Indice

1. Nuevos aspectos clínicos del trastorno afectivo bipolar tipo I. JORGE TÉLLEZ-VARGAS

2. Trastorno bipolar en el período reproductivo. EDUARDO CORREA, DAGMAR HOLMGREN

3. Neurogénesis y antipsicóticos: posibles repercusiones clínicas y terapéuticas. JUAN A. MICÓ

4. Avances en el diagnóstico y manejo de la demencia vascular. GUSTAVO ROMÁN.

5. Manifestaciones neuropsiquiátricas en la demencia vascular. NANCY C. COLIMON, CONSTANZA MENDOZA.

6. Depresión y trauma craneoencefálico. JORGE TÉLLEZ-VARGAS.

7. Psicosis de inicio tardío y su relación con las demencias. RAFAEL ALARCÓN VELANDIA.

8. Depresión, suicidio y esquizofrenia. CÁSTULO CISNEROS RIVERA.

9. Depresión en estudiantes de enfermería. ROSAURA CORTÉS NORIEGA

10. Cuándo prescribir los antidepresivos en el embarazo. NANCY C. COLIMON, JORGE TÉLLEZ-VARGAS

11. Dopamina, estrés y embarazo. JORGE TÉLLEZ-VARGAS.

12. Cuidados posnatales y neuroplasticidad cerebral. JORGE FORERO VARGAS.

13. Trastorno de pánico y dependencia de nicotina: prevalencia, bases biológicas y repercusiones clínicas. ADALBERTO CAMPO ARIAS

Jorge Téllez-Vargas

Nuevos aspectos clínicos del trastorno afectivo bipolar tipo I

- Introducción
- Definición
- Edad de aparición
- Prevalencia
- Aspectos de género
- El episodio de manía
- La depresión bipolar
- Factores predictores de bipolaridad
- Aspectos cognoscitivos
- El comportamiento suicida
- Evolución clínica
- Comorbilidad

INTRODUCCIÓN

EL TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR (TAB) es una de las formas más severas de enfermedad mental, compromete por igual personas de uno u otro sexo, en todas las edades y es padecido por el 3-5% de la población mundial. Su curso clínico es variable y comprende desde episodios leves de depresión hasta crisis de intensa exaltación psicomotriz. Es la entidad psiquiátrica con mayores índices de recurrencia y si no es tratada en forma adecuada, el 15% de los pacientes sucumbe ante el suicidio, razón por la cual el TAB constituye la tercera causa de mortalidad en el grupo de población comprendida entre los 15-24 años de edad.

Los estudios iniciados por BAILLARGER y KRAEPELIN en la segunda mitad del siglo XIX y continuados por otros clínicos en Europa y América permitieron identificar los aspectos relacionados con la clínica y la evolución del TAB y su tendencia a aparecer en forma precoz. En la actualidad no se comprende la patofisiología del trastorno y permanecen sin esclarecer varios aspectos clínicos, como el ciclado rápido y el déficit cognoscitivo que se aprecia en los pacientes con TAB, aún en los períodos de eutimia.

El TAB parece ser una entidad clínica de índole familiar, con una forma compleja de herencia, que sugiere la presencia de factores genéticos aún no dilucidados.

Las investigaciones recientes sobre los aspectos biológicos del TAB han conformado cuatro constructos cuya interacción permite comprender la etiología, el curso y las estrategias terapéuticas empleadas. El primer constructo sugiere una correlación entre los ritmos biológicos y los trastornos afectivos, en donde una alteración de los ritmos internos circadianos produce un desequilibrio que se manifiesta por cambios en el comportamiento y síntomas relacionados con alteraciones del ritmo vigilia-sueño originados por alteraciones en el metabolismo de la melatonina o la feniletilamina. El segundo constructo intenta explorar la relación que existe entre los cambios bioquímicos en la función cerebral y los trastornos del comportamiento observados en el TAB, mediante el análisis de la acción de neurotransmisores (serotonina, noradrenalina, glutamato, dopamina) y psicofármacos. En el tercer constructo se incluyen los estudios neurofisiológicos que intentan asociar las alteraciones del TAB con cambios en la actividad del sistema límbico y disfunciones neuro-

endocrinas. Y por último, el cuarto constructo comprende los estudios genéticos encaminados a explicar la predisposición familiar observada en el TAB.

El objetivo del capítulo es describir y analizar los elementos epidemiológicos, clínicos, evolutivos, el déficit cognoscitivo y la comorbilidad del TAB, sin hacer énfasis en los aspectos neurobiológicos y terapéuticos.

DEFINICIÓN

El trastorno afectivo bipolar de tipo I (TAB-I) es un síndrome clínico conformado por la alternancia de episodios de manía y depresión, intercalados por un período de eutimia, en el cual el paciente no presenta alteraciones en el estado de ánimo. Se trata de un trastorno fásico, caracterizado por una "emoción prolongada y global" (depresión y manía), clínicamente complejo, que se expresa por alteraciones del comportamiento y de los procesos psíquicos. Estas características hacen que su diagnóstico no se realice en forma temprana, a pesar de hacer su aparición antes de los 25 años de edad, diagnóstico que es aún más tardío cuando se inicia con episodios depresivos.

Para la mayoría de los autores, el diagnóstico lo hace la aparición del primer episodio de manía en un paciente que presenta cuadros depresivos. Si bien, este hecho hace fácil el diagnóstico del TAB-I, por otro lado, la aparición tardía de las crisis de manía (siete años después de la primera crisis depresiva) impide el diagnóstico precoz, prolonga el sufrimiento al paciente, merma su calidad de vida, retarda la instauración del tratamiento adecuado, aumenta la comorbilidad y el riesgo de suicidio y limita la recuperación total del enfermo.

EDAD DE APARICIÓN

Goodwin y Jamison calculan en 28,1 años la edad promedio para la aparición de primera crisis del TAB-I. Recientemente, Kupfer y colaboradores al analizar 2.308 pacientes bipolares observaron que la edad promedio del primer episodio es de 19,8 años, pero aclaran que en la primera cohorte, cuyo nacimiento se registra entre 1900 y 1939, la edad media es de 22,5 años para el primer episodio, resultado que sugiere un fenómeno de anticipación en el tiempo para esta enfermedad.

El estudio STEP-BD del National Institute of Mental Health realizado con 1.000 pacientes mostró que en dos de cada tres pacientes la aparición de los síntomas es muy temprana: 27.7% de los pacientes los presentaron antes de los trece años de edad y el 37.6% entre los 13-18 años, con un promedio de edad para la aparición de los síntomas de 17,3 años. Estas cifras permiten concluir que en el 65.3% de la muestra el TAB se inició en forma precoz, es decir, antes de los 18 años de edad.

La aparición temprana del TAB se relaciona con una mayor frecuencia de ciclado rápido, síntomas psicóticos, mayor número de días con depresión, comorbilidad con abuso de sustancias psicoactivas e intentos de suicidio.

La aparición precoz de manía se relaciona con mayor tendencia a presentar síntomas psicóticos, un curso clínico más severo, abuso de sustancias psicoactivas y una menor tasa de remisión clínica.

Las observaciones clínicas permiten suponer, en primer lugar, que se está dando una anticipación en la edad de aparición del TAB y, en segundo lugar, que el inicio precoz de la enfermedad representa un marcador clínico que está relacionado con una mayor carga genética.

PREVALENCIA

Se calcula que la prevalencia del TAB es de 1% en la población general, que la manía afecta al 1% de la población en tanto que los episodios depresivos comprometen al 4-5%.

Kessler y colaboradores, en el *National Comorbility Survey* calcularon la tasa de prevalencia del TAB en la vida en 1.6%. Más recientemente, Angst y colaboradores (1998) observaron cifras de prevalencia cercanas al 5%.

El *Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD)*, es un estudio multicéntrico patrocinado por el National Institute of Mental Health (NIMH) para evaluar el curso longitudinal del TAB y la efectividad de los tratamientos actuales. Los resultados demográficos del estudio con una muestra de 1.000 pacientes mostraron que el 71% reunía los criterios del DSM-IV para TAB-I, siendo el 58.6% mujeres y el 82.6% de origen caucásico. La edad promedio de la muestra es de 40.6 años (±12.7) y el promedio de duración de la enfermedad de 23.1 (±12.9) años,

cifras que confirman la aparición del TAB-I un poco más frecuente en mujeres, en la raza blanca y en la segunda década de la vida. El TAB-I fue más frecuente, en la muestra del STEP-BD, en individuos con un alto nivel de educación, desempleados o con bajos ingresos económicos.

El estudio STEP-BD iniciado en 2001 espera enrolar a 5.000 pacientes. Los datos obtenidos del análisis de los primeros 500 pacientes muestran que el 20% de los pacientes con TAB son cicladores rápidos, que presentaron un promedio de ocho episodios depresivos y nueve episodios maníacos o hipomaníacos por año, lo cual sugiere un mayor grado de severidad de la enfermedad comparados con los pacientes no cicladores rápidos.

El TAB aunque frecuente en la práctica clínica primaria no es reconocido ni diagnosticado adecuadamente. El estudio de tamizaje de DAS y colaboradores realizado en una clínica de atención primaria en una población urbana de bajos ingresos económicos con una muestra de 1.157 pacientes con edades comprendidas entre los 18 y los 70 años de edad mostró una prevalencia de TAB del 9.8% y no encontró diferencias en cuanto a edad, sexo o etnicidad. Llama la atención en el estudio que el 72.3% de los pacientes identificados como positivos para TAB consultaron al médico por sus síntomas pero solamente el 8.4% fueron diagnosticados adecuadamente. El 68.2% de los pacientes positivos presentaba en el momento de la entrevista síntomas de un episodio depresivo o ansioso o abuso de sustancias psicoactivas pero sólo el 6.5% refirió haber tomado estabilizadores del ánimo en el último mes. Los pacientes con TAB refirieron un mayor compromiso en su salud física, en su calidad de vida y en su funcionamiento a nivel social y familiar.

La prevalencia de 9.8% encontrada en la muestra es significativamente más alta que la prevalencia promedio en la vida en Estados Unidos calculada en 5.7% para personas con bajos ingresos económicos, hallazgo que coincide con los resultados obtenidos en otros estudios realizados en muestras comunitarias.

La Asociación Americana de Depresivos y Maníacodepresivos al analizar los resultados de la encuesta *National DMDA Survey* concluye que el 69% de los pacientes bipolares es diagnosticado en forma errónea, siendo el cuadro clínico calificado como depresión unipolar (60%) o trastorno de

ansiedad (26%), que las equivocaciones diagnósticas son más frecuentes en las mujeres (78%) que en los varones (43%) y que el tiempo promedio que transcurre entre la primera visita al especialista y el diagnóstico en el TAB-II, es de 12 años, lo que hace presumir infructuosos y largos tratamientos, con escasa o nula respuesta. FREEMAN y colaboradores señalan que pese a que el 32% de las mujeres inicia su enfermedad antes de la menarquia y un 18% presenta los primeros síntomas durante el año siguiente, la mayoría de las mujeres no recibe diagnóstico ni tratamiento específico hasta años después de su primer embarazo.

Los síntomas depresivos se asocian con un bajo funcionamiento global y un menor nivel de ingresos económicos.

Los eventos estresantes de la vida diaria están íntimamente relacionados con la aparición de los síntomas, el curso clínico y la aparición de recaídas clínicas en el TAB. Sin embargo, los resultados de los estudios epidemiológicos no son concluyentes a este respecto.

Los estudios epidemiológicos sugieren una relación entre el abuso sexual y el TAB. El trabajo realizado por GARNO y colaboradores en una muestra de 100 pacientes con TAB encontró historia de abuso sexual en un 58% de los pacientes y una relación positiva entre el episodio de abuso sexual, la aparición temprana de los síntomas y un mayor número de intentos de suicidio. El maltrato psicológico severo mostró correlación con la presencia de ciclados rápidos y abuso de sustancias psicoactivas.

Los eventos vitales con frecuencia desencadenan las crisis maníacas o depresivas en el TAB. KESSING y colaboradores identificaron como estresores asociados a la aparición de la primera crisis de manía el suicidio de la madre o de un hermano en tanto que la muerte de un pariente, en forma diferente al suicidio, no mostró correlación. El desempleo, el divorcio o el matrimonio reciente mostraron moderados efectos desencadenantes de la crisis psicótica.

