelo Val) que para la variante A (alelo Met)⁽²⁹⁾.

EGAN y colaboradores observaron que el alelo Val se asocia con las características cognitivas presentes en la esquizofrenia (pobre desempeño en pruebas de memoria de trabajo e ineficiencia en el procesamiento de información en la corteza prefrontal)⁽³⁰⁾. SHIFMAN y colaboradores en un estudio con 700 pacientes Ashkenazi y 4000 controles encontraron que la asociación con el polimorfismo Val/Met fue modesto comparada con la elevada asociación que se observaron con otros dos polimorfismos en el intron 1 y el extremo 3'⁽³¹⁾. BRAY y colaboradores observaron que el haplotipo implicado está asociado con menor expresión del mRNA COMT en el extremo 3' del gen que se transcribe en el tejido cerebral humano y muestra disminución relativa del alelo asociado⁽³²⁾, hallazgos que apoyan la hipótesis que postula la existencia de un estado de hiperdopaminergia en la esquizofrenia.

El gen PRODH2 codifica la prolina deshidrogenasa, una enzima mitocondrial que convierte la prolina en $\Delta 1$ -pirrolina-5-carboxilato y está implicada en la transferencia del potencial redox a lo largo de la membra-

na mitocondrial. Los pacientes que no poseen el gen presentan hiperprolinemia, estado que se ha descrito en pacientes con SVCF y en enfermos esquizofrénicos ⁽²⁷⁾.

El gen está relacionado con la disponibilidad de glutamato y comportamientos anormales observados en ratones carentes del gen que son análogos a algunas alteraciones comportamentales de los pacientes con esquizofrenia. LIU y colaboradores postulan que el haplotipo asociado y las sustituciones *mis-sense* en el exón 12 son factores de riesgo para esquizofrenia, especialmente cuando el trastorno se inicia en la infancia ⁽³³⁾, postulado que coincide con los resultados del trabajo de MAYNARD y colaboradores quienes observaron que el gen se expresa, especialmente, en la adolescencia ⁽²⁷⁾.

Sin embargo, los resultados de los estudios no son concluyentes, lo que sugiere la existencia de genes adyacentes que puedan contribuir a la susceptibilidad a la enfermedad, como lo proponen LIU y colaboradores quienes observaron que el gen ZDHHC8, probablemente una palmitoil transferasa transmembrana (cuyo gen fue descrito en este estudio como KIAA1292) está relacionado con alteraciones conductuales en ratones carentes del mismo y presenta un efecto dismórfico sexual ⁽³³⁾. Estudios posteriores han demostrado la presencia de una asociación débil entre este gen y la esquizofrenia ⁽²⁸⁾.

GEN DISRUPTED IN SCHIZOPHRENIA (DISC1)

MILLAR y colaboradores ⁽³⁴⁾ y BLACKWOOD y colaboradores ⁽³⁵⁾ han descrito una translocación recíproca balanceada (1;11)(q42.1;q14.3) que altera (*disrupt*) dos genes en el cromosoma 1: el DISC1 y gen DISC2, alteración que podría estar relacionada con la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. CALLICOT y colaboradores demostraron que los polimorfismos en este gen, que se expresa especialmente en el hipocampo, se acompañaban de disminución del volumen de la sustancia gris del hipocampo y menor rendimiento en pruebas cognitivas ⁽³⁶⁾, resultados que son similares a los reportados por KVAJO y colaboradores quienes usando modelos murinos con una translocación cromosómica ortóloga, demostraron que la función alterada de DISC1 se expresa como alteración de los circuitos neuronales del hipocampo y la corteza prefrontal medial que origina déficit en la memoria ejecutiva ⁽³⁷⁾.

Aun cuando son desconocidas las funciones de este gen, los resultados preliminares sugieren que el producto codificado por este gen es muy importante en el neurodesarrollo, la función del citoesqueleto y la señalización mediada por el AMP cíclico ⁽³⁸⁾.

OTROS GENES PROBABLEMENTE INVOLUCRADOS

En los estudios de mutaciones en el locus 1q22 en familias canadienses BRZUSTOWICKZ y colaboradores encontraron asociación entre el gen NOS1AP (CAPON) y la aparición de la esquizofrenia en este grupo de pacientes ⁽³⁹⁾, hallazgo que también fue reportado en familias chinas y estadounidenses, en los cuales se ha observado un aumento en los niveles de mRNA asociado y, por lo tanto, la mayor actividad del receptor NMDA, podría alterar la función neuronal y promover la aparición de esquizofrenia. Recientemente se ha publicado un trabajo realizado con población suramericana donde se mostró asociación entre el gen y los síntomas negativos de la esquizofrenia ⁽⁴⁰⁾.

Los genes MOXD1-STX7-TRARs codifican productos como la monooxigenasa dopamina-beta-hidroxilasa-like 1, la syntaxin 7 y los genes conocidos del *trace amine receptor* que se localizan en la región 6q23.2. Las aminas *trace* son aminas endógenas similares a las clásicas aminas biógenas cuya acumulación a nivel neuronal podría estar relacionada con la etiopatogenia de varios trastornos mentales. DUAN y colaboradores encontraron evidencia de fuerte asociación entre la esquizofrenia y SNPs ubicados en el gen *TRAR4*, hallazgos que han sido replicados en otros estudios ⁽⁴¹⁾.

MIRNICS y colaboradores encontraron disminución consistente y significativa en la corteza prefrontal del gen *RGS4* que regula las señales de la proteína G tipo 4 en una muestra de pacientes esquizofrénicos ⁽⁴²⁾, hallazgo que ha sido replicado por CHOWDARY y colaboradores ⁽⁴³⁾ y CHEN y colaboradores ⁽⁴⁴⁾.

Los reguladores de señales de las proteínas G controlan la duración y regulan el tiempo de las señales intracelulares de varios receptores asociados a proteínas G.

Varias estudios implican al gen de la subunidad A gamma de la calcineurina (PPP3CC) con la aparición de esquizofrenia, dado sus efectos

en animales de experimentación, las funciones que cumple la calcineurina en el sistema nervioso y la localización del gen en la región 8p21.3, región asociada con mayor susceptibilidad para la enfermedad ⁽⁴⁵⁾.

PIMM y colaboradores encontraron asociación entre el gen Epsin 4, localizado en la región 5q33, que codifica una proteína clatrin-asociada que juega un importante rol en el transporte y estabilidad de las vesículas de neurotransmisores con la predisposición a la esquizofrenias ⁽⁴⁶⁾. También se ha descrito asociación entre genes de las subunidades del receptor GABA_A (GABRA1, GABRP y GABRA6), SNPs y haplotipos y el trastorno esquizofrénico ⁽²⁸⁾.

IMPLICACIONES FISIOPATOLÓGICAS Y DIRECCIONES FUTURAS

Sin lugar a dudas, los recientes hallazgos en el área de la genética constituyen un paso importante hacia la comprensión de la etiopatogenia de la esquizofrenia, que corrobora la existencia de factores hereditarios en el trastorno y apoya varias de las teorías neurobiológicas propuestas pero, a su vez, plantea nuevas hipótesis y contribuye al abordaje novedoso de la enfermedad.

Resulta interesante que los genes hasta ahora involucrados en la etiopatogenia de la esquizofrenia, juegan un papel importante en funciones relacionadas con mantenimiento de la citoarquitectura y el crecimiento neuronal, las señales intracelulares o los factores de crecimiento neuronal, cuya alteración puede ocasionar fallas en el neurodesarrollo que se asocian con la aparición de los síntomas esquizofrénicos. Tabla 1

Basados en estos hallazgos, algunos investigadores afirman que la nueva evidencia constituye un argumento sólido para proponer como “vía final común” al receptor glutamérgico NMDA por un efecto de “Seis grados de Separación” ⁽²⁸⁾. Sin embargo se debe tener en cuenta que las funciones de los genes asociados aún no son del todo comprendidas y que las mismas son tan variadas y complejas que podrían contribuir a la patogenia de la enfermedad de múltiples maneras.

De ahí, que resulta prioritario para los investigadores la búsqueda constante de nuevos genes y el estudio profundo de los ya involucrados, así como la correlación genotipo-fenotipo y la identificación de los factores epigenéticos involucrados ^(28,47).

Tabla 1**Genes posiblemente relacionados con la etiopatogenia de la esquizofrenia**

GEN	LOCUS	PRODUCTO	PROBABLES FUNCIONES
<i>DTNBP1</i>	6p22.3	Distrobrevina	Transporte vesicular, en especial en el caso del glutamato.
<i>NRG1</i>	8p12-p21	Neuregulina	Neurodesarrollo, plasticidad sináptica, regulación del glutamato.
<i>G72</i>	13q22-q34	Activador de la D-aminoácido oxidasa (DAAO)	La DAAO es una enzima capaz de oxidar la serina, que es un activador alostérico del receptor NMDA.
COMT	22q11	Catecol-O-metil transferasa	Inactivación de neurotransmisores catecolamínicos.
PRODH2	22q11	Prolina deshidrogenasa	Conversión de la prolina en Δ^1 -pirrolina-5-carboxilato y transferencia del potencial redox a lo largo de la membrana mitocondrial.
ZDHHC8	22q11	Palmitoil transferasa transmembranal (?)	Desconocidas.
DISC1	1q42.1	Desconocido	Neurodesarrollo, citoesqueleto, Señalización basada en AMPc.
<i>CAPON</i>	1q22	Desconocido	Alteraciones del Receptor NMDA.
<i>TRAR4</i>	6q23.2	Receptor de aminas trazas Tipo 4	Señalización y posiblemente metabolismo o internalización de aminas trazas.
<i>RGS4</i>	1q21-22	Regulador tipo 4 de la señalización de la Proteína G	Control de la duración y el tiempo de señalización intracelular de muchos receptores asociados a proteínas G.
<i>PPP3CC</i>	8p21.3	Subunidad A gamma de la calcineurina	Relacionadas con las funciones de la calcineurina
<i>Epsin4</i>	5q33	Proteína Clatrina-asociada (?)	Transporte y Estabilidad de las Vesículas que albergan Neurotransmisores
<i>GABR</i>	5q33	Subunidades del receptor GABA	Relacionadas con las funciones del Ácido Gamma-Amino Butírico

Indudablemente la meta final es proveer claves sobre la fisiopatología de la esquizofrenia, que permitan implementar estrategias terapéuticas eficaces que produzcan resultados clínicos cada vez más favorables.

Sin embargo, aún quedan muchos interrogantes por esclarecer... ¿Es la esquizofrenia una enfermedad única con múltiples expresiones o varias enfermedades con manifestaciones semejantes? ¿Su etiopatogenia es compartida por otros trastornos mentales? ¿La esquizofrenia es una manifestación de un amplio y único espectro de trastornos mentales? ¿Es posible llegar a la estandarización de un método paraclínico de diagnóstico en esquizofrenia?, ¿Tienen mayor peso los factores genéticos o los ambientales en la patogenia?, ¿Existe, a nivel biomolecular, un límite preciso entre salud y enfermedad?