ASPECTOS DE GÉNERO

Existen claras diferencias de género en la aparición de los síntomas y la evolución del curso clínico del TAB-I.

El diagnóstico de TAB en la mujer representa un reto para el clínico, quien debe tener en cuenta los síntomas depresivos, la comorbilidad en el

eje I, la comorbilidad con trastornos de la personalidad, las alteraciones en la conducta y la evaluación de los síntomas de hipomanía para realizar un diagnóstico adecuado y además, debe tener en mente las variaciones de los síntomas durante los ciclos menstruales, el embarazo y el puerperio.

El estudio llevado a cabo por KENNEDY y colaboradores en Londres durante un período de 35 años mostró que en los hombres la aparición de los episodios maníacos es más temprana que en las mujeres y con frecuencia se asocia con trastornos del comportamiento de tipo antisocial en la infancia. En las mujeres se observó una mayor incidencia de TAB-I durante la vida, excepto en el período comprendido entre los 16-25 años de edad.

La duración de las alteraciones del estado de ánimo difiere en hombres y mujeres. RASGON y colaboradores encontraron que los hombres permanecen un 17% del tiempo deprimidos, 5.6% maníacos y 74.9% eutímicos, en tanto que las mujeres están deprimidas un 28.3% del tiempo, maníacas en un 7.5% y eutímicas durante el 64.2%, cifras que fueron significativas ($P<0.001$). Los autores observaron que las mujeres en edad reproductiva presentan variaciones intensas en el estado de ánimo durante los ciclos menstruales.

En las mujeres con frecuencia las crisis depresivas son desencadenadas por eventos vitales o factores psicosociales, que son más notorios en las pacientes con una larga historia de TAB. En ellas se observa con mayor frecuencia la aparición de crisis maníacas desencadenadas por los antidepresivos, respuesta que incide en el curso clínico y en el tratamiento del TAB, que con frecuencia es suspendido por la aparición de estas crisis, lo cual ocasiona un mayor sufrimiento a la paciente e incrementa el riesgo de cronicidad.

KESSING observó que las mujeres reciben tratamiento en forma ambulatoria más frecuentemente que los hombres quienes presentan mayor incidencia de abuso de sustancias pero no encontró diferencias significativas en cuanto a la presencia de síntomas depresivos o mixtos, severidad de los episodios maníacos o depresivos o la prevalencia de síntomas psicóticos.

Los síntomas psicóticos asociados al TAB son más precoces y frecuentes en mujeres que en hombres.

La psicosis puerperal es considerada como una manifestación del TAB y con frecuencia corresponde al primer episodio de manía. Sin embargo,

los síntomas de la psicosis puerperal son diferentes a los síntomas observados en un episodio maníaco típico.

En la mujer se observa mayor comorbilidad del TAB con enfermedad tiroidea, migraña y obesidad.

En las mujeres con TAB o esquizofrenia, comparadas con la población general, se observa un mayor riesgo para presentar complicaciones en el embarazo y el parto, como anormalidades en la placenta, hemorragias preparto, bajo peso al nacer y estrés fetal.

EL EPISODIO DE MANÍA

Los pacientes que presentan la manía como inicio del cuadro bipolar con frecuencia son bien diagnosticados y el diagnóstico de TAB-I permanece estable. Todo lo contrario sucede cuando el cuadro bipolar se inicia con una crisis depresiva: los pacientes son mal diagnosticados, no se sospecha la posibilidad de TAB y se instaura un tratamiento farmacológico encaminado a disminuir la sintomatología depresiva.

Los síntomas psicóticos son frecuentes tanto en las fases de manía como en las depresivas, al punto que se calcula que más de la mitad de los pacientes con TAB experimentan síntomas psicóticos en algún momento de su vida. Los síntomas psicóticos pueden enmascarar los síntomas afectivos y su incongruencia hace que con relativa frecuencia el primer episodio bipolar sea mal diagnosticado como un episodio esquizofrénico.

González-Pinto observó la presencia de los síntomas de primer rango de Schneider en el 31% de los hombres y en el 14% de las mujeres ($p=0.038$) en una muestra de 103 pacientes con diagnóstico de TAB de tipo maníaco o mixto a quienes se les aplicó la *Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)*. Este resultado confirma que los síntomas de primer rango de Schneider no son exclusivos de la esquizofrenia, pertenecen a la dimensión de la experiencia psicótica y pueden observarse en el desarrollo de los diferentes cuadros psicóticos.

Con relativa frecuencia la primera crisis de manía aparece después del primer parto y es diagnosticada como psicosis puerperal y se considera como un hecho aislado, sin tener en cuenta los antecedentes depresivos de la paciente, actitud que difiere el diagnóstico de TAB-I y ensombrece el pronóstico para la paciente.

En el estudio prospectivo de ROBLING y colaboradores se hizo el seguimiento durante 23 años a una cohorte de 64 pacientes que presentaron psicosis puerperal. Los autores observaron que el 37% de las pacientes presentó tres nuevos episodios psicóticos o maníacos y calcularon en 29% el riesgo de presentar un nuevo episodio de psicosis con un nuevo embarazo. Las recurrencias son frecuentes (60%), no muestran relación con los nuevos embarazos, y los síntomas corresponden a cuadros bipolares, especialmente de tipo depresivo.

Se considera que la presencia de síntomas depresivos hace la diferencia entre un episodio de manía pura y un episodio de manía mixta. Sin embargo, al tener en cuenta las dimensiones que componen la manía se observa la presencia de elementos depresivos en ambos cuadros clínicos. En el estudio de GONZÁLEZ-PINTO y colaboradores, los pacientes con manía pura comparados con los pacientes que presentaban manía mixta mostraron diferencias en los factores 1 (depresión) y 3 (hedonismo) y tendencia a puntuar más alto en el factor 5 (activación) pero no mostraron diferencias en los factores 2 (disforia) y 4 (psicosis).

Al aplicar la escala *DAS (Dysfunctional Attitude Scale)* a los pacientes con TAB se observa que el factor "Logro de las metas" (Goal-attainment) está relacionado con las actitudes de riesgo originadas por la hiperactividad, el número de hospitalizaciones debidas a los episodios maníacos e interactúa con la enfermedad, a tal punto, que según LAM hace más severo el curso de la enfermedad. De otra parte, la subescala "Logro de metas" puede ayudar a diferenciar la depresión bipolar de la monopolar.

Algunos autores, entre ellos ANGST, postulan que el TAB-I es un espectro clínico que puede ser subdividido en varios subgrupos: pacientes en quienes predominan los síntomas maníacos y no presentan depresión o presentan algunos episodios depresivos leves y pacientes con francos rasgos de bipolaridad. El seguimiento hecho por ANGST a 406 pacientes durante más de 20 años le permitió observar que los pacientes con episodios maniacos "puros" o con síntomas depresivos leves comparados con el grupo de pacientes con TAB-I muestran mejor rendimiento académico, menor número de recurrencias y recaídas, menor grado de suicidalidad y requieren tratamientos farmacológicos menos prolongados.

La severidad del episodio maníaco se asocia con historia de episodios maníacos previos, comorbilidad con abuso de sustancias, abuso sexual en la infancia y pobre funcionamiento académico o laboral, en tanto que la severidad de los episodios depresivos parece asociarse con el número de episodios previos de depresión y el bajo rendimiento a nivel laboral o académico. El número total de episodios tanto depresivos como maníacos muestra correlación con antecedentes positivos familiares de abuso de sustancias psicoactivas o ciclado rápido.

La remisión del episodio maníaco es paulatina y se recupera el desempeño previo al episodio en forma variable en las diferentes áreas del comportamiento social, siendo la actividad sexual la primera en ser recuperada completamente, seguida por la mejoría en el desempeño de roles y relaciones interpersonales, en tanto que los aspectos recreacionales son recuperados más tardíamente. Los episodios de manía presentados en la juventud pueden mejorar completamente. Las cifras de recaídas son altas y frecuentes en los tres primeros años siguientes al primer episodio de manía pero a partir de ese momento se observa una estabilidad en la mejoría con el uso continuo de estabilizadores del ánimo.

LA DEPRESIÓN BIPOLAR

La depresión bipolar es una entidad que a pesar de poseer características clínicas y evolutivas propias que la diferencian de la depresión unipolar, sólo es diagnosticada cuando el primer episodio maníaco hace eclosión.

Las fases depresivas son predominantes y más frecuentes en el TAB-I y sus características clínicas incluyen la depresión subsindromática, la distimia, el episodio depresivo mayor y la depresión psicótica. La depresión bipolar, a diferencia de la depresión monopolar, se acompaña frecuentemente de síntomas psicóticos, retardo psicomotor y síntomas de atipicidad, que originan un compromiso cognoscitivo importante.

La depresión recurrente hace su aparición en forma precoz (antes de los 35 años de edad). Presenta varias formas clínicas: simple (60%), delirante (15%) confusa (10%) y en el 15% se acompaña de elementos maníacos, la forma más frecuente en hombres, forma clínica que correspondería a un TAB-I.

La depresión recurrente breve con frecuencia es diagnosticada como Personalidad Límite, debido a los cambios rápidos del humor y su ciclado rápido, especialmente si se trata de un paciente femenino.

AKISKAL propuso en 1983, considerar a la depresión recurrente como un componente del TAB, al observar que los pacientes con distimia presentan cuadros de hipomanía, los pacientes con ciclotimia padecen depresiones graves y los cuadros de depresión unipolar pueden virar hacia la manía.

Los primeros elementos diagnósticos para la *depresión bipolar* fueron planteados por PERRIS quien consideró que en la depresión unipolar o recurrente los episodios depresivos son más intensos y largos, se acompañan de ideas de suicidio, insomnio inicial o de conciliación, pérdida de peso, confusión mental y preocupaciones somáticas.

La depresión bipolar se asocia con mayor recurrencia, episodios más cortos, períodos intercríticos más cortos, temática delirante incongruente y un peor pronóstico.

Los episodios depresivos frecuentes y de aparición precoz en mujeres son característicos de los pacientes cicladores rápidos. Los síntomas psicóticos son similares en los pacientes con ciclado rápido o sin él, lo cual sugiere que el ciclado rápido es consecuencia de la inestabilidad del humor y no de los síntomas de psicosis.

El pasar por alto los elementos de bipolaridad en el diagnóstico de la depresión que aparece por primera vez, especialmente en personas jóvenes, ha originado que las estrategias terapéuticas empleadas no sean las más adecuadas y eficaces y que con frecuencia el diagnóstico de TAB sea tardío.

En los pacientes con TAB-I que intentan el suicidio comparados con pacientes que no lo han intentado, se encuentra mayor incidencia de historia familiar positiva para abuso de sustancias psicoactivas y suicidio, estresores traumáticos intensos en la infancia (abuso sexual), estresores intensos relacionados con el episodio más reciente, un mayor número de episodios depresivos que han requerido tratamiento intrahospitalario, incremento en la severidad de los episodios de manía y comorbilidad en los ejes I, II y III.

La depresión bipolar es la responsable del alto grado de morbilidad y mortalidad que posee el TAB-I pero con frecuencia es subestimada por los clínicos.

Ante la presencia de un cuadro depresivo que se presenta en un paciente joven es necesario indagar por síntomas de bipolaridad e inclusive aplicar pruebas como el *Mood Disorder Questionnarie* para precisar el diagnóstico y no confundir el episodio depresivo con un trastorno monopolar, confusión que acarrea consecuencias desastrosas para el paciente.

En el estudio colaborativo realizado durante cinco años por WINOKUR y colaboradores se encontró que en los pacientes bipolares, comparados con los monopolares, los síntomas aparecen muy temprano, en forma aguda, son más frecuentes en varones, tienen una mayor recurrencia y muestran relación con antecedentes familiares de manía y alcoholismo.

La depresión bipolar, comparada con la monopolar, se asocia más frecuentemente con hipersomnia, retardo psicomotriz, labilidad emocional, aparición precoz e historia familiar de TAB.

FACTORES PREDICTORES DE BIPOLARIDAD

El diagnóstico de bipolaridad con frecuencia lo hace el clínico cuando la depresión alterna con un episodio maníaco. Generalmente la depresión aparece primero y sólo en pocas ocasiones el primer episodio de un TAB-I es una crisis de manía. Estos hechos permiten deducir que el criterio principal para el diagnóstico de TAB es la presencia de manía (TAB-I) o de hipomanía (TAB-II).

AKISKAL afirma que la aparición del primer episodio de manía o hipomanía es tardío y calcula que aparece, en promedio, 6.4 años después de la eclosión del primer episodio depresivo. El diagnóstico clínico tardío del TAB hace que con frecuencia no sea tenido en cuenta por el clínico como una posible opción diagnóstica y que prescriba un tratamiento inadecuado a los cuadros depresivos, recurrentes o no, que hacen aparición en forma temprana, que pueden continuar con su evolución clínica, que mengua las funciones cognoscitivas y disminuye la calidad de vida del paciente.

Para evitar estas consecuencias, AKISKAL propone una serie de factores, que considera como predictores de bipolaridad: inicio precoz del episodio depresivo (generalmente en mujeres menores de 25 años), episodio depresivo con inhibición psicomotriz e hipersomnia, historia familiar de TAB, antecedente de depresión posparto (con frecuencia son episodios

maníacos y es el primer episodio maníaco) y antecedente de hipomanía al iniciar tratamiento con los antidepresivos.

En 1995, en un estudio liderado por Akiskal, denominado *NIMH Collaborative Study in Depression*, se encontró que el 12.5% de los pacientes con depresión recurrente presentaron manía o hipomanía, siendo la hipomanía la más frecuente (8.6%). Los episodios se caracterizaron por edad temprana de aparición de los síntomas depresivos, historia de abuso de sustancias, interrupción de la vida académica, actos antisociales, curso errático de la evolución clínica con intervalos cada vez más cortos de los períodos de crisis e intensa labilidad emocional en el período intercrítico. La alta frecuencia de presentación de este último rasgo (86%) permite considerarlo como un predictor específico de bipolaridad.

Carter y colaboradores han observado que en el grupo de pacientes en quienes el episodio de TAB-I o TAB-II se inició antes de los 18 años de edad, existe mayor frecuencia de trastornos de ansiedad, de ciclado rápido, intentos de suicidio, abuso de sustancias y comorbilidad en el eje I, comparados con el grupo de pacientes cuyo primer episodio se inició después de los 18 años de edad, hallazgos que predicen un pronóstico sombrío en estos pacientes.

En un estudio retrospectivo con 718 pacientes con enfermedad bipolar, McKinnon y colaboradores, encontraron que el viraje a la manía es frecuente (44% de los pacientes) y está relacionado con la aparición temprana del episodio depresivo, comorbilidad con ansiedad o abuso de sustancias, intentos de suicidio e historia de manías producidas por los antidepresivos. Sugieren los autores la necesidad de desarrollar líneas de investigación biológica que permitan comprender el fenómeno de viraje rápido, ydiferenciarlo de los pacientes cicladores rápidos, o que presentan estados mixtos o tienen un trastorno de personalidad limítrofe.

Como corolario de las anteriores observaciones, se puede concluir que la bipolaridad se inicia antes que aparezca el cuadro de manía y que el identificar precozmente a los predictores de manía permite tratar adecuadamente los episodios depresivos que se inician en edad temprana.

ALTERACIONES COGNOSCITIVAS

El compromiso cognoscitivo es una característica del TAB que con frecuencia pasa desapercibida para el clínico.

Los pacientes bipolares muestran disminución del rendimiento en las pruebas que evalúan aprendizaje verbal, memoria verbal y de trabajo, atención y funciones ejecutivas. El compromiso cognoscitivo se observa aún en los períodos de eutimia y es un factor de pésimo pronóstico en cuanto al curso clínico y el ajuste social se refiere.

El aprendizaje y la memoria verbales dependen de la capacidad del individuo para organizar la información verbal durante el aprendizaje. Los pacientes con TAB-I muestran alteraciones en su desempeño en la evocación a largo plazo y dificultades para organizar las estrategias en la prueba *California Verbal Learning Test*, aún durante los períodos de eutimia.

El déficit en la iniciación de la respuesta, en las estrategias del pensamiento y del control de los impulsos es más notorio en las fases maníacas del TAB-I pero se observa también en las fases depresivas y en los períodos eutímicos, y no es debido a síntomas depresivos residuales ni a hipercortisolemia.

También se han observado alteraciones en la atención sostenida que se manifiestan en forma temprana y aumentan en la medida en que el paciente presenta nuevos episodios maníacos o depresivos, sin que estas alteraciones correspondan a un trastorno por déficit de atención, entidad que con frecuencia se asocia con el TAB.

Adler y colaboradores observaron una activación mayor en la corteza prefrontal, la corteza temporal, los ganglios basales, el tálamo y la corteza parietal posterior en un estudio de resonancia magnética funcional en los pacientes bipolares a quienes se les aplicó una prueba de memoria de trabajo comparados con el grupo control ($F = 3.77$, $p = 0.04$).

No existen datos que permitan precisar si estas alteraciones cognoscitivas preceden a la aparición del trastorno bipolar o son consecuencias de éste. Meyer y colaboradores en un estudio de tipo longitudinal y prospectivo aplicaron el *Wisconsin Card Sorting Test* a un grupo de adolescentes con riesgo para presentar trastorno depresivo mayor y observaron que el 67% de los adolescentes que desarrollaron TAB mostraron un desempeño pobre en la prueba, porcentaje que fue menor en quienes desarrollaron depresión monopolar (19%) y en aquellos que no desarrollaron trastornos afectivos (17%).

FLECK y su grupo consideran que el déficit en las estrategias de recuperación que muestran los pacientes bipolares es un indicador de vulnerabilidad para el trastorno bipolar en tanto que las alteraciones en la codificación de la memoria son indicadores de manía.

La recuperación de las alteraciones cognoscitivas predice mejor respuesta al tratamiento, un menor número de recaídas clínicas y mejor nivel de calidad de vida. FUJII y colaboradores postulan que la mejoría de las funciones ejecutivas predice un mejor contacto del paciente con su familia y un mejor apoyo económico, en tanto que la recuperación en la memoria se relaciona con satisfacción en las actividades diarias, mayor grado de salud y mejores ingresos económicos.

Los estudios preliminares y recientes que comparan el rendimiento de pacientes con TAB-I con pacientes esquizofrénicos sugieren que las alteraciones cognoscitivas permanecen en el TAB-I y no son específicas de la esquizofrenia.

EL COMPORTAMIENTO SUICIDA

El suicidio es la más frecuente y severa complicación del TAB. El 25-50% de los pacientes bipolares intentan suicidarse en algún momento de su vida.

Se ha observado que el mayor riesgo de suicidio está relacionado con edad menor de 35 años, los primeros diez años de aparición de la enfermedad bipolar, antecedentes familiares de suicidio en familiares de primer grado y el número de intentos previos de suicidio.

LÓPEZ y colaboradores en un estudio con 169 pacientes bipolares encontraron que la aparición de los síntomas antes de los 25 años de edad, la historia de hospitalizaciones debida a los síntomas depresivos, el abuso de sustancias y la historia familiar de trastorno bipolar se asocia en forma significativa con los intentos de suicidio ($p < .05$).

Otros autores han identificado como factores asociados la fobia social y el antecedente de trauma craneoencefálico.

BOTLENDER y colaboradores observaron que los intentos de suicidio son más frecuentes en los pacientes con depresión bipolar que en los pacientes con depresión monopolar y no encontraron diferencias en la frecuencia e intensidad de las ideas de suicidio o en el número de suici-

dios consumados durante la hospitalización. El riesgo de suicidarse durante la hospitalización se incrementa si el paciente tiene antecedentes de intentos previos y presenta ideas de suicidio en el momento del ingreso y disminuye si es mujer, mayor de 40 años y con historia de larga evolución de la enfermedad.

En los pacientes con TAB-II son más frecuentes los intentos de suicidio que en el TAB-I pero la tasa de intentos de autoeliminación no permite diferenciar clínicamente los dos grupos.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Los adultos jóvenes que presentan episodios precoces de un episodio depresivo mayor se encuentran en un alto riesgo de desarrollar un TAB.

El estudio de ANGST y colaboradores con una cohorte de 406 pacientes con Episodio Depresivo Mayor que fueron hospitalizados entre 1959-1963 y evaluados longitudinalmente hasta 1985 permite comprender la evolución clínica del TAB. El diagnóstico cambia de depresión a TAB-I en cerca del 1% por año y a TAB-II en el 0.5% cada año. Los factores de riesgo para el cambio a TAB-I son el género masculino y la aparición temprana del episodio depresivo, en tanto que los factores de riesgo relacionados con el cambio a TAB-II son el género femenino, la aparición tardía del episodio depresivo y los antecedentes familiares de crisis de manía. Los autores concluyen que cada nuevo episodio depresivo aumenta el riesgo de manía, riesgo que permanece constante a lo largo de la vida, de tal modo que más de la mitad de la cohorte de pacientes ha sido diagnosticado como TAB-I.

El diagnóstico de TAB-I con frecuencia se hace tardíamente y, por consiguiente, los estabilizadores del ánimo se prescriben también en forma tardía. GOLDBERG y ERNST observaron que el diagnóstico tardío de TAB es más frecuente en los pacientes con pobre funcionamiento social, hospitalizaciones e intentos de suicidio frecuentes y aparición precoz de los síntomas afectivos que con frecuencia son de moderada intensidad.

Desafortunadamente los síntomas de hipomanía que son frecuentes en los adultos jóvenes con depresión, no son valorados por el clínico y tampoco cumplen los requisitos del DSM-IV o el CIE-10 para el diagnóstico de hipomanía, razón por la cual, resulta imposible el diagnóstico tem-

prano del TAB y, por consiguiente, su tratamiento adecuado. SMITH y colaboradores sugieren evaluar cuidadosamente la presencia del "espectro bipolar" teniendo en cuenta los antecedentes de historia familiar de trastornos afectivos, curso y número de los episodios depresivos, severidad de los síntomas, funcionamiento psicosocial, intentos de suicidio o autoagresiones, abuso de alcohol o sustancias psicoactivas y el empleo de una lista de síntomas de hipomanía de 15 puntos con un punto de corte de 8 o más síntomas.

Los pacientes que presentan trastornos de personalidad, como comorbilidad en el Eje I del DSM-IV, tienen un mayor riesgo de presentar nuevos episodios depresivos, mayor tendencia a la cronicidad y menor adherencia al tratamiento.

Son escasos los estudios epidemiológicos que evalúan el tiempo de remisión y la aparición de las recaídas clínicas en pacientes con TAB severo. BROMET y colaboradores en un estudio de seguimiento durante cuatro años con una cohorte de 123 pacientes hospitalizados por primera vez por su cuadro clínico de TAB con síntomas psicóticos encontraron que los síntomas habían remitido completamente en el 83.7% de los pacientes al final de estudio, remisión que se fue incrementando paulatinamente con el tiempo de tratamiento: el 42.3% remitió durante el primer trimestre, 63.4% a los seis meses y 74.8% al cabo del primer año. La remisión tardía mostró asociación con la edad temprana de aparición del episodio psicótico, la presencia de síntomas de psicopatología en la infancia y una puntuación alta en la subescala ansiedad/depresión de la *Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)*. El 61.2% de los pacientes experimentaron una recaída, de los cuales el 24.3% lo hicieron durante los seis meses después de la remisión y el 35.9% durante el primer año, en tanto que el 32.5% de la muestra no presentó recaída clínica después de haber logrado la remisión de los síntomas. Las recaídas clínicas mostraron asociación con la presencia e intensidad de los síntomas depresivos en ausencia de manía al momento de la internación y los altos puntajes en las escalas de BPRS y de Hamilton.

Las hospitalizaciones son más frecuentes en pacientes con trastorno bipolar que en los pacientes con depresión monopolar. KESSING observó

que en los pacientes que presentan episodios maníacos con psicosis los períodos de tratamiento intrahospitalario son más prolongados que en los pacientes con episodios de manía sin psicosis. Para el autor, las diferentes formas clínicas de la manía del ICD-10 no mostraron diferencias en cuanto al riesgo de recaídas clínicas se refiere.

Las observaciones clínicas han puesto de manifiesto el pésimo pronóstico y el deterioro en la calidad de vida que acompañan a la aparición temprana de los síntomas del TAB, pero en la práctica resulta difícil realizar el diagnóstico precoz del TAB por el solapamiento de los síntomas afectivos con los síntomas observados en otros trastornos y por la alta frecuencia de comorbilidad con trastornos de la personalidad, psiquiátricos o entidades médicas.