Las preguntas están planteadas y en el horizonte de la genética parece vislumbrarse respuestas adecuadas.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer al Profesor MARLON CHARRIS y al doctor JAIRO GONZÁLEZ LOBELO por sus oportunos y valiosos aportes, sus sugerencias y correcciones.

REFERENCIAS

1. Téllez-Vargas J. *Dimensiones clínicas y cognoscitivas de la esquizofrenia*. En: Aspectos neurocognoscitivos de la esquizofrenia. Téllez J, Mato A. (editores). 2001. Bogotá. Nuevo Milenio Editores, Segunda edición.
2. Mazzotti G, Vega-Dienstmaier J. *Aspectos epidemiológicos*. En: Aspectos neurocognoscitivos de la esquizofrenia. Téllez J, Mato A. (editores). 2001. Bogotá. Nuevo Milenio Editores, Segunda edición.
3. Jablensky A. Sotyping schizophrenia: implications for genetic research. *Mol Psychiatry*. 2006 sep; 11(9): 815-36
4. Gottesman I, Shields J. A polygenic theory of schizophrenia. *Proc Nat Acad Sci*. 1967; 58: 199-205
5. Harrison PJ, Owen MJ. Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet*. 2003; 361: 417-419
6. Lewis C, Levinson D, Wise L, et al. Scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, Part II: Schizophrenia. *Am J Hum Genet*. 2003; 73: 34-48
7. Sklar P, Pato MT, Kirby A. Genome-wide scan in Portuguese island families identifies 5q31-5q35 as a susceptibility locus for schizophrenia and psychosis. *Mol Psychiatry*. 2004; 9: 213-218

8. Badner J, Gershon E. Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2002; 7: 405-411
9. Straub RE, Jiang Y, MacLean CJ, et al. Genetic Variation in the 6p22.3 Gene DTNBP1, the Human Ortholog of the Mouse Dysbindin Gene, Is Associated with Schizophrenia. *Am J Hum Genet*. 2002; 71: 337-348
10. van den Oord EJ, Sullivan PF, Jiang Y, Walsh D, O'Neill FA, Kendler KS, Riley BP. Identification of a high-risk haplotype for the dystrobrevin binding protein 1 (DTNBP1) gene in the Irish study of high-density schizophrenia families. *Mol Psychiatry*. 2003 May; 8(5): 499-510
11. Schwab SG, Knapp M, Mondabon S, Hallmayer J, Borrmann-Hassenbach M, et al. Support for association of schizophrenia with genetic variation in the 6p22.3 gene, dysbindin, in sib-pair families with linkage and in an additional sample of triad families. *Am J Hum Genet*. 2003 Jan; 72(1): 185-90
12. Van Den Bogaert A, Schumacher J, Schulze TG, Otte AC, Ohlraun S, et al. The DTNBP1 (dysbindin) gene contributes to schizophrenia, depending in family history of the disease. *Am J Hum Genet*. 2003 Dec; 73(6): 1438-43
13. Funke B, Finn CT, Plocik AM, Lake S, DeRosse P, et al. Association of the DTNBP1 locus with schizophrenia in a U.S. population. *Am J Hum Genet*. 2004 Nov; 75(5) 891-8
14. Numakawa T, Yagasaki Y, Ishimoto T, Okada T, Suzuki T, et al. Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia. *Hum Mol Genet*. 2004 Nov; 13(21): 2699-708
15. Talbot K, Eidem WL, Tinsley CL, Benson MA, Thompson EW, et al. Dysbindin-1 is reduced in intrinsic, glutamatergic terminals of the hippocampal formation in schizophrenia. *J Clin Invest*. 2004 May; 113(9): 1353-63
16. Turunen JA, Peltonen JO, Pietiläinen OP, Hennah W, Loukola A, Paunio T, et al. The role of DTNBP1, NRG1, and ATK1 in the genetics of schizophrenia in Finland. *Schizophr Res*. 2007 Mar; 91(1-3): 27-36
17. Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, Bjornsdottir S, Sigmundsson T, Ghosh S, Brynjolfsson J, et al. Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet*. 2002 Oct; 71(4): 877-92
18. Stefansson H, Sarginson J, Kong A, Yates P, Steinthorsdottir V, Gudfinnsson E, et al. Association of neuregulin 1 with schizophrenia confirmed in a Scottish population. *Am J Hum Genet*. 2003 Jan; 72(1): 83-7
19. O'Donovan MC, Williams NM, Owen MJ. Recent advances in the genetics of schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2003; 12: R 125-R133
20. Keri S, Kiss L, Kelemen O. Effects of a neuregulin 1 variant on conversion to schizophrenia and schizophreniform disorder in people at high risk for psychosis. *Mol Psychiatry*. 2009 Feb; 14(2): 118-9
21. Law AJ, Lipska BK, Weickert CS, Hyde TM, Straub RE, Hashimoto R, Harrison PJ, Kleinman JE, Weinberger DR. Neuregulin 1 transcripts are differentially expressed in schizophrenia

- and regulated by 5' SNPs associated with the disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006 Apr; 103(17):6747-52
22. Chumakov I, Blumenfeld M, Guerassimenko O, Cavarec L, Palicio M, et al. Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002 Oct; 99(21): 13365-7
 23. Schumacher J, Jamra RA, Freudenberg J, Becker T, Ohlraun S, Otte AC, Tullius M, Kovalenko S, Bogaert AV, et al. Examination of G72 and D-amino-acid oxidase as genetic risk factors for schizophrenia and bipolar affective disorder. *Mol Psychiatry*. 2004 Feb; 9(2): 203-7
 24. Ma J, Qin W, Wang XY, Guo TW, Bian L, et al. Further evidence for the association between G72/G30 genes and schizophrenia in two ethnically distinct populations. *Mol Psychiatry*. 2006 May; 11(5): 479-87
 25. Goldberg TE, Straub RE, Callicot JH, Hariri A, Mattay VS, et al. The G72/G30 gene complex and cognitive abnormalities in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2006 Sep; 31(9):2022-32.
 26. Detera-Wadleigh SD, McMahon FJ. G72/G30 in schizophrenia and bipolar disorder: review and meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2006 Jul; 60(2): 106-14.
 27. Maynard TM, Haskell GT, Peters AZ, Sikich L, Lieberman JA, LaMantia AS. A comprehensive analysis of 22q11 gene expression in the developing and adult brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003 Nov; 100(24): 14433-8.
 28. Bray NJ. Gene expression in the etiology of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2008 May; 34(3):412-8.
 29. Ehlis AC, Reif A, Herrmann MJ, Lesch KP, Fallgatter AJ. Impact of catechol-O-methyltransferase on prefrontal brain functioning in schizophrenia spectrum disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2007 Jan; 32(1): 162-70.
 30. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, et al. Effect of COMT Val108/158Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98: 6917-6922.
 31. Shifman S, Bronstein M, Sternfeld M, Pisanté-Shalom A, Lev-Lehman E, Weizman A, Reznik I, et al. A highly significant association between a COMT haplotype and schizophrenia. *Am J Human Genet*. 2002 Dec; 71(6): 1296-302.
 32. Bray NJ, Buckland PR, Williams NM, Williams HJ, Norton N, Owen MJ, O'Donovan MC. A haplotype implicated in schizophrenia susceptibility is associated with reduced COMT expression in human brain. *Am J Hum Genet*. 2003 Jul; 73(1): 152-61.
 33. Liu H, Heath SC, Sobin C, et al. Genetic variation at the 22q11 PRODH2/DGCR6 locus presents an unusual pattern and increases susceptibility to schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99: 3717-3722.
 34. Millar JK, Wilson-Annan JC, Anderson S, et al. Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia. *Hum Mol Genet*. 2000; 9: 1415-1423.

35. Blackwood DH, Muir WK. Clinical phenotypes associated with DISC1, a candidate gene for schizophrenia. *Neurotox Res.* 2004; 6(1): 35-41.
36. Callicott JH, Straub RE, Pezawas L, Egan MF, Mattay VS, et al. Variation in DISC1 affects hippocampal structure and function and increases risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Jun; 102(24): 8627-32.
37. Kvajo M, McKellar H, Atguello Pa, Drew LJ, Moore H, et al. A mutation in mouse DISC1 That models a schizophrenia risk allele leads to specific alterations in neuronal architecture and cognition. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 May; 105(19): 7076-81.
38. Millar JK, Pickard BS, Mackie S, James R, Christie S, Buchanan SR, et al. DISC1 and PDE4B are interacting genetic factors in schizophrenia that regulate cAMP signaling. *Science.* 2005 Nov; 310(4751): 1187-91.
39. Brzustowicz LM, Simone J, Mohseni P, et al. Linkage Disequilibrium mapping of schizophrenia susceptibility to the CAPON region of chromosome 1q22. *Am J Hum Genet.* 2004; 74: 1057-1063.
40. Kremeyer B, García J, Kymäläinen H, Wratten N, Restrepo G, Palacio C, Miranda AL, López C, Restrepo M, Bedoya G, Brzustowicz LM, Ospina-Duque J, Arbeláez MP, Ruiz-Linares A. Evidence for a role of the NOS1AP (CAPON) gene in schizophrenia and its clinical dimensions: an association study in a South American population isolate. *Hum Hered.* 2009; 67(3): 163-73.
41. Duan J, Martinez M, Sanders AR, et al. Polymorphisms in the trace amine receptor 4 (TRAR4) gene on chromosome 6q23.2 are associated with susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet.* 2004; 75: 624-638.
42. Chowdari KV, Mirnicks K, Semwal P, et al. Association and linkage analyses of RGS4 polymorphisms in schizophrenia. *Hum Mol Genet.* 2002; 11: 1373-1380.
43. Mirnicks K, Middelton FA, Stanwood GD, Lewis DA, Levitt P. Disease-specific changes in regulator of G-protein signaling 4 (RGS4) expression in schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2001 May; 6(3): 293-301.
44. Chen WY, Zheng YL, Zhao XZ, Zhang GJ, Chen SQ, Yang PD, He L. Case-control study and transmission disequilibrium test provide consistent evidence for association between schizophrenia and genetic variation in the 22q11 gene ZDHHC8. *Human Molecular Genetics* 2004; 13: 2991-2995.
45. Gerber DJ, Hall D, Miyakawa T, Demars S, Gogos JA, Karayiorgou M, Tonegawa S. Evidence for association of schizophrenia with genetic variation in the 8p21.3 gene, PPP3CC, encoding the calcineurin gamma subunit. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100: 8993-8998.
46. Pimm J, McQuillin A, Thirumalai S, et al. The Epsin4 gene on chromosome 5q, which encodes the clathrin-associated protein enthoprotin, is involved in the genetic susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet.* 2005; 76: 902-907.
47. Karayiorgou M, Gogos JA. Schizophrenia genetics: uncovering positional candidate genes. *Eur J Human Genet.* 2006; 14: 512-519.