Las observaciones clínicas hacen sospechar que el número de episodios depresivos padecidos por pacientes con depresión mono o bipolar se asocia con un riesgo mayor de padecer un cuadro demencial. La revisión clínica realizada por Kessing y Andersen en Dinamarca con 18.726 pacientes depresivos y 4.248 bipolares confirma estas sospechas. Los autores encontraron que hechos los ajustes por edad y sexo, en los pacientes con episodios depresivos se incrementaba en un 13%, en promedio, el riesgo de padecer demencia, riesgo que aumenta con cada nueva hospitalización, en tanto que en los pacientes bipolares el riesgo era de 6%.

La evaluación del manejo del TAB en el estudio *The Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD)* comprende el modelo de la evidencia basada en la práctica y el análisis prospectivo y longitudinal de la satisfacción del paciente con el cuidado recibido, los niveles de esperanza y su funcionamiento global, ítemes que son medidos con diferentes escalas *(Care Satisfaction Questionnaire, Beck Hopelessness Scale, Range of Impaired Functioning Tool, Young Mania Rating Scale, y Montgomery-Asberg Depression Rating Scale)* aplicadas en cinco oportunidades diferentes durante un intervalo de un año. Los resultados preliminares publicados por Morris CD y colaboradores muestran que el aumento en el grado de satisfacción con el tratamiento recibido se asocia con una disminución en el grado de desesperanza ($P < .01$) pero no está relacionado con los síntomas de depresión o manía. La disminución del grado de

desesperanza se asocia con un mejor funcionamiento global (P < .01) pero tampoco está relacionada con los síntomas depresivos o maníacos, en tanto que la depresión se asocia en forma independiente a un pobre funcionamiento global (P < .0001).

Varios autores consideran que la remisión de los síntomas no se logra en forma completa y los pacientes presentan síntomas residuales a pesar de haberse instaurado un tratamiento farmacológico adecuado. POST y su grupo de colaboradores encontraron en un estudio con 258 pacientes ambulatorios que 2/3 de ellos se mostraban impactados por la enfermedad, dado que el 26.4% estuvieron sintomáticos más de las ¾ partes del año que duró el estudio y 40.7% presentaron síntomas intermitentes de un episodio afectivo mayor durante el mismo lapso.

COMORBILIDAD

La comorbilidad en el TAB es la regla y no la excepción. Se calcula que el 60% de los pacientes presentan un diagnóstico comórbido, ya sea de tipo psiquiátrico o médico.

El TAB-I se asocia con frecuencia con trastornos de ansiedad, trastornos por déficit de atención, abuso de sustancias y trastornos de la alimentación. La coexistencia de TAB-I con otro trastorno en eje I complica el diagnóstico y el tratamiento, al mostrar asociación con la aparición precoz de los síntomas bipolares, un curso clínico más severo, pobre adherencia al tratamiento y mayor índice de comportamientos suicidas.

La comorbilidad con los trastornos de ansiedad durante la vida es frecuente y se relaciona con la aparición temprana de los síntomas bipolares, disminución de las cifras de remisión clínica, menor duración de los períodos de eutimia, pobre desempeño, disminución de la calidad de vida y un mayor número de intentos de suicidio. Varios autores, entre ellos SASSON, sugieren que la presencia de ansiedad induce a la manía.

El trastorno de pánico se asocia con frecuencia al TAB y su presencia empeora el curso y el pronóstico, aumenta la frecuencia e intensidad de los síntomas depresivos e incrementa el riesgo de suicidio.

Aunque el trastorno de abuso de sustancias es frecuente en los trastornos de ansiedad no se ha observado un aumento en la prevalencia del

abuso de sustancias en los pacientes con comorbilidad TAB-Ansiedad, hecho que hace suponer que el trastorno de ansiedad se comporta como un factor independiente y deletéreo, que aumenta el riesgo de abuso de sustancias y de suicidio. Estas observaciones indican que es necesario identificar y tratar adecuadamente el componente ansioso para mejorar la respuesta al tratamiento y disminuir el riesgo de suicidio.

La causa de la alta frecuencia de comorbilidad entre TAB y abuso de sustancias no se ha clarificado pero los datos clínicos sugieren una relación bidireccional.

La existencia de comorbilidad de TAB con abuso de sustancias interfiere con el curso clínico y el pronóstico del trastorno bipolar. En el trabajo de Drake y colaboradores se observó mejoría modesta de los síntomas bipolares aún cuando los pacientes mostraban remisión del trastorno de abuso de sustancias (61% se mantuvieron en remisión durante los tres años de la investigación), lograron un buen nivel de autonomía en el diario vivir (239 días en el tercer año), encontraron empleo competitivo (49% en el tercer año), mejoraron los contactos sociales con no abusadores de sustancias (46% en el tercer año), cambios que permitieron al 56% de los individuos estudiados considerar como bueno su nivel de calidad de vida.

La prevalencia de alcoholismo en la vida en los pacientes bipolares es mayor en hombres que en mujeres, como se observa en la población general, pero el riesgo de presentar alcoholismo es mayor en las mujeres que presentan TAB-I que en la población general. Frye y colaboradores observaron en una muestra de 267 pacientes con TAB-I que el riesgo de alcoholismo en las mujeres con TAB-I es mayor que en la población general (odds ratio=7.35 v.s 2.77) y que el alcoholismo se asocia en las mujeres con abuso de sustancias psicoactivas y en los hombres con antecedentes de historia familiar de TAB.

El tabaquismo muestra mayor prevalencia en los pacientes bipolares si se comparan con la población general, como lo sugiere el estudio de González-Pinto y colaboradores realizado en España, país que presenta un alto consumo de tabaco en la población general.

En el estudio llevado a cabo por Schiavone y colaboradores en una muestra de 155 pacientes hospitalizados a quienes se aplicó una entrevista

estructurada se encontró que los pacientes diagnosticados como depresión monopolar mostraron mayor comorbilidad con trastornos de la personalidad *border-line* (31.6%), dependiente (25.2%) y obsesivo-compulsiva (14.2%) trastornos que corresponden al grupo C, en tanto que en los pacientes con depresión bipolar las asociaciones más frecuentes fueron personalidad border-line (41%) narcisista (20.5%), dependiente (12.8%) e histriónica (10.3%), trastornos que pertenecen al grupo B.

Algunos autores, como Mc Elroy, no han observado diferencia en las cifras de comorbilidad en el eje I entre el TAB-I y el TAB-II.

Kilbourne y colaboradores encontraron en una muestra de 4.310 pacientes con TAB comorbilidad con trastornos cardiovasculares (hipertensión arterial, 35%), endocrinos (hiperlipidemia, 23%; diabetes, 17%), abuso de alcohol (25%), lumbalgia y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Al comparar las cifras obtenidas con los datos nacionales de prevalencia observaron que la prevalencia de diabetes es mayor en la cohorte de pacientes bipolares (17.2% versus 15.6%; $p = 0.0035$). Además, observaron que la hepatitis C (5.9% versus 1.1%; $p < 0.001$), la lumbalgia (15.4% versus 10.6%; $p < 0.0001$) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (10.6% versus 9.4%; $p = 0.005$) son más frecuentes en el grupo de pacientes bipolares que en la población general.

En los pacientes con patología neurológica que presentan episodios maníacos es preciso diferenciar si las crisis son secundarias a la enfermedad neurológica o si se trata de un TAB, dado que el tratamiento es diferente para cada caso.

De otra parte, las enfermedades médicas que se asocian al TAB, por ejemplo, la diabetes, pueden ser exacerbadas por los fármacos empleados para el manejo del TAB.

McElroy considera como un marcador de bipolaridad a la asociación observada en los estudios de comunidades del TAB con trastornos de la conducta que incluye trastornos de la alimentación, de la conducta sexual, déficit de atención e hiperactividad, alteraciones del control de los impulsos, autismo y trastorno de Tourette o con entidades médicas como migraña, trastornos tiroideos, obesidad, diabetes tipo II y enfermedad cardiovascular, especialmente si se trata de un paciente joven en quien los síntomas clínicos han aparecido tempranamente.

ADLER CM, HOLLAND SK, SCHMITHORST V, TUCHFARBER MJ, STRAKOWSKI SM.
Changes in neuronal activation in patients with bipolar disorder during performance of a working memory task. *Bipolar Disord* 2004; 6(6): 540-9.

AKISKAL HS, WALTER PW, PUZATIAN VR, *et al.*
Bipolar outcome in the course of depressive illness: Phenomenologic, familial, and pharmacologic predictors. *J Affect Disord* 1983; 5:115-28.

ANGST J.
The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affective Disord* 1998; 50(2): 143-51.

ANGST J, GERBERWERDER R, ZUBERBAHLER HU, GAMMA A.
Is bipolar I disorder heterogeneous? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254(2): 82-91.

ANGST J, SELLARO R, STASSEN HH, GAMMA A.
Diagnostic convertion from depression to bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions. *J Affect Disord* 2005; 84(2-3): 49-57.

ARNOLD LM.
Gender differences in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2003; 26(3): 595-620.

BALANZA-MARTÍNEZ V, TABARES-SEISDEDOS R, SELVA-VERA G, MARTÍNEZ-ARAN A, TORRENT C, SALAZAR-FRAILE J, LEAL-CERCOS C, VIETA E, GÓMEZ-BENEYTO M.
Persistent cognitive dysfunctions in bipolar I disorder and schizophrenic patients: a 3-year follow-up study. *Psychother Psychosom* 2005; 74(2): 113-9.

BOTTLENDER R, JAGER M, STRAUSS A, MOLLER HJ.
Suicidality in bipolar compared to unipolar depressed inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 250(5): 257-61.

BOWDEN CL.
A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression. *J Affect Disord* 2005; 84(2-3): 117-25.

BROMET EJ, FINCH SJ, CARLSON GA, FOCHTMANN L, MOJTABAI R, CRAIG TJ, KANG S, YE Q.
Time to remission and relapse after the first hospital admission in severe bipolar disorder. *Psychiatr Epidemiol* 2005; 40(2): 106-113.

CARTER TD, MUNDO E, PARIKH SV, KENNEDY JL.
Early age at onset as a risk factor for poor outcome of bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2003; 37(4): 297-303.

CLARK L, GOODWIN GM.
State- and trait-related deficits in sustained attention in bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254(2): 61-8.

CHAUDRON LH, PIES RW.
The relationship between postpartum psychosis and bipolar disorder: a review. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(11): 1284-92.

DAS AK, OLFSON M, GAMEROFF MJ, PILOWSKY DJ, RAZ GROSS C, WEISSMAN M.
Screening for Bipolar Disorder in a Primary Care Practice. *JAMA* 2005; 293(8): 956-63.

DECKERSBACH T, SAVAGE CR, REILLY-HARRINGTON N, CLARK L, SACHS G, RAUCH SL.
Episodic memory impairment in bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: the role of memory strategies. *Bipolar Disord* 2004; 6(3): 233-44.

DIXON T, KRAVARITI E, FRITH C, MURRAY RM, Mc GUIRE PK.
Effect of symptoms on executive function in bipolar illness. *Psychol Med* 2004; 34(5): 811-21.

DMDA
National DMDA survey. Disponible en URL http://www.dbsalliance.org/

DRAKE RE, XIE H, MCHUGO GJ, SHUMWAY M.
Three-year outcomes of long-term patients with co-occurring bipolar and substance use disorders. *Biol Psychiatry* 2004; 56(10): 749-56.

ERNST CL, GOLDBERG JF.
Clinical features related to age at onset in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2004; 82(1): 21-7.

FLECK DE, SHEAR PK, ZIMMERMAN ME, GETZ GE, COREY KB, STRAKOSWKI SM.
Verbal memory in mania: effects of clinical state and task requirements. *Bipolar Disord* 2003; 5(5): 375-80.

FREEMAN M, SMITH K, FREEMAN S, Mc ELROY S, *et al*.
The impact of reproductive events on the course of bipolar disorder in women. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(4): 284-7.

FRYE MA, ALTSHULER LL, MCELROY SL, SUPPES T, KECK PE, DENICOFF K, NOLEN WA, KUPKA R, LEVERICH GS, POLLIO C, GRUNZE H, WALDEN J, POST RM.
Gender differences in prevalence, risk, and clinical correlates of alcoholism comorbidity in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2003; 160(5): 883-9.