Andrea Márquez-López Mato, MD *

Jorge Téllez-Vargas, MD **

Síndrome somato funcional: Fibromialgia y fatiga crónica

- **Introducción**
- **Síndrome de sensibilidad central**
- **Síndrome de fatiga crónica**
- **Fibromialgia**
- **Conclusiones**

* Médica Psiquiatra, Directora del Instituto de investigaciones en Psiquiatría Biológica. Presidente de la Sociedad Argentina de Psiquiatría Biológica. Miembro Internacional de la Asociación Colombiana de Psiquiatría Biológica. Buenos Aires, Argentina
e-mail: ipbi@arnet.com

** Profesor Titular de Psiquiatra, Universidad El Bosque. Secretario Tesorero de la Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológica. Director del Área de Neuropsiquiatría del Instituto de Neurociencia Universidad El Bosque. Fundador y presidente inaugural de la Asociación Colombiana de Psiquiatría Biológica, Bogotá, Colombia.
e-mail: tellezjorge@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

EL SIGUIENTE puede ser el motivo de consulta de una paciente a su médico de atención primaria o al psiquiatra al cual fue remitida para valoración de un posible cuadro depresivo:

“...Estoy cansada todo el día... Me acuesto agotada y me despierto peor... Me duele todo el cuerpo y no me pueden tocar porque se empeora el dolor.

...Me deprime sentirme incapacitada... Mi familia no aguanta más mis quejas...

...Los análisis de laboratorio son normales pero yo tengo algo... Es como si estuviera con gripa permanentemente... Estoy tan fatigada que me duele todo el cuerpo, se me hinchan los dedos y los ojos todas las mañanas...

No puedo levantarme en la mañana y salir de casa... Quiero hacerlo pero el cuerpo no me da...

Ya no soy la misma...”

Estas quejas son habituales en los pacientes con síndrome de fatiga crónica y fibromialgia pero son absolutamente inespecíficas y pueden corresponder a varios trastornos como anemia, hipotiroidismo o paraneoplasias, entre otros, y, obviamente a trastornos afectivos como depresiones unipolares o distimia.

Desde la descripción de la “depresión enmascarada” hecha por KIELHOLZ ⁽¹⁾ la tendencia de varios psiquiatras es considerar a estas quejas inespecíficas como equivalentes depresivos sin tener en cuenta los aportes recientes de la psiconeuroinmunoendocrinología (PNIE) en el diagnóstico clínico y en la dilucidación de su etiología.

Los estudios recientes muestran que la depresión, la fibromialgia y la fatiga crónica pueden coincidir y que estas últimas predisponen a padecer una depresión mayor pero no corresponden a formas larvadas de un cuadro depresivo.

Tanto la fibromialgia como la fatiga crónica son parecidas semiológicamente a los cuadros depresivos pero constituyen dos entidades diferentes

con sustrato neurobiológico distinto y aunque comparten algunas semejanzas presentan más diferencias que similitudes.

SÍNDROME DE SENSIBILIDAD CENTRAL

En la década pasada YUNUS⁽²⁾ propuso incluir en lo que denominó *Síndrome Neuroquímico Múltiple* o *Síndrome de Sensibilidad Central*, a varias entidades clínicas como la fibromialgia, el síndrome de intestino irritable, el síndrome de fatiga crónica, el síndrome de piernas inquietas, la cefalea tensional, la dismenorrea primaria, la cistitis intersticial, el síndrome por dolor miofacial y el dolor de la articulación temporomandibular, por tratarse de trastornos con características clínicas comunes; entidades que son el resultado de una disfunción neuro-inmuno-endocrina y mejoran con fármacos de tipo serotoninérgico o noradrenérgico.

KANAAN y colaboradores incluyeron las mismas entidades en el denominado por ellos Síndrome Somatofuncional e hicieron énfasis en la asociación frecuente entre los síntomas somáticos y su desencadenamiento por los eventos vitales que originan estados de estrés emocional⁽³⁾.

Como se anotó anteriormente, estas entidades comparten varios elementos clínicos y semiológicos: son más frecuentes en mujeres, sus síntomas cardinales son la hiperalgesia, el cansancio y los trastornos del sueño y no se encuentra una correlación entre la sintomatología y las pruebas de laboratorio clínico.

Los datos recientes apoyan la hipótesis propuesta por YUNUS y KANAAN, que supone la existencia de un mecanismo biofisiológico de desregulación neurohormonal^(2,3). Este trastorno provoca una sensibilización central, que origina cambios en el sistema nervioso central (SNC) a nivel molecular, bioquímico y funcional, que amplifican y generalizan la sensación dolorosa y otras respuestas somato-sensoriales.

La sensibilización central

Se define como la hiperactividad de las neuronas del SNC en respuesta a los estímulos dolorosos periféricos, de manera que se presenta una respuesta exagerada al estímulo doloroso normal (hiperalgesia), mayor duración de la respuesta (dolor persistente) y una respuesta de dolor (alodinia) después de un estímulo normalmente no doloroso, como tocar o frotar⁽⁴⁾ que podría ser producida por mayores concentraciones sanguí-

neas de óxido nítrico que provoca hiperalgesia, posiblemente por activación de neuronas de segundo orden en el núcleo trigémino caudal ^(5,6).

La acción permanente de esta respuesta sensorial alterada sobre las sinapsis del asta dorsal medular transmite información errada o distorsionada a las estructuras supraespinales, que hace que el estímulo se interprete con diferente modulación perceptiva, cognoscitiva y afectiva.

Se ha observado que las neuronas de la médula dorsal sufren cambios a nivel celular, molecular, químico e incluso anatómico, que altera la neuroplasticidad dorsal y central y produce como resultado final, un estado de "hiperemotividad" e hipersensibilidad de las neuronas del SNC ^(4,5).

Los cambios neuroplásticos periféricos incluyen cambios biomoleculares como aumento del calcio intercelular, activación de los segundos mensajeros, expresión exagerada de protooncogenes (como c-fos) y una alteración de la permeabilidad de la membrana celular. Se altera la producción o liberación en la médula espinal de los péptidos secretados por los nociceptores como la sustancia P, la neuroquinina A, el péptido relacionado con gen relacionado con la calcitonina (CGRP), la somatostatina, la colecistoquinina, el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y la galanina, que contribuyen a mantener el estado de hiperalgesia, que el paciente refiere como dolor crónico ⁽⁶⁻⁸⁾.

Se ha observado que el gen CGRP facilita la producción y transmisión de glutamato y de otros aminoácidos excitadores tipo glutamato y su acción en el receptor AMPA ⁽⁷⁻⁹⁾.

SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA (SFC)

La primera descripción fue hecha por BEARD en 1869, quien lo denominó "agotamiento nervioso" y entró a formar parte de la neurastenia, entidad que fue aceptada con entusiasmo por la comunidad médica hasta los años 60 del siglo pasado cuando cayó en desuso en la medicina occidental aunque el término continuó siendo utilizado por los médicos del hemisferio oriental ⁽⁷⁾. Actualmente, varios autores consideran el SFC y la fibromialgia como formas "modernas" de la neurastenia ⁽¹⁰⁾.

El SFC se ha denominado también *housewife syndrome*, encefalopatía miálgica o *post viral fatigue syndrome*.

Los estudios en la población general muestran una prevalencia del 1% pero se considera que es una entidad subdiagnosticada ⁽¹¹⁾. Es menos frecuente que la fibromialgia (1:10) y se observa con mayor frecuencia en mujeres ⁽¹²⁾.

Se han identificado como factores predisponentes a la edad avanzada, el sedentarismo, el trabajo excesivo, el estrés, la rehabilitación posquirúrgica, las infecciones recurrentes o sus secuelas y el antecedente de enfermedad vascular o vasculopatía periférica ⁽¹²⁾.

En los países con estaciones su presentación es más frecuente en otoño, por lo que se lo ha vinculado con un probable origen infeccioso, dado que en esa época son más frecuentes los procesos infecciosos ^(11,12).

Criterios Clínicos

Los criterios diagnósticos del Centers for Disease Control (CDC) aceptados desde el año 2000 son ⁽¹³⁾:

1. Fatiga clínicamente evaluada, inexplicada, persistente o recidivante que es:
 - De reciente comienzo o comienzo definido.
 - No resulta de un esfuerzo excesivo
 - No se alivia con el reposo
2. Disminución significativa en los niveles previos de actividad ocupacional, social o personal.
3. Cuatro o más de los siguientes síntomas que persisten o recurren por más de 6 meses consecutivos de enfermedad y que no se presentan en los días previos a la fatiga:
 - Deterioro subjetivo de la memoria reciente o concentración
 - Dolor de garganta
 - Sensibilidad de los ganglios linfáticos
 - Dolores musculares
 - Poliartralgias sin hinchazón o enrojecimiento
 - Cefalea de nuevas características, patrón o severidad
 - Sueño no reparador o interrumpido
 - Malestar o fatiga general post-esfuerzo mayor de 24 horas.

Algunos autores hacen énfasis en la presencia de síntomas como as-tenia intensa y fatiga fácil que no merman con el descanso; alteraciones

cognoscitivas (desorientación, compromiso de la memoria a corto plazo, confusión e irritabilidad), sueño no reparador o hipersomnía diurna, mialgias, faringitis, fotofobia y febrículas⁽¹²⁾. Tabla 1

Los síntomas cognoscitivos son frecuentes y conforman el denominado síndrome “fibrofog” que incluye alteraciones en la atención y la memoria de trabajo y cuya etiología aún no ha sido dilucidada⁽¹⁴⁾. Las alteraciones cognoscitivas pueden ser exacerbadas por la presencia de síntomas depresivos o ansiosos, alteraciones en el patrón de sueño, enfermedades endocrinas o dolor⁽¹⁴⁾.

Los síntomas son más severos cuando se identifican más de ocho síntomas, cuando la duración del cuadro clínico es mayor al año y medio, la edad de aparición es avanzada, se acompaña de distimia y el nivel educativo del paciente es bajo⁽¹²⁾.

Es necesario evaluar el estado de ánimo, las creencias sobre la enfermedad, el ambiente y el nivel de actividad del paciente porque son factores que juegan un papel fundamental en la comprensión integral del cuadro clínico.

Así mismo, es preciso tener en cuenta que cuanto más largo es el tiempo de evolución es mayor el deterioro cognoscitivo⁽¹⁴⁾.

TABLA 1

Síntomas observados en el estudio nacional de fibromialgia y patologías relacionadas en Argentina, 2008⁽⁴⁵⁾.

Cansancio y fatiga	33 %
Dolor muscular	23 %
Dolor cervical	23 %
Despertares frecuentes	20 %
Olvidos	6 %
Cefalea	4 %
Dolores articulares	4 %
Colon irritable	4 %
Diarrea	2 %
Bruxismo	2 %
Cistitis, vulvodinia	2 %

Caso clínico

LL, es una mujer de 60 años, quien refiere en su consulta:

“Mi enfermedad comenzó el 13 de agosto del 2007, después de haber sentido frío durante una fiesta de matrimonio. A partir de ese día, comencé a sentir decaimiento, dolor de garganta, asco por la comida, dolor de cabeza, sudoración nocturna y algunas líneas de fiebre...