FUJI DE, WYLIE AM, NATHAN JH.
Neurocognition and long-term prediction of quality of life in outpatients with severe and persistent mental illness. *Schizophr Res* 2004; 69(1): 67-73.

GARNO JL, GOLDBERG JF, RAMÍREZ PM, RIZTLER B.
Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 121-5.

GONZÁLEZ-PINTO A, GUTIÉRREZ M, EZCURRA J, AIZPURU F, MOSQUERA F, LÓPEZ P, DE LEÓN J.
Tobacco smoking and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(5): 225-8.

GONZÁLEZ PINTO A, GUTIÉRREZ M, MOSQUERA F, BALLESTEROS J, LÓPEZ P, EZCURRA J, FIGUERIDO JL, DE LEÓN J.
First episode in bipolar disorder: misdiagnosis and psychotic symptoms. *J Affect Disord* 1998; 50(1): 41-4.

GONZÁLEZ-PINTO A, VAN OS J, PÉREZ DE HEREDIA JL, MOSQUERA F, ALDAMA A, LAGUNA B, GUTIÉRREZ M, MICO JA.
Age-dependence of Schneiderian psychotic symptoms in bipolar patients. *Schizophr Res* 2003; 61(2-3): 157-62.

GONZÁLEZ-PINTO A, BALLESTEROS J, ALDAMA A. PÉREZ DE HEREDIA JL, GUTIERREZ M, MOSQUERA F.
Principal components of mania. *J Affect Disord* 2003; 76(1-3): 96-102.

GONZÁLEZ-PINTO A, ALDAMA A, PINTO AG, MOSQUERA F, PÉREZ DE HEREDIA JL, BALLETEROS J, GUTIÉRREZ M.
Dimensions of mania: differences between mixed and pure episodes. *Eur Psychiatry* 2004; 19(5): 307-10.

JABLENSKY AV, MORGAN V, ZUBRICK SR, BOWER C, YELLACHICH LA.
Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *Am J Psychiatry* 2005; 162(1): 79-91.

JAIRAM R, SRINATH S, GIRIMAJI SC, SESHADRI SP.
A prospective 4-5 year follow-up of juvenile onset bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004; 6(5): 386-94.

KENNEDY N, BOYDELL J, KALIDINDI S, FEARON P, JONES PB, VAN OS J, MURRAY RM.
Gender differences in incidence and age at onset of mania and bipolar disorder over a 35-year period in Camberwell, England. *Am J Psychiatry* 2005; 162(2): 257-62.

KESSING LV.
Gender differences in the phenomenology of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004; 6(5): 421-5.

KESSING LV.
Subtypes of manic episodes according to ICD-10-prediction of time to remission and risk of relapse. *J Affect Disord* 2004; 81(3): 279-85.

KESSING LV, AGERBO E, MORTENSEN PB.
Major stressful life events and other risk factors for first admission with mania. *Bipolar Disord* 2004; 6(2): 122-9.

KESSING LV, ANDERSEN PK.
Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1662-6.

KESSLER R, Mc GONAGLE K, ZHAO S, NELSON CB, *et al.*
Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Study. Arch *Gen Psychiatry* 1994; 51(1): 8-19.

KOGAN J, OTTO M, BAUER M, DENNEHY E, MIKLOWITZ D, THASE M, CALABRESE J, SACHS G, *et al.*
Demographic and diagnostic characteristics of the first 1000 patients enrolled in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Bipolar Dis* 2005; 6(6): 460-9.

KUPFER D, FRANK E, GRICHOCINSKI V, CLUSS P, *et al.*
Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 120-5.

LÓPEZ P, MOSQUERA F, DE LEÓN J, GUTIÉRREZ M. EZCURRA J, RAMÍREZ F, GONZÁLEZ-PINTO A.
Suicide attempts in bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(12): 963-6.

MARTÍNEZ-ARÁN A, VIETA E, COLOM F, TORRENT C, SÁNCHEZ-MORENO J, REINARES M, BENABERRE A, GOIKOLEA JM, SALAMERO M.
Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord* 2004; 6(3): 224-32.

Mc ELROY SL.
Diagnosing and treating comorbid (complicated) bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(Suppl 15): 35-44.

Mc ELROY SL.
Bipolar disorders: special diagnostic and treatment considerations in women. *CNS Spect* 2004; 9(8 Suppl 7): 5-18.

Mc ENANY GW.
Psychobiological indices of bipolar mood disorder: future trends in nursing care. *Arch Psychiatr Nurs* 1990; 4(1): 29-38.

Mc KINNON DF, ZANDI PP, GERSHON E, NURNBERGER JR, *et al.*
Rapid Switching of mood in families with multiple cases of bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(9): 921-8.

MITCHELL PB, MALHI GS.
Bipolar depression: phenomenological overview and clinical characteristics. *Bipolar Disord* 2004; 6(6): 530-9.

MORRIS CD, MIKLOWITZ DJ, WISNIEWSKI SR, GIESE AA, THOMAS MR, ALLEN MH.
Care satisfaction, hope, and life functioning among adults with bipolar disorder: Data from the first 1000 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program.

PERLIS RH, MIYAHARA S, MARANGELL LB, WISNIEWSKI SR, OSTACHER M, DELBELLO MP, BOWDEN CL, SACHS GS, NIERENMERG AA.
Long-Term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry* 2004; 55(9): 875-81.

PERRIS C, BROCKINGTON JF.
Cycloid Psychosis and their relation to the mayor psychosis. En: Biological Psychiatry. Perris C (Ed). Elsevier, 1981.

RASGON N, BAUER M, GROF P, GYULAI L, ELMAN S, GLENN T, WHYBROW PC.
Sex-specific self-reported mood changes by patients with bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2005; 39(1): 77-83.

ROBLING SA, PAYKEL ES, DUNN VJ, ABBOTT R, KATONA C.
Long-term outcome of severe puerperal psychiatric illness: a 23 year follow-up study. *Psychol Med* 2000; 30(6): 1263-71.

SASSON Y, CHOPRA M, HARRARI E, AMITAI K, ZOHAR J.
Bipolar comorbidity: from diagnostic dilemmas to therapeutic challenge. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6(2): 139-44.

SHASTRY BS.
Bipolar disorder: an update. *Neurochem Int* 2005; 46(4): 273-9.

SIMON NM, OTTO MW, WISNIEWSKI SR, FOSSEY M, SAGDUYU K, FRANK E, SACHS GS, THASE ME, POLLACK MH.
Anxiety Disorder Comorbidity in Bipolar Disorder Patients: Data From the First 500 Participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2222-9.

SMITH DJ, HARRISON N, MUIR W, BLACKWOOD DH.
The high prevalence of bipolar spectrum disorders in young adults with recurrent depression: toward an innovative diagnostic framework. *J Affect Disord* 2005; 84(2-3):167-78.

TÉLLEZ-VARGAS J.
Criterios para el diagnóstico precoz de la depresión bipolar. En: *Avances en Psiquiatría Biológica,* vol. 5. Téllez-Vargas J, Yepes LE, Alarcón R. (eds.) Asociación Colombiana de Psiquiatría Biológica, Bogotá, 2004.

THOMAS P.
The many forms of bipolar disorder: a modern look at an old illness. *J Affect Disord* 2004; 79 Suppl 1:S3-8.

THOMPSON JM, CALLAGHER P, HUGHES JH, WATSON S, GRAY JM, FERRIER IN, YOUNG AH.
Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 2005; 186(1): 32-40.

WINOKUR G, CORYELL W, ENDICOTT J, AKISKAL H.
Further distinctions between manic-depressive illness (bipolar disorder) and primary depressive disorder (unipolar depression). *Am J Psychiatry* 1993; 150(8): 1176-81.

Eduardo Correa
Dagmar Holmgren

Trastorno bipolar en el período reproductivo

- Trastorno bipolar y mujer
- Bipolaridad en el embarazo
- Bipolaridad en el posparto
- Bipolaridad en la lactancia

EL TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR (TAB) es una entidad que tiene, según KRAEPELIN y el conocimiento neurobiológico actual, un denominador común: la presentación de fases recurrentes y alternadas de exaltación o inhibición de las funciones mentales, pudiendo la afección ser total o parcial, considerando las variaciones del ánimo, las del pensamiento y de la actividad psicomotora. Dicha alternancia es de ataques de tonalidad opuesta o dado por la mezcla de signos de tonalidad opuesta. La expresión clínica y las conductas terapéuticas son diferentes en hombres y mujeres.

Los resultados de una reciente encuesta nacional a miembros de la Asociación Americana de Depresivos y Maníaco-Depresivos (National DMDA Survey) mostró que el 69% de los pacientes bipolares es erróneamente diagnosticado, siendo la depresión unipolar (60%) y los trastornos de ansiedad (26%) los errores más frecuentes. Las equivocaciones diagnósticas son más frecuentes en mujeres (78% de las mujeres de la muestra) que en los hombres (43% de los varones encuestados). Este hecho aunado al tiempo promedio que transcurre entre la primera visita al especialista y el diagnóstico del TAB, aproximadamente 12 años, hace presumir que los pacientes con TAB son sometidos, con relativa frecuencia, a infructuosos y largos tratamientos, con escasa o nula respuesta terapéutica. FREEMAN y colaboradores señalan que aun cuando el 32% de las mujeres inicia su enfermedad antes de la menarquia y que un 18% presenta los primeros síntomas un año después, la mayoría de las mujeres no recibe diagnóstico ni tratamiento específico hasta varios años después de su primer embarazo.

Conscientes de la importancia del tema, en el presente capítulo se abordarán los aspectos clínicos y terapéuticos relacionados con la presentación del TAB en el embarazo y la lactancia.

TRASTORNO BIPOLAR Y MUJER

El TAB en la mujer posee una serie de aspectos y consideraciones especiales que deben ser tenidos en cuenta al tratar la mujer bipolar (Figura 1). En la mujer son más frecuentes el TAB-II, la comorbilidad con trastornos de ansiedad y de alimentación, los ciclos rápidos, los estados mixtos y las fases depresivas. Si bien el mayor y más frecuente

desencadenante de recaídas es el abandono de la medicación, hay algunas condiciones frecuentes en la mujer que la hacen más vulnerable, tales como el abuso infantil físico y sexual, la estacionalidad, las oscilaciones hormonales, la fase lútea tardía del ciclo menstrual, el embarazo, el posparto y la alta expresividad emocional (crítica verbal) en la familia.

Es un hecho clínicamente conocido que muchas mujeres experimentan oscilaciones anímicas en la fase lútea tardía, siendo más frecuente la sintomatología depresiva o mixta aunque un grupo de ellas expresa un aumento de su bienestar, se muestran más activas y algunas incluso se sienten con un estado de ánimo exultante, en los días anteriores a la menstruación. McClure y colaboradores observaron que el 26% de las pacientes con TAB refiere una mejoría en el estado de ánimo y una mayor energía en los días premenstruales. A partir de los datos obtenidos en la historia familiar y personal de estas mujeres, los autores sugieren que los síntomas premenstruales de exaltación anímica tal vez sean más frecuentes de lo que se suele suponer y, por otra parte, que estos síntomas pueden constituir un indicio de la predisposición a desarrollar un TAB.

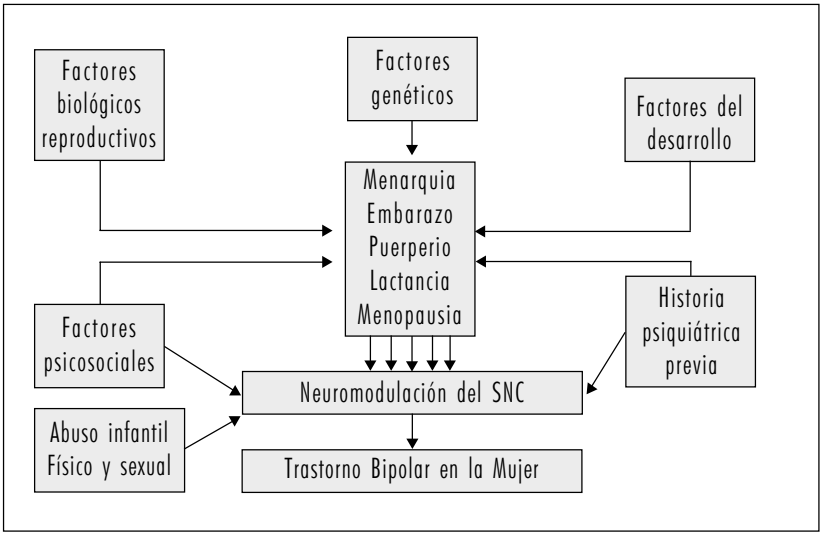
Leibenluft sostiene que existe evidencia de la contribución de los esteroides gonadales a la patogénesis del ciclado del ánimo a través de sus efectos sobre el ciclo circadiano, cambiando la tasa y frecuencia de las oscilaciones de los sistemas biológicos. Sin embargo, reconoce no conocer de qué manera las variables hormonales pueden impactar en el ánimo de las mujeres con ciclación rápida.