Visité varios médicos generales quienes me diagnosticaron faringitis, laringitis, gripe y virosis.

Con el tiempo los síntomas aumentaban y el decaimiento se transformó en cansancio diario, no podía hacer nada y me llené de miedo y angustia.

Me remitieron a consulta con internista y después de visitar a varios, uno de ellos me dijo que tenía una infección por citomegalovirus y me formuló aciclovir, pero no mejoré y, por el contrario, las cosas empeoraron y varios médicos y mucha gente me decían que tuviera paciencia porque no hay remedios para combatirlo y que la infección se curaba sola...

Después comencé a tener ataques de pánico y me formularon tranquilizantes. Como no mejoraba me enviaron a consulta psiquiátrica y me trataron para el pánico y la depresión... pero no toleré los medicamentos. También fui a psicoterapia con dos psicólogos y estuve en yoga, pero no mejoraba.

Al cabo de casi dos años de hacer tratamientos y no mejorar en una consulta con un reumatólogo me dijeron que tenía un síndrome de fatiga crónica y con las medicaciones que me han dado he comenzado a mejorar...”

Criterios de exclusión

De acuerdo con REID y colaboradores⁽¹⁰⁾ no es posible hacer el diagnóstico de SFC en presencia de:

- Enfermedad activa, no resuelta, o sospechada que pueda causar fatiga
- Depresión de tipo psicótico, melancólico o bipolar (excepto si se trata de un episodio depresivo mayor no complicado)

Psicosis

Demencia

Anorexia o bulimia nervosa

Abuso de alcohol u otras sustancias
Obesidad severa (índice de masa corporal igual o mayor a 45)

Etiología

Se han propuesto varias hipótesis etiológicas:

Viral. Está basada en la presencia de algunos de los síntomas (febrículas, mialgias, adinamia, cefalea), el antecedente de un estado gripal, la mayor frecuencia en otoño y la identificación de anticuerpos contra varios virus, entre ellos el herpes virus de Epstein Barr, herpes simple y citomegalovirus, herpes virus HHV-6, enterovirus (polio, coxsackie y echo), retrovirus (HIV, HTLV-1 y HTLV-2).

La teoría postula que la activación de la elastasa produce cambios en la ribonucleasa L (RNAsa L) o la aparición de una fracción específica que estaría involucrada en la etiología del trastorno y podría ser considerada como un marcador diagnóstico del SFC. El compromiso de la ribonucleasa y de la elastasa sería responsable de las alteraciones funcionales que el enfermo padece diariamente ⁽¹⁵⁾.

Cabe recordar que la elastasa polimorfonuclear es una proteasa localizada en los gránulos primarios o azurófilos (lisosomas) de los leucocitos polimorfonucleares o neutrófilos, que se libera como mecanismo de defensa para eliminar los productos de degradación tisular en el lugar de la inflamación y que las RNasa, es una nucleasa que cataliza la hidrólisis del ARN en componentes más pequeños.

Inmunológica. Postula que un agente aún no identificado altera el sistema inmunitario, incrementando la liberación de citoquinas por las células T, especialmente la interleuquina 2, que serían las responsables del trastorno ^(16,17).

En algunos pacientes se ha observado disminución del número y de la actividad de los linfocitos citolíticos naturales (*natural killer*), diferencias en los marcadores de activación de linfocitos T, aumento de las células CD38 y CD26 (marcador de activación celular) y disminución del número de las CD8, que son células supresoras.

La producción de anticuerpos está incrementada, lo que favorece la aparición de complejos inmunes circulantes ⁽¹⁶⁾.

Se ha descrito la presencia de anticuerpos antiserotonina en algunos pacientes con síndromes sensitivos disfuncionales, así como de auto-anticuerpos contra la proteína 2 asociada a los microtúbulos y anti receptor colinérgico muscarínico 1, sin que hasta el momento se haya precisado su rol ⁽¹⁷⁾

Algunos autores sugieren que existen factores detonantes de esta respuesta inmunológica como los tóxicos químicos o las infecciones virales que producen una alteración crónica de las citoquinas, que como se comentó anteriormente, serían las responsables del SFC ⁽¹⁶⁾.

En algunos pacientes se ha encontrado historia de alergias que es más frecuente que en los grupos control ⁽¹⁸⁾.

Endocrina. Algunos estudios sugieren compromiso del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, (HPA) porque se han encontrado cifras aumentadas de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y del cortisol en el estrés crónico y en la depresión mayor, entidades que con frecuencia se asocian al SFC. La alteración crónica del eje HPA produciría cambios sistémicos y alteración de la respuesta inmunológica.

Sin embargo, en los pacientes con SFC frecuentemente se observa hipofunción del sistema adrenal con niveles bajos de cortisol y dehidroepiandrosterona (DHEA), como lo observaron Márquez y colaboradores en una muestra de 300 pacientes ⁽¹⁸⁾.

Este hecho permite diferenciar el SFC de la depresión mayor y, aunque pueden coexistir ambas patologías en un paciente, el SFC no configura una forma enmascarada de la depresión ^(9,12).

Alteración del sistema autónomo. Sugiere que la activación continua y permanente del sistema nervioso autónomo (SNA) produce un efecto inverso que contribuye al desarrollo del SFC en personas susceptibles.

Los pacientes con SFC presentan reducción del volumen sanguíneo, del volumen de eyección cardíaca e intolerancia ortostática que reducen el gasto cardíaco y pueden contribuir a explicar varios de los síntomas del SFC ⁽¹⁹⁾.

Los síntomas de la desautonomía aparecen primero que los síntomas de fatiga crónica y se manifiestan como una alteración en la regulación cardiaca en respuesta al estrés. NASCHITZ y colaboradores sugieren que las cifras del HIS (hemodynamic instability store) podrían ayudar a diferenciar el SFC de otras entidades relacionadas con la desautonomía vagal ⁽²⁰⁾.

Alteraciones musculares. La fatigabilidad neuromuscular aumentada sería secundaria a una menor disponibilidad de oxígeno, menor oxidación aeróbica muscular y disminución en la fosfocreatina muscular o al daño muscular directo ocasionado por la replicación viral ⁽²¹⁾.

En estudios recientes se ha observado acumulación de protones con descenso del glucógeno muscular y de la glicemia. La acumulación de protones se produce al realizar esfuerzos físicos, es mayor en gente sedentaria, disminuye la actividad aeróbica y aumenta la glucólisis anaeróbica, lo que conlleva a un aumento desmesurado de los niveles de ácidos grasos plasmáticos porque los procesos de oxidación no alcanzan a consumir el total de los ácidos grasos movilizados ^(21,22).

Alteraciones mitocondriales. Estudios recientes relacionan las alteraciones en las funciones de las mitocondrias y el SFC. Algunos autores han observado alteraciones en el número y tamaño de las crestas mitocondriales y disminución de la capacidad oxidativa. MYHILL y colaboradores sugieren que el “perfil ATP” de los neutrófilos puede ser útil para diferenciar el SFC de otras entidades relacionadas con el estrés o con factores psicológicos como los trastornos afectivos ⁽²³⁾.

Alteraciones del ritmo circadiano. El SFC se asocia con alteraciones del sueño, que algunos consideran primarias, con trastornos periódicos de la motilidad, apneas, narcolepsia y somnolencia diurna. Algunos autores han encontrado disminución de hipocretinas y del umbral de secreción de melatonina y se ha reportado mejoría de los síntomas de fatiga crónica con la administración de melatonina ⁽²⁴⁾.

En una revisión reciente de los aspectos etiológicos realizada por SANDERS y KORF ⁽²⁵⁾ los autores postulan que el síndrome de fatiga crónica es un trastorno con baja carga genética en el cual se puede presentar

interacción de las hipótesis antes mencionadas, entre las cuales cobra mayor importancia el antecedente de una infección viral que puede ser reactivada por situaciones estresantes, que la infección induce la producción de anticuerpos anti ACTH que interfieren con la producción de cortisol, razón por la cual en más de la mitad de los casos se encuentran cifras de hipocortisolemia; que las alteraciones en el eje HPA alteran la respuesta inmunológica, observándose disminución de las células CD56 e incremento del estrés oxidativo celular con disminución de los niveles de zinc. La escasa respuesta al tratamiento, ya sea farmacológico o con terapia cognoscitiva puede ser debida a la existencia de varios subtipos del trastorno y a que cada subtipo respondería en forma diferente a las estrategias terapéuticas.

FIBROMIALGIA

El término fibromialgia se acuñó en la década de los setenta y, corresponde a los cuadros clínicos que anteriormente se denominaron reumatismo tisular, fibrositis o reumatismo psicógeno ⁽²⁶⁾. Hoy en día, se la considera un componente del síndrome somático funcional.

Se trata de un síndrome complejo caracterizado por diversas dolencias músculoesqueléticas que se acompañan de amplificación de la percepción del dolor y de síntomas sistémicos difusos pero característicos.

Se estima que en Estados Unidos el 3-6% de la población general, incluidos los niños, cumplen los criterios de fibromialgia, lo que la hace dos veces más frecuente que la artritis reumatoide ⁽²⁷⁾. Es 4-7 veces más frecuente en mujeres adultas ⁽²⁷⁾. Los síntomas se inician entre los 20 y 55 años, pero se puede diagnosticar en niños, etapa en la que no hay diferencia entre sexos ⁽²⁸⁾.

El dolor de músculos y tejidos blandos es descrito por los pacientes como profundo, irradiado, torturante, punzante o urente y varía en su intensidad de leve a severo y puede interferir con el sueño. Los pacientes tienden a despertarse debido a los dolores y a la rigidez del cuerpo, que les impide adoptar posiciones cómodas aún durante el descanso diurno ⁽²⁹⁾.

En algunos casos el dolor disminuye durante el día y se incrementa en las horas de la noche, aunque algunos pacientes presentan dolor perma-

mente durante las 24 horas del día. El dolor se incrementa con la actividad física, el frío, el clima húmedo, la ansiedad y el estrés.

Se ha observado comorbilidad frecuente con alteraciones gastrointestinales como gastritis o colon irritable y, en algunos casos, puede acompañarse de hipersensibilidad a diferentes olores, sonidos, luces, vibraciones y variaciones en la temperatura corporal (fiebre o hipotermia leves).

Caso clínico

MA, mujer de 38 años de edad, quien refiere que hace 5 años me comenzaron los dolores musculares que empezaban en la mañana y me sentía muy cansada. Los toleré por unos meses pero después tuve que consultar al médico, porque fue aumentando la intensidad de los dolores. El médico me examinó, me pidió algunos laboratorios que fueron negativos, por lo que me dijo que no debía estresarme y que hiciera deporte o gimnasia para relajarme...

Los ejercicios empeoraban mi cansancio y mis dolores. Consulté de nuevo al médico y esta vez me recomendó hacer psicoterapia para manejar la ansiedad y la depresión. La psicoterapia me sirvió para aclarar otras cosas de mi vida pero no sirvió para mejorar el cansancio.