En la práctica clínica se dispone de información y experiencia que sugiere que la mujer bipolar responde mejor que el hombre al carbonato de litio. Las excepciones a la regla son dos subtipos de TAB frecuentes en la mujer, la modalidad de ciclación rápida y los episodios mixtos, los que deben ser tratados con anticonvulsivantes o antipsicóticos atípicos, fármacos que ofrecen mejores resultados terapéuticos.

En la mujer, el tratamiento precisa, de un enfoque bio-psico-social orientado a fomentar la salud, prevenir las recurrencias, tratar las fases agudas, disminuir la morbimortalidad asociada y mejorar la calidad de vida de la enferma y de su entorno sociofamiliar. Es de capital importancia considerar que realizar una intervención precoz y exitosa en la mujer facilitará el manejo de la enfermedad durante el curso de sus eventuales embarazos.

FIGURA 1

Esquema que ilustra la interacción de los factores asociados al ciclo reproductivo y el trastorno afectivo bipolar en la mujer.



El tratamiento debe ser multifactorial, es decir, considerar farmacoterapia, medidas biológicas no farmacológicas y estrategias psicosociales, tales como psicoeducación, psicoterapia individual y grupal con un enfoque cognoscitivo conductual, terapia interpersonal y de ritmos sociales y terapia orientada a la familia.

Así como resulta indispensable el uso de cartas diarias del estado de ánimo, nos ha parecido de gran beneficio que las pacientes conozcan tablas de vida de otros pacientes seguidos durante años, toda vez que les permite tener una perspectiva más amplia del cuadro, admitiendo una mirada habitualmente más realista y optimista respecto del futuro, la cual permite poder proyectarse sin ver la enfermedad como un sino ominoso.

Educar respecto de la enfermedad para enfrentar el estigma, conocer cómo algunas medidas biológicas no farmacológicas tales como un buen manejo de los horarios de vigilia y sueño y de otros ritmos sociales, el

ejercicio, la exposición a la luz, a algunos alimentos y bebidas son estrategias que indudablemente mejoran el pronóstico y disminuyen el riesgo de recaída.

BIPOLARIDAD EN EL EMBARAZO

Aspectos clínicos

Los trastornos mentales asociados con el embarazo constituyen un importante problema de salud pública, porque a pesar de la alta prevalencia, el trastorno no es reconocido ni tratado adecuadamente, produciéndose un aumento de la morbimortalidad de las mujeres afectadas y de la morbilidad de sus hijos.

Con frecuencia, las mujeres que presentan el diagnóstico de TAB encuentran obstáculos cuando acuden a un médico a plantear el deseo de un eventual embarazo. A menudo, se les aconseja evitar, posponer o terminar un embarazo para prevenir la exposición fetal a teratógenos o para impedir la recurrencia de la enfermedad. VIGUERA y colaboradores encuestaron a 70 mujeres bipolares que buscaron consejo antes de presentar un embarazo. El 45% de ellas había recibido la recomendación de evitar el embarazo por parte de algún especialista en salud mental, sin embargo, el 63% de ellas decidió llevar a cabo el embarazo y sólo el 37% aceptó la recomendación de no embarazarse, y muy pocas de las entrevistadas expresaron preocupación por el riesgo potencial de transmisión genética de la bipolaridad.

Estos resultados llaman la atención sobre la importancia de considerar tanto la autonomía de la paciente para tomar decisiones respecto del cuadro clínico como su necesidad de ser informada clara y adecuadamente sobre los riesgos y beneficios asociados a un eventual embarazo.

KRAEPELIN describió que tanto la manía como la melancolía son frecuentes en el embarazo. Algunos autores consideran al embarazo como un factor protector capaz de reducir la recurrencia de enfermedades psiquiátricas mayores pero sus observaciones, no son concluyentes y, por el contrario, suscitan controversia. GROF y colaboradores sugieren que el embarazo es protector en las pacientes con TAB-I tratadas eficientemente con carbonato de litio, que poseen una evolución más benigna y perma-

necen estables durante períodos variables a pesar de la suspensión del estabilizador del ánimo. La muestra utilizada por estos investigadores parece no representar la expresión fenotípica habitual de este cuadro en la mujer, por lo que sus resultados no se pueden extrapolar a otros pacientes.

Otros estudios y la experiencia clínica apuntan en sentido contrario. La investigación realizada por BLEHARD en el National Institute of Mental Health (NMIH) en 139 bipolares embarazadas mostró que el 45% presentó problemas emocionales severos durante el embarazo o durante el primer mes del puerperio, en tanto que FREEMAN y colaboradores afirman que el 50% de las mujeres bipolares se tornan sintomáticas durante el embarazo.

Carbonato de litio

La supresión del carbonato de litio origina una alta recurrencia de los síntomas. SUPPES y colaboradores en la revisión de 14 estudios clínicos encontraron que más del 50% de las 257 pacientes con TB-I que suspendieron el litio presentaron nuevos episodios en las 10 primeras semanas de la suspensión del fármaco, siendo cinco veces más temprana la recurrencia de una fase maníaca que la de una depresiva. Los autores afirman que el riesgo de recidiva frente a la suspensión de litio es mayor que la observada en pacientes sin terapia antirrecurrencial.

VIGUERA y colaboradores estudiaron el curso del TAB I y II en mujeres embarazadas y no embarazadas que suspendieron el tratamiento con litio y observaron que el riesgo de recaída es alto, con frecuencia similar en bipolares embarazadas (52%) y no embarazadas (58%), siendo las pacientes con historia de cuatro o más episodios previos quienes presentan un mayor riesgo de recidiva. La rápida interrupción del tratamiento con litio ocasionó la recidiva del TAB en el 63% de las pacientes, siendo menor la frecuencia de recidivas en las enfermas que suspendieron lentamente el fármaco.

Estos hechos son de especial importancia clínica: el litio debe ser suspendido en forma lenta antes del embarazo y puede reiniciarse su administración, sin riesgo de teratogenicidad, a partir del cuarto mes de gestación.

Cuando se trata de aconsejar a una paciente sobre continuar o suspender la administración de la medicación antirrecurrencial, el clínico debe tener en cuenta la historia clínica de salud mental de la paciente, los riesgos de teratogenicidad del fármaco y evitar la exposición a múltiples fármacos durante el primer trimestre de la gestación.

Durante el curso del embarazo no se debe cambiar el estabilizador de ánimo a menos que sea estrictamente necesario. El carbonato de litio tiene menor riesgo de terotogenicidad que el ácido valproico y la carbamazepina y no se posee suficiente evidencia clínica con los nuevos estabilizadores del ánimo como lamotrigina o topiramato.

La litemia disminuye al progresar el embarazo por el aumento de la depuración renal en la madre y debe ser solicitada cada mes y con mayor frecuencia cuando se acerca la fecha de parto para ajustar las dosis y mantener los niveles terapéuticos. En el momento del parto se produce una rápida disminución del volumen plasmático en la madre con el consiguiente aumento de la litemia, por lo que se aconseja disminuir la dosis de litio en un 50% días antes del parto para aminorar el riesgo de toxicidad en la madre y en el recién nacido. Es necesario monitorear los niveles de litio y la aparición de síntomas de intoxicación durante el período de trabajo de parto y el puerperio. La hidratación debe mantenerse en niveles adecuados considerando el uso de fluidos endovenosos en trabajos de parto prolongados.

No existe consenso sobre el momento más propicio para reiniciar el tratamiento farmacológico. Puede hacerse luego del primer trimestre del embarazo o bien observar de cerca a la paciente durante el embarazo, teniendo en cuenta que los síntomas durante esta etapa se correlacionan directamente con la sintomatología en el período del posparto. (Tabla 1).

Terapia electroconvulsiva

La terapia electroconvulsiva (TEC) es una opción segura para tratar los episodios de recaída o recidiva del TAB durante el embarazo. No existe evidencia que esta técnica ocasione organodisgénesis, problemas en el crecimiento intrauterino, alteraciones neonatales ni teratogenicidad comportamental. Su uso en mujeres embarazadas es una terapia menos riesgosa que la indicación de un fármaco potencialmente teratogénico.

TABLA 1
Estrategias para reducir el litio en el embarazo

Factores a tener en cuenta para ensayar la reducción:

- Muy pocas fases previas.
- Haber estado eutímica por largo tiempo.
- Entorno psicosocial favorable.
- Ausencia de patrón estacional.
- Ausencia de comorbilidad.
- Buen nivel de funcionamiento actual.

Estrategias terapéuticas

- La suspensión gradual del estabilizador puede ser útil para apreciar la evolución sin fármacos de una paciente frente a un futuro embarazo.
- Si hay síntomas de recaída, se debe reiniciar el tratamiento.
- Si la paciente se mantiene eutímica sin fármacos, se puede proponer iniciar un embarazo sin profilaxis.
- Deben extremarse las medidas psicoterapéuticas y biológicas no farmacológicas.

Los altos niveles de progesterona circulante elevan el umbral convulsivo durante el embarazo, por lo cual la primera descarga debe hacerse siguiendo los procedimientos habituales para ser luego ajustados según corresponda. Durante el procedimiento se debe controlar la aparición de contracciones uterinas, evitar el uso de atropina y de barbitúricos para impedir alteraciones cardíacas en el feto, asegurar una adecuada oxigenación, evitar la hiperventilación y facilitar una perfusión placentaria elevando.

Teratogenicidad

Ningún psicofármaco ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration (FDA)* para ser usado durante el embarazo. Los estabilizadores del ánimo y otros fármacos usados en el tratamiento de una paciente bipolar embarazada son considerados como fármacos de riesgo intermedio.

La paciente y su familia deben ser informados en forma detallada sobre el riesgo eventual de teratogenicidad. Asimismo, desde el punto de vista médico, el psiquiatra debe llegar a un consenso con el obstetra y el neonatólogo, para facilitar el trabajo el equipo, supervisar adecuadamente a la madre y al niño, y evitar transmitir a los padres información inadecuada o imprecisa.

El riesgo de malformaciones fetales asociado al uso de fármacos durante la gestación depende de las propiedades del fármaco y de la etapa de la gestación en la cual se ha administrado. Si un fármaco se administra durante los 32 días siguientes a la concepción y posee capacidad teratogénica puede afectar el desarrollo del feto y el cierre del tubo neural, si se administra durante el segundo mes de la gestación puede ocasionar alteraciones cardíacas y en el tercer mes puede alterar el desarrollo del labio y el paladar. La llamada teratogenicidad comportamental puede resultar de la exposición al fármaco después del primer trimestre de la gestación.

El litio sigue siendo la opción más segura durante el embarazo, pese al riesgo de enfermedad de Ebstein que se presenta en el 0,05% de las mujeres tratadas con litio durante la gestación.

Lamotrigina

El registro de los tratamientos con lamotrigina durante el primer trimestre del embarazo muestra que las malformaciones congénitas no sobrepasan el 2,5%, datos que son insuficientes pero que sugieren que la lamotrigina no es teratogénica.

La lamotrigina puede ocasionar algunos problemas al momento del parto, porque los niveles del fármaco en el plasma materno son similares a los niveles en el cordón umbilical, lo que revela una plena transferencia placentaria. OHMAN y colaboradores han observado una lenta disminución plasmática de lamotrigina en el recién nacido alcanzando, a las 72 horas el 75% de la concentración original del cordón y la presencia del 30% de los niveles séricos iniciales en los recién nacidos, tres semanas después del parto. Los cambios ocurridos durante el parto y la disminución de la inducción metabólica del fármaco, la concentración de lamotrigina alcanza en la madre, a las dos semanas posparto, un 170%

de la observada al momento del parto, circunstancia que debe ser tenida en cuenta para ajustar la dosis del fármaco.

Estrategias terapéuticas

A manera de resumen, cuando se utilizan fármacos antirrecurrenciales durante el embarazo es necesario tener en cuenta los siguientes hechos clínicos:

- Durante el curso del embarazo no se debe cambiar el estabilizador de ánimo a menos que sea estrictamente necesario.
- Los fármacos deben ser administrados en forma fraccionada para evitar la presencia de picos y valles en las concentraciones plasmáticas.
- Cuando se decida mantener el tratamiento con litio, ácido valproico o carbamazepina durante la gestación es preciso medir con frecuencia los niveles plasmáticos, para mantener la concentración del fármaco en los rangos útiles inferiores.
- Cuando se utilicen anticonvulsivantes, se debe prescribir a la paciente 4 a 5 mg diarios de ácido fólico durante todo el embarazo, e idealmente desde la iniciación del uso de estos fármacos con acción antifólica.
- Los antipsicóticos atípicos pueden aumentar en forma significativa el peso de las pacientes y predisponer a las madres a obesidad e hiperglicemia situaciones que pueden resultar riesgosas para el feto o el recién nacido.
- Es importante emplear durante el embarazo medidas de psicoeducación y técnicas de terapia cognoscitivo-comportamental para evitar las situaciones personales o familiares que puedan desencadenar una nueva crisis afectiva, aumentar la autoestima de la paciente y estimular en ella una mejor forma de afrontar el estrés y los conflictos.

BIPOLARIDAD EN EL POSPARTO

En el posparto son mayores para la mujer los riesgos de presentar una descompensación psíquica grave que requiera tratamiento intrahospitalario.

El estudio de Oates concluye que la patología psiquiátrica constituye la principal variable relacionada con la mortalidad materna en el período perinatal, siendo el suicidio la causa de muerte en el 28% de los casos. El autor observó que en los casos de suicidio ninguna de las mujeres que cometieron suicidio recibió un diagnóstico adecuado para sus síntomas afectivos y en ninguna de ellas sus médicos plantearon estrategias de prevención.

El impacto de la enfermedad psiquiátrica en la madre afecta la calidad de la relación madre-hijo y el normal desarrollo psicoemocional del menor. La salud mental perinatal es una nueva disciplina que se preocupa del período comprendido desde el parto hasta los dos años de vida de la salud de la madre y del hijo, incorporando aspectos terapéuticos que guardan relación con el vínculo y la crianza de los hijos.

La psicosis posparto está estrechamente relacionada con el TAB. La psicosis puerperal ocurre aproximadamente en 1 × 1.000 partos en la población general pero en las mujeres bipolares la frecuencia es de 200 × 1.000 partos.

La evidencia clínica, el curso y la genética respaldan la hipótesis de que estos episodios psicóticos son manifestaciones de un TAB desencadenados por el parto. Se calcula que dos de cada tres mujeres bipolares experimentan episodios en el posparto, siendo la depresión la fase más frecuente. La psicosis posparto se asocia al TAB más que con cualquier otra patología psiquiátrica, de tal modo que el riesgo de presentación puerperal de un TAB es siete veces mayor que el de la esquizofrenia.

Se ha observado que el 57% de las enfermas con historia familiar de psicosis puerperal en un familiar de primer grado debutan con un episodio psicótico luego del primer parto, incidencia muy superior a la reportada entre pacientes bipolares que no tienen este antecedente familiar. Este hecho sugiere la existencia de un factor de vulnerabilidad familiar para la presentación puerperal de las psicosis en mujeres bipolares. Las psicosis posparto tienen un alto riesgo de recurrencia en partos futuros con cifras del 25-90%.

En la expresión de este cuadro, a diferencia de lo observado en otras patologías psiquiátricas puerperales, los factores psicosociales del embarazo y posparto no juegan un rol de importancia.

La psicosis posparto es una emergencia medico-psiquiátrica caracterizada por la rápida instalación de los síntomas en las primeras dos semanas después del parto, que se acompaña de un alto riesgo de suicidio e infanticidio. El cuadro puede presentarse con delirium y puede ser indistinguible de un episodio maniaco o mixto, y en algunos casos presentar síntomas de primer rango de Schneider, lo que hace difícil distinguirla de un episodio esquizofrénico.

La intensidad del cuadro clínico amerita con urgencia la prescripción de antipsicóticos y estabilizadores del ánimo y con relativa frecuencia la hospitalización de la paciente. En algunos casos es necesario emplear la terapia electroconvulsiva.

Tratamiento profiláctico

Es importante el seguimiento de la paciente durante el embarazo para detectar la aparición de síntomas afectivos, que son considerados como premonitorios de la aparición de un episodio afectivo en el puerperio.

Como se anotó anteriormente, en el trabajo de VIGUERA y colaboradores se pudo observar un mayor porcentaje de recidiva del TAB (70%) en el posparto en las mujeres bipolares embarazadas que suspendieron el litio y habían permanecido relativamente eutímicas durante el embarazo. En este grupo se observó que el 63% de los cuadros clínicos correspondieron a episodios depresivos o mixtos disfóricos, sin que se observara diferencia significativa en el riesgo de recurrencia entre pacientes con TAB-I ó TAB-II.

La profilaxis con litio reduce la tasa de recaída en un 90-50%. Las observaciones clínicas sobre la evolución del TAB en el puerperio respaldan la necesidad de instaurar un tratamiento profiláctico en el posparto para prevenir la recurrencia de nuevas fases, pero si la paciente tiene antecedentes de psicosis puerperal o familiares de TAB o psicosis posparto, es necesario instaurar el tratamiento profiláctico con litio a partir del segundo trimestre de embarazo.

Existe evidencia clínica que la prescripción de litio dentro de las primeras 48 horas después del parto es efectiva para reducir el riesgo de recaída, pero algunos autores como VIGUERA consideran que esta puede ser una opción tardía y aconsejan reintroducir el estabilizador desde el segundo trimestre o en las últimas dos o cuatro semanas de gestación.

En nuestro concepto

- La profilaxis con litio debe ser recomendada si la paciente se ha mantenido sin medicación durante el embarazo.
- Si la paciente ha recibido durante el embarazo otro fármaco, debe mantenerse el mismo esquema terapéutico.
- Si la paciente muestra intolerancia o insuficiente respuesta al litio se puede prescribir un anticonvulsivante o un antipsicótico atípico.

BIPOLARIDAD EN LA LACTANCIA

La prescripción de fármacos durante la lactancia crea controversia, porque no existen estudios controlados para evaluar los riesgos en el recién nacido. A diferencia del litio, la carbamazepina y el ácido valproico son considerados, en estudios preliminares, como fármacos compatibles con la lactancia según el *Work Group on Breastfeeding* de la *American Academy of Pediatrics*. La evidencia actual, no nos permite descartar la existencia de riesgos en el lactante y en muchos casos el clínico tendrá que sopesar los beneficios y los riesgos de prescribir medicaciones para controlar la crisis afectiva o psicótica de la madre y continuar la lactancia.

Desde nuestra experiencia, hemos considerado conveniente tratar el tema de la lactancia antes del embarazo o, en el peor de los casos durante los períodos eutímicos de éste. Es importante que la mujer conozca que el período de mayor riesgo en la vida para presentar una nueva fase afectiva es durante el posparto, por lo que se le sugiere no amamantar debido al beneficio de la profilaxis y el riesgo del paso de fármacos por la leche al lactante. Además es preciso considerar la historia clínica previa y la sensibilidad personal a la interrupción frecuente del ciclo vigilia-sueño que altera los ritmos cronobiológicos de la madre y puede constituirse en un factor desencadenante de severa recurrencia clínica.

En la actualidad, no hay fármacos que permitan asegurar que el recién nacido pueda estar libre de presentar eventos adversos cuando se prescriben psicofármacos a la madre que amamanta.

El litio se secreta en la leche donde alcanza la mitad de los niveles séricos de la madre. Los recién nacidos, hasta los cinco meses de edad, tienen una capacidad de depuración renal disminuida y están expuestos

a un elevado riesgo de deshidratación por diversos procesos patológicos, lo que puede asociarse con niveles tóxicos del fármaco. Si se prescriben sales de litio a la madre y se decide continuar la lactancia es necesario valorar con frecuencia las cifras de litemia en el recién nacido.

Los niveles séricos encontrados en los recién nacidos cuyas madres reciben ácido valproico alcanzan cifras que fluctúan ampliamente, entre el 4-40% de los niveles maternos. Si las madres reciben el fármaco en el posparto, los niños presentan niveles séricos sustancialmente menores. La *American Academy of Neurology* apoya la lactancia con este psicofármaco, en pacientes epilépticas, circunstancia que extrapolada a nuestras pacientes, nos apoya en la decisión de prescribir el ácido valproico en madres lactantes. Se reportó un caso de trombocitopenia y anemia en el lactante relacionadas con el ácido valproico, situación que desapareció al suspender la lactancia. Se aconseja monitorear las cifras de hemograma y enzimas hepáticas en los niños expuestos al ácido valproico.

La lamotrigina se excreta en forma importante a la leche materna y ante la escasa evidencia clínica sobre los efectos secundarios sobre el recién nacido, algunos autores no recomiendan su uso durante la lactancia.

El uso de carbamazepina se ha asociado con algunos casos de disfunción hepática transitoria en el lactante. Es aconsejable determinar enzimas hepáticas, bilirrubinemia y niveles plasmáticos de carbamazepina en los niños expuestos.

Un estudio reciente demuestra que la olanzapina se secreta escasamente a través de la leche materna donde alcanza el 1% del nivel plasmático de la madre. Aunque el universo es pequeño, la concentración en la leche materna y en el plasma de los recién nacidos estudiados, sugiere que la olanzapina sería un fármaco seguro de usar durante la lactancia, aunque no hay estudios suficientes que avalen su eficacia en profilaxis en el posparto.

LECTURAS SELECCIONADAS

BLEHAR M, DE PAULO J, GERSON E, REICH T, *et al*.
Women with bipolar disorder: findings from the NMIH genetics initiative sample. *Psychopharmacol Bull,* 1998; 34: 239-43.

BURT VK, SURI R, ALTSHULER L, STOWE Z, *et al.*
The use of psychotropic medication during breast-feeding *Am J Psychiatry* 2001; 158(7): 1001-9.

CALABRESE J, SHELTON M, RAPPORT D, KUJAWA M, *et al.*
Current research on rapid cycling bipolar disorder and its treatment. *J Affect Disord* 2001; 67: 241-55.

COHEN LS, SICHEL DA, ROBERTSON LM, HECKSCHER E, *et al.*
Postpartum prophylaxis for women with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1641-5.

CORREA E, HOLMGREN D.
Trastorno bipolar en la mujer En: Correa E, Jadresic E (eds). *Psicopatología de la mujer*. Santiago: Mediterráneo, 2005.

FREEMAN M, SMITH KW, FREEMAN S, MCELROY SL, *et al.*
The impact of reproductive events on the course of bipolar disorder in women. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 284-7.

GARDINER SJ, KRISTENSEN JH, BEGG EJ, HACKETT LP, *et al.*
Transfer of olanzapine into breast milk, calculation of infant drug dose, and effect on breast-fed infants. *Am J Psychiatry* 2003; 160(8): 1428-31.

GLAXOSMITH KLINE CORPORATION
Lamotrigine Pregnancy Registry. Interim report, September 1992 through March 2001. Research Triangle (NC), 2002.

GROF P, ROBBINS W, ALDA M, BERGHOEFER A, *et al.*
Protective effect of pregnancy in women with lithium - responsive. *J Affect Disord* 2000; 61: 31-9.

HOLMES L, HARVEY E, COULL B, HUNTINGTON K, KHOSHBIN S, AILISH M, RYAN L.
The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001; 344: 1132-8.

JONES I, CRADDOCK N.
Familiarity of the puerperal Trigger in Bipolar Disorder: Results of a Family Study. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 913-7.

KENDELL R, CHALMERS J, PLATZ C.
Epidemiology of Puerperal Psychosis. *Br J Psychiatry* 1987; 150: 662-73.

KOREN G, COHN T, CHITAYAT D, KAPUR B, *et al.*
Use of atypical antipsychotics during pregnancy and the risk of neural tube defects in infants. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 136-7.

LEIBENLUFT E.
Do gonadal steroids regulate circadian rhythms in humans? *J Affect Disord* 1993; 29: 175-81.

LEIBENLUFT E, ASHMAN S, FELDMAN-NAIM S, YONKERS K.
Lack of relationship between menstrual cycle phase and mood in a sample of women with rapid cycling bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 577-80.