Se me hizo difícil dormir y empecé a no tolerar lo que comía con molestias y diarrea al mismo tiempo que los dolores empeoraban. Al intentar tocarme los músculos doloridos empeoraba la sensación de dolor.

Por una amiga me enteré que podía tener fibromialgia y busqué ayuda con un internista y un reumatólogo. Me estudiaron de arriba abajo. Me descartaron otras enfermedades, me diagnosticaron la fibromialgia, me medicaron y me siento mucho mejor. Lástima que perdí tiempo y nadie me creía, ni los médicos ni mis familiares...

Criterios clínicos

El American College of Rheumatology ha identificado los siguientes criterios: ⁽³⁰⁾

Presencia de dolor difuso de tipo predominantemente mecánico durante un mínimo de tres meses. Se considera que el dolor es difuso, cuando se localiza tanto en el lado derecho como en el izquierdo del cuerpo y por

arriba y por debajo de la cintura. Puede presentarse dolor en el esqueleto axial (columna cervical, tórax anterior, columna dorsal o región lumbar).

Rigidez matutina o después del reposo.

Dolor a la presión en 11 de los 18 puntos dolorosos que se han identificado para la fibromialgia.

Alteraciones del sueño: insomnio, sueño ligero, despertar frecuente, bruxismo y sueño no reparador.

Fatiga de aparición matutina que mejora levemente hacia la media mañana y empeora progresivamente a lo largo del día.

Parestesias e inflamación subjetiva, frecuentemente bilateral.

Síntomas afectivos: ansiedad, depresión, distimia, trastornos de pánico y cuadros de fobia simple, trastornos que se observan en el 70-90% de los casos.

Síntomas gastrointestinales: colon irritable, dispepsias, flatulencia, náuseas, estreñimiento, diarrea o cuadros de pseudo obstrucción intestinal, en el 40-60% de casos

Síntomas autonómicos: extremidades frías, boca seca, hiperhidrosis, disfunción ortostática, fenómeno de Raynaud y temblor, cuya frecuencia varía del 40-70 % de casos.

Síntomas genitourinarios: dismenorrea, síndrome premenstrual y vejiga irritable en el 30- 50% de los casos.

Cefalea tensional referida por el 50% de los pacientes

Intolerancia a diversas medicaciones.

Puntos dolorosos

Durante la exploración física tanto la movilidad articular como el balance muscular y la exploración neurológica son normales y no se aprecian signos inflamatorios articulares.

Habitualmente se aprecia hiperalgesia generalizada que se acentúa al presionar sobre las prominencias óseas y uniones músculo-tendinosas (entesopatía) que corresponde a los llamados puntos dolorosos de la fibromialgia. Figura 1.

A la palpación digital (fuerza aproximada de 4 kg), el paciente debe experimentar dolor (no sólo hipersensibilidad) en 11 de los siguientes 18 puntos:

Occipucio bilateral, en la inserción del músculo suboccipital.

Cervicales bajas bilateral, en las caras anteriores de los espacios inter transversos en C5-C7.

Trapezio bilateral, en el punto medio del borde superior.

Supraespinoso bilateral, en sus orígenes, por arriba de la escápula, cerca del borde interno.

Segunda costilla bilateral, en las segundas uniones costocondrales, justo al lado de las uniones en las superficies superiores.

Epicóndilo externo bilateral, 2 centímetros por debajo de los epicóndilos.

Glúteo bilateral, en los cuadrantes superiores externos de los glúteos, en el pliegue anterior del músculo.

Trocánter mayor bilateral, por detrás de la prominencia trocantérica.

Rodilla bilateral, en el tejido subcutáneo de la parte interna, por arriba de la línea de la articulación.

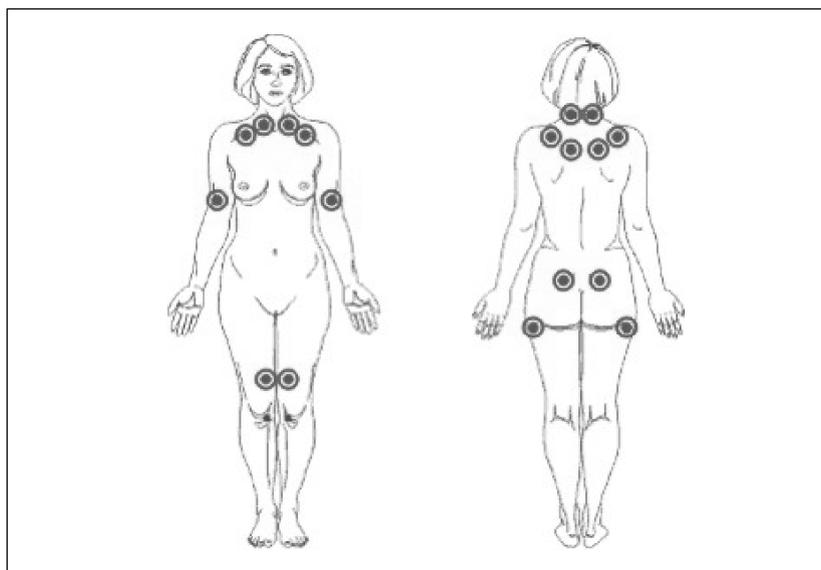


FIGURA 1

Localización de los 18 puntos dolorosos considerados como criterio diagnóstico de la fibromialgia

Etiología

Se han propuesto varias hipótesis etiológicas:

Factores genéticos. Existe evidencia creciente que sugiere una predisposición genética para desarrollar la fibromialgia. ARNOLD y colaboradores encontraron que los familiares de primer grado de enfermos con fibromialgia presentaron más puntos dolorosos y mayor compromiso afectivo comparados con los familiares de primer grado de pacientes con artritis reumatoidea ⁽³¹⁾.

Los estudios controlados sugieren la presencia de un patrón autonómico dominante y que se requiere que el individuo alcance una edad crítica o sufra una lesión extrema para que se desarrolle la enfermedad ^(26,28,29).

Alteraciones endocrinas. El estrés y las alteraciones en el eje HPA con frecuencia se asocian a los cuadros de fibromialgia. Se supone que la hiperactividad de la CRH sería responsable de la aparición de algunos de los síntomas de la fibromialgia y de las alteraciones hormonales: niveles bajos de cortisol, hormona del crecimiento, y andrógenos ⁽³²⁾.

La sintomatología de la fibromialgia es muy similar a la presentada por pacientes con déficit de hormona de crecimiento ⁽³³⁾. La hormona del crecimiento (GH) está involucrada en la reparación de los daños ocurridos en músculos y tejidos durante los rigores de la vida diaria mediante la secreción de nuevas proteínas para reparar las rupturas musculares y reemplazar las células y tejidos que han cumplido su ciclo ⁽²⁸⁾. La GH se produce y almacena en la hipófisis, es liberada por acción de su hormona liberadora y su producción es inhibida por la somatostatina. En pacientes con fibromialgia se ha encontrado aumento de los niveles de somatostatina lo que sugiere que no se libera en forma adecuada la GH y, por lo tanto, se alteran los mecanismos de reparación celular y, específicamente, de reparación muscular.

La GH se libera en la fase 4 del sueño (fase delta), fase que se encuentra alterada en los pacientes con fibromialgia en quienes se observa intrusión de ondas alfa ⁽²⁸⁾.

Se ha observado disminución de los síntomas dolorosos con la administración de GH que es bien tolerada ⁽³³⁾.

Los niveles de hormonas tiroideas, estrógenos, progesterona, melatonina y prolactina permanecen normales. Figura 2

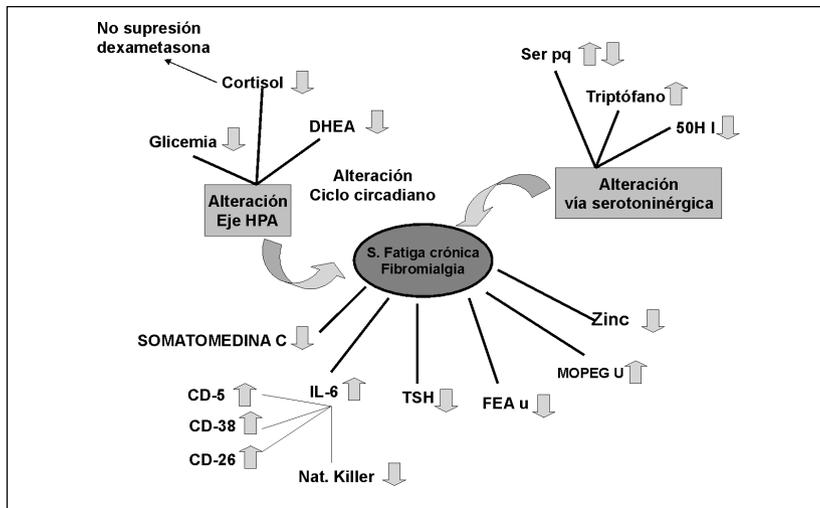


FIGURA 2

Esquema que muestra las alteraciones endocrinas e inmunológicas de la fibromialgia y el síndrome de fatiga crónica ⁽⁴⁵⁾

Alteración en neurotransmisores. Se han encontrado niveles bajos de serotonina posiblemente debidos a disminución de los niveles del neurotransmisor en las plaquetas, que están relacionados con los síntomas dolorosos. A nivel del SNC también se han hallado niveles bajos de serotonina posiblemente por baja disponibilidad de triptófano dado que se han encontrado niveles disminuidos de ácido-5hidroxindol acético en líquido cefalorraquídeo ⁽³⁴⁾.

La serotonina participa en los procesos nociceptivos y es el sustrato de funciones como el sueño, la cognición y el estado de ánimo, que como comentamos anteriormente, están alteradas frecuentemente en la fibromialgia. La respuesta positiva que se observa al prescribir fármacos serotoninérgicos como los inhibidores selectivos de la serotonina (ISRS) y

la duloxetina sería debida a la regulación que producen de los niveles de serotonina y no a que mejoren un cuadro de depresión enmascarada ⁽³⁵⁾.

Se ha encontrado niveles altos de la sustancia P que aumentan la sensibilidad al dolor, haciendo que un estímulo leve sea percibido con nocicepción exagerada ^(28,34).

Estrés. Se observa una relación estrecha entre dolor y estrés, pero no se ha identificado una causalidad directa ⁽³⁶⁾. MELZACK sugiere que la hormona liberadora de corticotropina, el cortisol, las catecolaminas, el sistema inmune y los opioides endógenos juegan un papel importante en el afrontamiento del estrés y en la nocicepción ⁽³⁷⁾. Al parecer el estrés agudo produce analgesia pero el estrés crónico produce un efecto contrario, aunque ambos están mediados por la CRH ⁽³⁶⁾. Tabla 2

Es preciso recordar que los síntomas crónicos de la fibromialgia representan un estrés intenso para el paciente y pueden incrementar la respuesta alterada del eje HPA intensificando, a su vez, la sintomatología dolorosa.

TABLA 2.

Eventos vitales relacionados con fibromialgia. Estudio Argentino de fibromialgia y patologías relacionadas ⁽⁴⁵⁾

Pérdidas (pareja, padres, hijos, trabajo)	33%
Abuso sexual o violencia intrafamiliar	29%
Madre depresiva o abandonada	23%
Cirugía previa	20%
Accidente automovilístico	13%

Inmunológica. Al igual que en el síndrome de fatiga crónica se considera que un agente desconocido altera el sistema inmunitario e incrementa la liberación de citoquinas por las células T, especialmente la interleuquina 2 ^(16,17).

En algunos pacientes se ha observado menor número y descenso en la actividad de los linfocitos *natural killer*, aumento de las células CD38 y CD26 (marcador de activación celular) y disminución del número de las

CD8, que son células supresoras. La producción de anticuerpos está incrementada (anti serotonina, antipolímero) lo que favorece la aparición de complejos inmunes circulantes ⁽¹⁶⁾.

Alteraciones musculares. Al comparar las biopsias musculares de los individuos con fibromialgia con el grupo control se observa disminución del colágeno intramuscular en los pacientes con fibromialgia que podría favorecer la aparición de microlesiones musculares y cambios en el metabolismo músculo-esquelético, posiblemente generados por disminución del flujo sanguíneo ^(28,38).

Se ha observado presencia de fibras ragged-re, rubber band y fibras apolladas y degeneración de las fascias o de la expansión aponeurótica que envuelve músculos, tendones y sus articulaciones con las partes blandas. Se cree que las retracciones de las fascias explicarían el dolor y que su irradiación es debida al compromiso de las células y la matriz constituyentes de este tejido (fibroblastos, mastocitos, macrófagos, colágeno, elastina, líquido intersticial, componentes de la microvascularización, etc), razón por la cual estrategias que mejoran la perfusión vascular a nivel muscular, como el ejercicio físico, alivian la intensidad del dolor ⁽³⁹⁾.

Además, se han descrito alteraciones ultraestructurales del músculo, como aumento en la fragmentación del ADN y cambios en el número y tamaño de las mitocondrias ⁽⁴⁰⁾.

Alteraciones vasculares. Como se comentó anteriormente, se supone la existencia de alteraciones en la microvascularización muscular ⁽³⁹⁾. La disminución del número de capilares por cm², de los niveles de enzimas oxidativas y de la somatomedina C darían lugar a trastornos isquémicos musculares que serían responsables de la sintomatología dolorosa.

Estrés oxidativo. Las investigaciones sugieren un aumento del estrés oxidativo y de la actividad del óxido nítrico en los pacientes con fibromialgia pero la respuesta clínica a los agentes antioxidantes como la vitamina E y los ácidos omega es muy pobre ⁽⁴¹⁾.

Recientemente, CORDERO y colaboradores han observado en los pacientes con fibromialgia, comparados con los controles, disminución en

las células mononucleares de los niveles de la coenzima Q10, coenzima que cumple funciones de transporte de electrones en la cadena respiratoria mitocondrial y posee un marcado efecto antioxidante⁽⁴²⁾. Los autores sugieren que al recuperar los niveles de la coenzima se podrían aliviar los síntomas dolorosos.

Es de anotar, que la amitriptilina, tan usada en estos pacientes, empeora el estrés oxidativo en cultivos de fibroblastos humanos, acción que es revertida por la administración de la coenzima Q10⁽⁴³⁾.

Sensibilidad Química Múltiple (MCS). Es un trastorno adquirido caracterizado por síntomas recurrentes, referidos a varios sistemas orgánicos, que ocurre como respuesta a la exposición a múltiples compuestos químicamente no relacionados, en dosis muy por debajo de aquellas en las que comienzan a tener efectos nocivos. En el MCS existiría una exposición sensibilizante, que cambia los patrones de excitación de áreas límbicas y mesolímbicas, posibilitando que diversas sustancias desencadenantes, incluyendo la sensibilizante, generen la producción de síntomas. En los pacientes con MCS se ha observado alteraciones en la activación de áreas cerebrales específicas (parietal derecha y bilateralmente en los lóbulos temporal y orbitofrontal) que se asocian con alteraciones cognoscitivas⁽⁴⁴⁾. La fibromialgia podría ser desencadenada por un fenómeno de sensibilidad química múltiple.

CONCLUSIONES

Los síntomas de los síndromes sensitivos disfuncionales son causa frecuente de consulta en atención primaria y en la práctica psiquiátrica y requieren para su comprensión identificar los síntomas y correlacionarlos con las alteraciones psicoendocrinoinmunológicas que los desencadenan.

Aunque suelen acompañarse de síntomas depresivos no corresponden a una depresión enmascarada y con frecuencia el trastorno depresivo mayor o la distimia se presentan en comorbilidad con la fibromialgia o el síndrome de fatiga crónica.

Para evitar su cronicidad es necesario realizar un diagnóstico precoz y descartar otras entidades de tipo autoinmune, infeccioso o endocrino, abuso de alcohol, alteraciones del sueño o efectos secundarios de medicaciones sistémicas.

Escuchar, diagnosticar y tratar a estos pacientes es demostrar que la medicina es un quehacer interdisciplinario y que el mundo “psi” indudablemente repercute en la formación y perpetuación de los síndromes orgánicos, aunque hoy en día no se haya dilucidado la etiología de algunos de ellos, como la fibromialgia o el síndrome de fatiga crónica.

Para el psiquiatra estos pacientes representan un reto en el ámbito terapéutico y el desconocimiento de su etiopatogenia tiene implicaciones en la evolución del cuadro clínico y en la confiabilidad en las estrategias terapéuticas, que aunque inespecíficas, disminuyen la sintomatología dolorosa, brindan seguridad al paciente y restablecen su calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA SELECCIONADA

1. Kielholz P. The concept of masked depression. *Encephale*. 1979;5(5 suppl):459-62
2. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum*. 2007 Jun;36(6):339-56
3. Kanaan RA, Lepine JP, Wessely SC. The association or otherwise of the functional somatic syndromes. *Psychosom Med*. 2007 Dec;69(9):855-9
4. Meeus M, Nijs J. Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clin Rheumatol*. 2007 Apr;26(4):465-73
5. Stisi S, Cazzola M, Buskila D, Spath M, Giamberardino MA, Sarzi-Puttini P, et al. Etiopathogenetic mechanisms of fibromyalgia syndrome. *Reumatismo*. 2008 Jul-Sep;80(suppl1):25-35
6. Greco R, Tassorelli C, Sandrini G, Di bella P, Buscone S, Nappi G. Role of calcitonin gene-related peptide and substance P in different models of pain. *Cephalalgia* 2008 Feb;28(2):114-26
7. Seybold VS. The role of peptides in central sensitization. *Handb Exp Pharmacol*. 2009(194):451-91
8. Wood PL. The NMDA receptor complex: a long and winding road to therapeutics. *Drugs*. 2005 Mar;8(3):229-35
9. Marquez Lopez Mato A, Ostera D, Pizzuto G. *Síndromes Sensitivos Disfuncionales*. En: Marquez Lopez Mato A (ed). *Psiconeuroinmunoendocrinología*. Editorial Scien. 2008. Buenos Aires
10. Schafer ML. On the history of the concept neurasthenia and its modern variants chronic-fatigue-syndrome, fibromyalgia and multiple chemical sensitivities. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2002 Nov;70(11):570-82.
11. Van't Leven M, Zielhuis GA, van der Meer JW, Verbeek AL, Bleijenberg G. Fatigue and chronic fatigue syndrome-like complaints in the general population. *Eur J Public Health*. 2009 Aug 18.

12. Cozzani CB. *Síndrome de fatiga crónica*. En Marquez Lopez Mato A. (Ed) *Psiconeuroinmunoendocrinología. Aspectos epistemológicos, clínicos, y terapéuticos* Editorial Polemos 2002. Buenos Aires
13. Reid S, Chalder T, Cleare A, Hotopf M, Wessely S. Chronic fatigue syndrome. *BMJ*. 2000 Jan 29;320(7230):292-6.
14. Glass JM. Fibromyalgia and cognition. *J Clin Psychiatry*. 2008;60(suppl 2):20-4
15. Meeus N, Nijss J, McGregor N, Meeusen R, et al. Unravelling intracellular immune dysfunctions in chronic fatigue syndrome: interactions between protein kinase R activity, Rnasa L, cleavage and elastase activity, and their clinical relevance. *In vivo*. 2008 Jan;22(1):115-21
16. Skowera A, Cleare A, Blair D, Bevis L, Wessely SC, Peakman M. High levels of type 2 cytokine-producing cells in chronic fatigue syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2004 Feb;135(2):294-302.
17. Bassi N, Amital D, Amital H, Doria AS, Shoenfeld Y. Chronic fatigue syndrome: Characteristics and possible causes for its pathogenesis. *Isr Med Assoc J*. 2008 Jan;10(1):79-82
18. Marquez Lopez Mato A, Osters D, Pizzuto G, Beretta P, Maresca T, Scrigna D, Calvo M, Velasco F. et al. *Aspectos Psiconeuroinmunológicos de los Síndromes Sensitivos Disfuncionales*. Poster presentado en el VII Congreso Mundial de Psiquiatría Biológica, París 1 julio 2009
19. Stewart JM. Chronic fatigue syndrome: comments on deconditioning, blood volume and resulting cardiac function. *Clin Sci (Lond)*. 2009, June 18.
20. Naschitz JE, Yeshurun D, Rosner I. Dysautonomia in chronic fatigue syndrome: facts, hypotheses, implications. *Med Hypotheses*. 2004;62(2):203-6
21. McCully KK, Natelson BH. Impaired oxygen delivery to muscle in chronic fatigue syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 1999 Nov;97(5):603-8
22. Ament W, Verkerke GJ. Exercise and fatigue. *Sports Med*. 2009;39(5):389-422
23. Myhill S, Booth NE, McLaren-Howard J. Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction. *Int J Clin Exp Med*. 2009;2(1):1-16
24. van Heukelom RO, Prins JB, Smits MG, Bleijenberg G. Influence of melatonin on fatigue severity in patients with chronic fatigue syndrome and late melatonin secretion. *Eur J Neurol*. 2006 Jan;13(1):55-60
25. Sanders P, Korff J. Neuroaetiology of chronic fatigue syndrome: an overview. *World J Biol Psychiatry*. 2008;9(3):165-71
26. Ferran J, Garcia F. *Fibromialgia: La verdad desnuda*. 2008. Barcelona, Editorial La esfera de los libros.
27. Shaver JL. Fibromyalgia syndrome in women. *Nurs Clin North Am*. 2004;39:195-204
28. Tovar MA. Fibromialgia. *Colombia Med*. 2005;36(4):287-291
29. Russell IJ. *Fibromyalgia syndrome*. In: Muscle pain. Understanding its nature, diagnosis and treatment. Chapter 9. Mense S, David G, Simons I, Russell J (eds). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001. p. 289-337

30. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33:160-172.
31. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, et al. Family study of fibromialgia. *Arthritis Rheum.* 2004;50:044-952
32. Geenen R, Jacobs JW, Bijlsma JW. Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002 May;28(2):389-404
33. Cuatrecasas G. Fibromyalgic syndromes: could growth hormone therapy be beneficial? *Pediatr Endocrinol Rev.* 2009;jun6(suppl 4):529-33
34. Stahl SM. Fibromyalgia-pathways and neurotransmitters. *Hum Psychopharmacol.* 2009 Jun;24(suppl 1):D11-7
35. Curran MP. Duloxetine: in patients with fibromyalgia. *Drugs* 2009;69(9):1217-27
36. Van Houdenhove B, Egle UT. Fibromyalgia: A stress disorder? *Psychother Psychosom.* 2004;73:267-265
37. Melzack R. Pain and stress. En: *Psychosocial aspects of pain. Critical perspectives.* Gatchel RJ, Turk DC (eds). New York: Guildford. 1999 p.89-106
38. Gronemann SR, Ribel-Madsen S, Bartels EM, Danneskiold-Samsoe B, Vidal H. Collagen and muscle pathology in fibromyalgia patients. *Rheumatology* 2004;43:27-31
39. Katz DL, Greene L, Ali A, Faridi Z. The pain of fibromyalgia syndrome is due to muscle hypoperfusion induced by regional vasomotor dysregulation. *Med Hypotheses.* 2007;69(3):517-25
40. Sport H, Salemi S, Gay RE. Increased DNA fragmentation and ultrastructural changes in fibromyalgic muscle fibers. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:245-251
41. Ozgocmen S, Ozyurt H, Sogut S, Akyol O. Current concepts in the pathophysiology of fibromyalgia: the potential role of oxidative stress and nitric oxide. *Rheumatol Int.* 2006 May;26(7):585-97
42. Cordero MD, Moreno-Fernandez AM, deMiguel M, Bonal P, Campa F, et al. Coenzyme Q10 distribution in blood is altered in patients with fibromyalgia. *Clin Biochem.* 2009 May;42(7-8):732-5
43. Moreno-Fernandez AM, Cordero MD, deMiguel M, Delgado-Rufino MD, et al. Cytotoxic effects of amitriptyline in human fibroblasts. *Toxicology.* 2008 Jan;243(1-2):51-8
44. Orriols R, Costa R, Cuberas G, Jacas C, Castell J, Sunyer J. Brain Dysfunction in multiple chemical sensitivity. *J Neurol Sci.* 2009 Oct 2.
45. Pizzutti G, Ostera D, Lopez-Mato A. Estudio Nacional Argentino sobre Fibromialgia, fatiga crónica y patologías asociadas. (*en prensa*)

Adalberto Campo-Arias, MD*
Edwin Herazo, MD, MSc (c)**

Calidad de vida y fibromialgia

- **Introducción**
- **Deterioro en la calidad de vida de pacientes con fibromialgia**
- **Importancia práctica de la asociación entre fibromialgia y calidad de vida**
- **Instrumentos para cuantificar calidad de vida en pacientes con fibromialgia**
- **Conclusiones**

* Director de Investigaciones y Publicaciones, Instituto de Investigación del Comportamiento Humano. Miembro Titular Asociación Colombiana de Psiquiatría Biológica. Bogotá, Colombia. E-mail: campoarias@comportamientohumano.org

** Director Instituto de Investigación del Comportamiento Humano, Bogotá, Colombia. Miembro Titular Asociación Colombiana de Psiquiatría Biológica. Bogotá. E-mail: eh@comportamiento humano.org

INTRODUCCIÓN

La fibromialgia es un síndrome clínico que se caracteriza por la presencia de dolor muscular y esquelético de larga evolución, con dolor significativo a la presión de puntos específicos del cuerpo. Estos síntomas principales se pueden asociar con diferentes síntomas neurovegetativos ⁽¹⁾.

La fibromialgia es un cuadro clínico muy frecuente en la consulta de reumatología y afecta alrededor del 10% de los consultantes. Se diagnostica con más frecuencia en mujeres (90%) que en hombres ^(2,3).

La calidad de vida es un concepto complejo y los autores difieren en su conceptualización. Sin embargo, de manera sencilla, se entiende por calidad de vida al conjunto de condiciones materiales e interrelacionales que proporcionan entornos naturales y culturales propicios para el desarrollo armónico de la vida de las personas y de los grupos ⁽⁴⁾. Si aceptamos que el concepto de calidad de vida implica, desde cualquier perspectiva, el estado emocional del individuo, entonces los elementos emocionales son un componente importante del estado de bienestar general, lo que significa que el bienestar subjetivo es necesario para el bienestar general y la calidad de vida ⁽⁵⁾.

Las enfermedades físicas de larga evolución son condiciones que generan discapacidad y, en consecuencia, un deterioro importante en la calidad de vida o el bienestar general de las personas afectadas ⁽⁶⁻⁹⁾. En pacientes con enfermedades de larga evolución, particularmente las que cursan con dolor, los síntomas depresivos con importancia clínica o los trastornos depresivos propiamente dichos son muy frecuentes ⁽¹⁰⁻¹⁵⁾ y sus manifestaciones deterioran aún más la calidad de vida de los enfermos ^(16,17).

Los individuos habitualmente intentan manejar los diferentes estresores mediante las denominadas estrategias de afrontamiento, que son un conjunto de esfuerzos cognoscitivos y comportamentales, cambiantes, que se utilizan para afrontar demandas que el individuo valora excesivas para los recursos de los que dispone ⁽¹⁸⁾. Las estrategias pasivas, por ejemplo, algunos ritos religiosos o tener esperanzas infundadas, se asocian con un incremento de la percepción de dolor, de síntomas depresivos, de desesperanza y de dificultad para adaptarse a las situaciones de vida diaria ⁽¹⁹⁾. En contraste, las estrategias denominadas acti-

vas, como por ejemplo, la búsqueda de mecanismos para la solución de los problemas o la consecución de información apropiada y pertinente, se asocian con mejoría en el desempeño físico y en la percepción de bienestar psicológico ⁽²⁰⁾.

El objetivo de este capítulo es presentar una revisión del concepto de calidad de vida aplicado a la fibromialgia y realizar un análisis de los instrumentos que se usan en la práctica clínica y en las investigaciones para cuantificar la calidad de vida.

DETERIORO EN LA CALIDAD DE VIDA DE PACIENTES CON FIBROMIALGIA

Es evidente que existe una relación significativa entre fibromialgia y malestar emocional, bienestar general y discapacidad física y laboral ^(3, 21-26).

En Estados Unidos, BERNARD y colaboradores, en 1998, estudiaron un grupo de 270 pacientes con fibromialgia en quienes cuantificaron la calidad de vida con un instrumento diseñado por los autores y observaron un deterioro significativo en la calidad de vida durante el último año ⁽²⁷⁾.

En Brasil, MARTÍNEZ y colaboradores, evaluaron la calidad de vida con el SF-36 en un grupo de 32 pacientes con fibromialgia y en un grupo de 28 controles y hallaron que las pacientes con fibromialgia puntuaban peor en las diferentes subescalas del *Medical Outcome Study* (SF-36) ⁽²⁸⁾.

En Turquía, GUR y colaboradores utilizaron el *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ) y el *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) con el propósito de evaluar un grupo de 98 pacientes con fibromialgia y compararlos con un grupo control de 48 personas y observaron que los pacientes con fibromialgia puntuaban más alto que el grupo de comparación en ambas escalas ⁽²⁹⁾.

En Brasil, BERBER y colaboradores cuantificaron la calidad de vida con el *Medical Outcome Study* (SF-36) y el estado general de salud con la versión de 28 ítems del Cuestionario General de Salud (GHQ-28) que mide básicamente síntomas ansiosos y depresivos, en una muestra de 70 pacientes con fibromialgia y observaron que el 66% de los participantes presentaba un deterioro significativo en la calidad de vida. Los pacientes puntuaron significativamente más bajos en condicionamiento físico, funcionalidad física, ausencia de dolor, funcionalidad social,

estado mental, funcionalidad emocional, vitalidad y percepción general de salud ⁽³⁰⁾.

En Medellín, Colombia, ROJAS y colaboradores cuantificaron la calidad de vida con el SF-36 y el estado general con el FIQ en 98 pacientes con fibromialgia, 95 de ellos mujeres, y observaron en un modelo de regresión lineal que las puntuaciones en funcionamiento social, vitalidad y salud mental mostraban relación importante con las puntuaciones en el FIQ ⁽³¹⁾.

IMPORTANCIA PRÁCTICA DE LA ASOCIACIÓN ENTRE FIBROMIALGIA Y CALIDAD DE VIDA

El deterioro importante en la calidad de vida que se observa en un buen número de las personas con fibromialgia tiene connotaciones clínicas, que instan a los profesionales de la salud que asisten a personas con fibromialgia a realizar una evaluación sistemática del estado emocional y las repercusiones en la calidad de vida de los síntomas.

La presencia de síntomas depresivos y ansiosos genera confusión al momento de evaluar el impacto directo de los síntomas de fibromialgia en la calidad de vida y, además, los síntomas emocionales impactan en forma negativa la percepción de calidad de vida ⁽³¹⁾. Frente a este hecho, se hace imprescindible, controlar la presencia de los síntomas ansiosos y depresivos en los pacientes con fibromialgia ^(30,32,33).

ASOCIACIÓN ENTRE FIBROMIALGIA, SÍNTOMAS DEPRESIVOS Y CALIDAD DE VIDA

Sin duda, la alta comorbilidad entre síntomas depresivos y fibromialgia juega un papel importante en el deterioro de la calidad de vida de este grupo de pacientes. GUR y colaboradores hallaron que los pacientes con fibromialgia puntuaban más en la FIQ, la HAQ y la escala de Hamilton para depresión que un grupo control. De igual manera observaron una correlación significativa entre los puntajes en las escalas FIQ y HAQ y las puntuaciones para síntomas depresivos ⁽²⁹⁾. Por su parte, BERBER y colaboradores observaron que el 67,1% de los pacientes con fibromialgia informaban síntomas depresivos con importancia clínica, explorados con el GHQ-28. De la misma forma, los síntomas depresivos mostraron una relación con las diferentes sub-escalas para la calidad de vida, cuantifi-

cada con SF-36⁽³⁰⁾. En otro estudio, ROJAS y colaboradores observaron que en pacientes con fibromialgia la presencia de síntomas depresivos se correlaciona en forma importante con las puntuaciones en el FIQ⁽³¹⁾. MÁNEZ y colaboradores informaron que los casos de fibromialgia puntuaban más alto para síntomas depresivos, medida con el Inventario de Beck para Depresión, comparados con un grupo de control y mostraban, igualmente, deterioro más importante en la calidad de vida⁽³³⁾.

Finalmente, SCHUR y colaboradores observaron en un estudio con gemelos, que quienes reunían criterios para fibromialgia presentaban hasta seis oportunidades más para presentar un episodio depresivo mayor⁽³⁴⁾. SICRAS-MAINAR y colaboradores informaron un hallazgo similar, al observar que los pacientes con fibromialgia tenían aproximadamente cuatro oportunidades más para informar un trastorno depresivo mayor que un grupo control de la población general⁽³⁵⁾.

INSTRUMENTOS PARA CUANTIFICAR CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA

Existen varios instrumentos o escalas de medición para cuantificar la calidad de vida en todos los contextos de la práctica clínica y en estudios de investigación. No obstante, algunas de las escalas se usan con más frecuencia para cuantificar la calidad de vida en personas con enfermedades reumatológicas como la fibromialgia.

Cuestionario General de Salud (GHQ)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) diseñó este cuestionario para cuantificar el estado de salud durante el último.

Se trata de una escala tipo likert con cuatro opciones de respuesta. Existen varias versiones del cuestionario pero la versión de doce puntos (GHQ-12) es la que posee un menor número de puntos e iguales propiedades psicométricas⁽³⁵⁾. Una revisión cuidadosa de los puntos que la conforman denota que este cuestionario investiga la presencia de síntomas ansiosos y depresivos. Los síntomas emocionales, ansiosos y depresivos, guardan una relación significativa con la percepción de calidad de vida⁽³⁶⁾.

Cuestionario SF-36 sobre el Estado de Salud

Asimismo, la OMS propuso una escala para medir la percepción de calidad de vida en diferentes contextos durante el último mes. Este instrumento tipo likert da varias opciones para responder para cada bloque de preguntas y explora la salud física y la salud mental.

Hay disponible varias versiones de la escala, la más popular de 36 puntos, que explora ocho dimensiones: condicionamiento físico, funcionalidad física, ausencia de dolor, funcionalidad social, estado mental, funcionalidad emocional, vitalidad y percepción general de salud ⁽³⁷⁾. Está disponible una versión de 12 puntos. Ambas escalas muestran un aceptable comportamiento psicométrico ⁽³⁸⁾.

Health Assessment Questionnaire (HAQ)

Este cuestionario se diseñó para evaluar el estado funcional en personas con artritis reumatoidea se usa con frecuencia para cuantificar la capacidad en otras enfermedades reumáticas.

El cuestionario tipo likert consta de 20 puntos para evaluar la capacidad funcional y explora ocho limitaciones funcionales. Existen cuatro opciones para cada punto que se califican de cero a tres. A mayor puntuación mayor deterioro en el estado de salud ⁽³⁹⁾.

La HAQ incluye dos escalas visuales analógicas para explorar la percepción de dolor y la impresión global del estado de salud.

Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)

Es una escala diseñada específicamente para cuantificar la calidad de vida, el estado de salud y la capacidad funcional en personas con fibromialgia. Se puede emplear para estimar la evolución clínica o cuantificar la respuesta a las diferentes intervenciones farmacológicas y no farmacológicas.

Consta de diez puntos que exploran cuatro dimensiones: capacidad funcional, situación profesional, manifestaciones emocionales y síntomas físicos. El primer punto incluye diez preguntas en formato tipo likert con cuatro opciones de respuesta. El segundo y el tercer punto presentan siete opciones de respuesta y los siete puntos restantes los componen escalas visuales analógicas de 10 cm. Las respuestas se estandarizaron y

las puntuaciones posibles pueden estar entre cero y ochenta, teniendo en cuenta que a mayor puntuación mayor compromiso o deterioro en la calidad de vida ⁽⁴⁰⁾.

CONCLUSIONES

Las pacientes con fibromialgia muestran un deterioro significativo en la calidad de vida. Existen varios instrumentos para cuantificar calidad de vida en este grupo de personas.

Es necesaria una evaluación integral de los pacientes con fibromialgia que incluya la calidad de vida y la presencia de síntomas ansiosos y depresivos o trastornos depresivos propiamente dichos, que incrementan el deterioro de la calidad de vida.

REFERENCIAS SELECCIONADAS

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of multicentre criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160-72.
2. White KP, Nielson WR, Harth M, et al. Chronic widespread musculoskeletal pain with or without fibromyalgia: psychological distress in a representative community adult sample. *J Rheumatol* 2002; 29: 588-94.
3. Patten SB, Williams JVA, Wang JL. Mental disorders in a population with musculoskeletal disorders. *BMC Musculoskel Dis* 2006; 7: 37. Doi: 10.1186/1471-2474-7-34.
4. Monés J. ¿Se puede medir la calidad de vida? ¿Cuál es su importancia? *Cir Esp* 2004; 76: 71-7.
5. Diener E, Sapyta JJ, Suh E. Subjective well-being is essential to well-being. *Psychol Inq* 1999; 9: 33-7.
6. Albers JMC, Kuper HH, van Riel PLCM, et al. Socio-economic consequences of rheumatoid arthritis in the first years of the disease. *Rheumatology* 1999; 38: 423-30.
7. Mangelli L, Gribbin N, Büchi S, et al. Psychological well-being in rheumatoid arthritis: relationship to 'disease' variables and affective disturbance. *Psychother Psychosom* 2002; 71: 112-6.
8. Saaibi DL. Calidad de vida y discapacidad. *Rev Colomb Reumatol* 2002; 9: 281-6.
9. Lapsey HM, March LM, Tribe KL, et al. Living with rheumatoid arthritis: expenditures, health status, and social impact on patients. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 818-21.
10. Campo A. Trastornos depresivos en una unidad de hemodiálisis. *Acta Médica Colombiana* 1998; 23: 58-61.

11. Gureje O, Von Korff M, Simon GE, et al. Persistent pain and well-being. A World Health Organization study in primary care. *JAMA* 1998; 280: 147-51.
12. Black SA, Goodwin JS, Markides KS. The association between chronic diseases and depressive symptomatology in older Mexican Americans. *J Gerontol* 1998; 53A: M188-94.
13. Pareja-Ángel J, Campo-Arias A. Prevalencia de síntomas de ansiedad y de depresión en mujeres con migraña. *Rev Neurol* 2004; 39: 711-4.
14. Sengupta S, Kumar D. Pain and emotion: Relationship revisited. *German J Psychiatry* 2005; 8: 85-93.
15. Garcia-Cebrian A, Ghandhi P, Demyttenaere K, et al. The association of depression and painful physical symptoms – A review of the European literature. *Eur Psychiatry* 2006; 21: 379-88.
16. Mykletun A, Overland S, Dahl AA, et al. A population-based cohort study of the effect of common mental disorders on disability pension awards. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1412-8.
17. Adler DA, McLaughlin TJ, Rogers WH. Job performance deficits due to depression. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1569-76.
18. Anarte MT, Ramírez C, López A, et al. Evaluación de estrategias de afrontamiento, nivel de funcionamiento y edad en personas con dolor oncológico y benigno. *Rev Soc Esp Dolor* 2001; 8: 102-10.
19. Soriano J, Monsalve V. CAD: Cuestionario de afrontamiento ante el dolor crónico. *Rev Soc Esp Dolor* 2002; 9: 13-22.
20. Nicholas MK, Wilson PH, Goyen J. Cognitive-behavioral group treatment for chronic low back pain. *Pain* 1992; 48: 339-47.
21. Stordal E, Bjelland I, Dahl AA, et al. Anxiety and depression in individual with somatic health problems. The Nord-Trøndelag Health Study. *Scand J Prim Care* 2003; 21: 137-41.
22. Sansone RA, Levenson JV, Sellbom M. Psychological aspects of fibromyalgia: Research vs. clinical impression. *J Psychosom Res* 2004; 56: 185-8.
23. Thieme K, Turk DC, Flor H. Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: Relationship to somatic and psychological variables. *Psychol Med* 2004; 66: 837-44.
24. Burckhardt CS, Liedberg GM, Henriksson CM, et al. The impact of fibromyalgia on employment status of newly-diagnosed young women: a pilot study. *J Musculoskel Pain* 2005; 13: 31-41.
25. Kivimäki M, Leino-Arjas P, Kaila-Kangas L, et al. Increased sickness absence among employees with fibromyalgia. *Ann Rheum Dis. Published on line 22 June* 2006. Doi:10.1136/ard.2006.053819.
26. Huber A, Suman AL, Biagi G, et al. Predictor of psychological distress and well-being in women with chronic musculoskeletal pain: Two sides of the same coin? *J Psychosom Res* 2008; 64: 169-75.

27. Bernard AL, Prince A, Edsail Q. Quality of life issues for fibromyalgia patients. *Arthritis Care Res* 2000; 13: 42-50.
28. Martínez JE, Barauna-Filho IS, Kubokawa, et al. Evaluation of the quality of life in Brazilian women with fibromyalgia, through the medical outcome survey 36 item short-form study. *Disability Rehabil* 2001; 23: 64-8.
29. Gur A, Cevik R, Nas K, et al. Quality of life in young patients and effect of depression. *J Rheumatol* 2006; 9: 70-8.
30. Berber J, Kuper E, Berber S. Prevalência de depressão e sua relação com a qualidade de vida em pacientes com síndrome da fibromialgia. *Rev Bras Reumatol* 2005; 45: 47-54.
31. Rojas A, Zapata AL, Anaya JM, et al. Predictores de calidad de vida en pacientes con fibromialgia. *Rev Colomb Reumatol* 2005; 12: 295-300.
32. Pagano T, Matsutani LA, Goncalves EE, et al. Assessment of anxiety and quality of life in fibromyalgia patients. *Sao Paulo Med J* 2004; 122: 252-8.
33. Mánez I, Fenollosa P, Martínez-Azucena A, et al. Calidad del sueño, dolor y depresión en fibromialgia. *Rev Soc Esp Dolor* 2005; 12: 491-500.
34. Schur EA, Afari N, Furberg H, et al. Feeling bad in more ways than one: comorbidity patterns of medically unexplained and psychiatric conditions. *J Gen Intern Med* 2007; 22: 818-21.
35. Sicras-Mainar A, Blanca-Tamayo M, Gutiérrez-Nicuesa L, et al. Perfil de uso de recursos y costes en pacientes que demandan atención por fibromialgia o trastorno de ansiedad generalizada en el ámbito de atención primaria de salud. *Aten Primaria* 2009; 41: 77-84.
36. Goldberg DP, Gater R, Sartorius N, et al. The validity of two versions of the GHQ in the WHO study of mental illness in general health care. *Psychol Med* 1997; 27: 191-7.
37. Goldberg DP, Oldehinkel T, Ormel J. Why GHQ threshold varies from one place to another. *Psychol Med* 1998; 28: 915-21.
38. Ware J, Sherbourne C. The MOS 36-item short-form health survey 1: Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-83.
39. Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-item Short-Form Health Survey: construction of scale and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care* 1996; 34: 220-33.
40. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, et al. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 137-45.
41. Buckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The Fibromyalgia Impact Questionnaire: Development and validation. *J Rheumatol* 1991; 18: 728-33.
42. Bennett RM, Friend R, Jones KD, et al. The Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR): validation and psychometric properties. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R120 (doi:10.1186/ar2783).