LIEBENLUFT E.
Women with bipolar illness: clinical and research issues. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 163-73.

Mc CLURE J, REICH T, WETZEL R.
Premenstrual symptoms as an indicator of bipolar affective disorder *Br J Psychiatry* 1971; 119: 527-8.

MILLER L.
Use of electroconvulsive therapy during pregnancy. *Hosp Community Psychiatry* 1994; 45: 444-50.

NATIONAL DMDA SURVEY.
Disponible en URL: http://www.dbsalliance.org/ El acceso se verificó el 4 de mayo de 2004.

OATES M,
Perinatal psychiatric disorders: a leading cause of maternal morbidity and mortality. *British Medical Bulletin* 2003; 67: 219-29.

STEWART D, KLOMPENHOUWER J, KENDALL R, VAN HULST A.
Prophylactic lithium in puerperal psychosis: experience of three centers. *Br J Psychiatry* 1991; 158: 393-7.

SUPPES T, BALDESSARINI R, FAEDDA G, TOHEN M.
Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 1082-8.

TEMPLE R, ALDRIDGE V, GREENWOOD R, HEYBURN P, *et al*.
Association between outcome of pregnancy and glycaemic control in early pregnancy in type 1 diabetes: population based study. *BMJ* 2002; 325: 1275-6.

TENNIS P, ELDRIDGE R,
International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Preliminary results on pregnancy outcomes in women using lamotrigine. *Epilepsia* 2002; 43: 1161-7.

VIDEBECH P, GOULIAEV G.
First admission with puerperal psychosis: 7-14 years of follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 91: 167-73.

VIGUERA A, BALDESSARINI R, TONDO L.
Response to lithium maintenance treatment in bipolar disorders: comparison of women and men. *Bipolar Disord* 2001; 3: 245-52.

VIGUERA A, COHEN L, BOUFFARD S, WHITFIELD T, *et al*.
Reproductive decisions by women with bipolar disorder after prepegnancy psychiatric consultation. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 2102-4.

VIGUERA A, NONACS R, COHEN L, TONDO L, *et al*.
Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 179-84.

WORK GROUP ON BREASTFEEDING.
Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics* 1997; 100(6): 1035-9.

YONKERS K, WISNER K, STOWE Z, LIEBENLUFT E, *et al*.
Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 608-20.

Juan A. Micó

Neurogénesis y antipsicóticos: posibles repercusiones clínicas y terapéuticas[1]

- El concepto de neurogénesis
- Neurogénesis y estrés
- Neurogénesis y antipsicóticos

1 Conferencia dictada en Bogotá el 18 de marzo de 2004 en el XI Congreso Colombiano de Psiquiatría Biológica.

EL TÍTULO de mi presentación es "Neurogénesis y antipsicóticos: posibles repercusiones clínicas y terapéuticas", pero bien podría eliminar la segunda parte del título y cambiarla por especulaciones clínicas y terapéuticas porque realmente más que repercusiones lo que vamos a hacer es especular sobre las aplicaciones de la neurogénesis en la práctica psiquiátrica.

El tema de la neurogénesis, es decir, la formación de nuevas neuronas en el cerebro, es novedoso y apasiona a legos y versados, como lo pone de manifiesto este recorte de periódico del día de ayer, que dice "un insólito mecanismo genético regula la generación de neuronas en el cerebro" y afirma "que la producción de células nerviosas está normalmente inhibida en los humanos y se ha descubierto un pequeño ARN que puede servir para que células madres se puedan convertir en neuronas".

La neurogénesis ha roto el paradigma que durante muchos años enseñó que cada uno de nosotros se moría con el mismo número de células con el que nacía. Hoy en día, gracias a los trabajos de investigación, se ha comprobado que el cerebro es capaz de formar nuevas neuronas, propiedad que desencadena nuevas repercusiones clínicas y terapéuticas.

En esta conferencia, quiero compartir con ustedes los estudios que se han hecho con los antipsicóticos y su capacidad de estimular la neurogénesis, y me voy a permitir especular, sobre el papel de los antipsicóticos y la neurogénesis en el futuro. Voy a intentar inducirles a la reflexión y también a la especulación, porque no siempre la ciencia se ha movido en el campo de la reflexión o, mejor dicho del razonamiento, sino que muchas veces se ha adentrado en el campo de la especulación y no ha sido negativo su papel.

La enfermedad mental es una enfermedad crónica, por tanto, la enfermedad del sistema nervioso central se puede manifestar de diferentes maneras a lo largo de ese período de tiempo. Un corazón expresa su patología deteniendo, acelerando o enlenteciendo su ritmo de contracción, fenómeno que es fácil de observar en un electrocardiograma. Ustedes los psiquiatras tienen dificultad para evaluar y diagnosticar la enfermedad mental, porque esta patología es mucho más que la simple detención o aceleramiento de las funciones cerebrales. La riqueza de los síntomas que se observan en los enfermos mentales no siempre se deriva de una acción

aguda sino que son el resultado de un proceso, es decir, son el resultado de una enfermedad crónica.

La farmacología y la psicofarmacología han ido dando respuesta a los diferentes problemas que plantean las enfermedades mentales, diseñando fármacos como los antidepresivos, los antipsicóticos, los reguladores del humor, las benzodiacepinas, pero también han ofrecido respuestas y otras terapias biológicas no farmacológicas, como el tratamiento electroconvulsivo, por ejemplo.

Los psicofármacos se han introducido paulatinamente en la práctica clínica y mediante el estudio de su mecanismo de acción hemos podido conocer, en parte, los mecanismos que están detrás de la enfermedad mental. Esto quiere decir que el fármaco no actúa solamente como un medio para curar o aliviar sino que constituye un medio para investigar la patofisiología de la enfermedad que se está tratando.

Durante varias décadas los farmacólogos hemos intentado dar respuesta a estas enfermedades, a estos signos y síntomas, mediante el estudio de la farmacodinamia del fármaco en forma aguda, es decir, en el corto plazo. Así, estudiamos la acción de un antidepresivo que inhibe la recaptación de noradrenalina o de serotonina, que en el tratamiento a mediano plazo puede recuperar un estado depresivo y planteamos la hipótesis de que la depresión puede deberse a un déficit de noradrenalina o de serotonina, paradigma con el cual hoy se continúa investigando. Identificar el mecanismo de acción de un fármaco en el corto plazo es una tarea relativamente fácil, de la misma manera que ver un delirio puede ser fácil para ustedes, pero comprender el sustrato que está detrás del delirio o la evolución del paciente esquizofrénico que delira es una tarea más compleja, máxime cuando las psicosis se pueden expresar de diferentes maneras, como se observa en la clínica.

¿Cómo hemos abordado los farmacólogos este problema? En primer lugar, lo hemos hecho entendiendo la enfermedad mental como un continuo, como un fenómeno que no se produce de una manera inmediata sino que sigue una evolución porque el cerebro es probablemente el órgano que posee la evolución más precisa en su desarrollo.

Basados en este principio se ha procedido a estudiar la farmacodinamia en el largo plazo, lo cual implica estudiar los fenómenos adaptativos que

se pueden producir con psicofármacos en los receptores, entendiendo los receptores como proteínas capaces de reaccionar y desencadenar fenómenos adaptativos intracelulares, es decir, aquellos que necesitan de un tratamiento más prolongado para conocer de qué manera se pueden modificar o regular. Este abordaje, estos estudios de las modificaciones que inducen los psicofármacos en el corto y largo plazo permite inferir en un momento determinado qué es lo que está ocurriendo con la enfermedad mental en el mediano o largo plazo y gracias a los resultados obtenidos, podemos entender los trastornos mentales como procesos crónicos.

Este constructo y los datos obtenidos en la investigación nos ayudan a entender cómo un genotipo, un trastorno en un determinado gen puede de una manera evolutiva ser modificado por factores ambientales, ser influido por factores endocrinos y manifestar una vulnerabilidad que se define como el umbral determinado a una respuesta adaptativa. De este modo, cuando el factor estresante actúa sobre un individuo, dependiendo de su umbral de vulnerabilidad, puede producirse una reacción óptima porque el umbral es alto o puede mostrar una reacción deficiente porque el umbral es bajo,vulnerabilidad que en definitiva es condicionada tanto por el genotipo como por la expresión del fenotipo. (Figura 1).

La respuesta de adaptación al estrés que puede ser de tipo neuroquímico, endocrino o comportamental puede controlar la acción del factor estresante pero en otros casos es incapaz de hacerlo y las consecuencias de esta incapacidad se manifiestan en los trastornos afectivos, la ansiedad, la psicosis o la esquizofrenia.

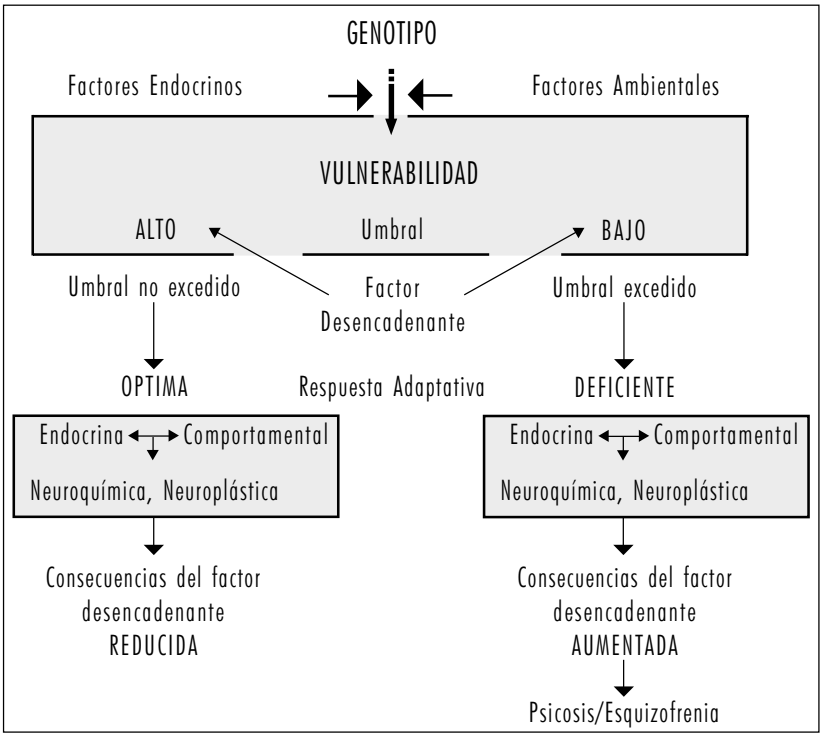
Es necesario colocar esta respuesta en el contexto de la enfermedad. Cuando utilizamos un fármaco en el corto plazo obtenemos una respuesta terapéutica que se manifiesta en la reducción o desaparición de los síntomas pero no estamos modificando el proceso en general. No quiere esto decir que si en algún momento de este mínimo esquema actuamos en un lugar no podamos producir modificaciones que hagan que la enfermedad evolucione de una manera favorable, pero es obvio, que es necesario seguir una forma de estudio a largo plazo que partiendo de elementos básicos como son las células madres, podamos comprender cómo evoluciona esta célula, cuáles son las posibles modificaciones que sufren en un

proceso crónico y de qué manera podemos intervenir. En ese campo, en esa predicción, aparece la neurogénesis.

La neurogénesis no es un fenómeno nuevo; se conoce desde el año 1965 cuando se publicaron los estudios que demostraron la existencia de neurogénesis en el cerebro de ratones adultos mediante la incorporación de timidina en el giro dentado del hipocampo. De esta forma, se pudo ver la célula en división y observar su transformación y la forma como incorpora la timidina. Otros investigadores observaron que algunas especies de pájaros al llegar la primavera, en la época del canto y el apareamiento, determinadas zonas del cerebro formaban nuevas células. Se trataba de una respuesta de adaptación al apareamiento, al ambiente.

FIGURA 1

Esquema que muestra la interacción entre el genotipo, el umbral de vunerabilidad y la respuesta adaptativa.



NEUROGÉNESIS Y ESTRÉS

El fenómeno de neurogénesis descrito en animales, hace varias décadas, permitió inferir que el cerebro en determinadas condiciones, bajo el estímulo de factores ambientales y condicionado por un genotipo es capaz de producir nuevas células.

A pesar de este conocimiento se mantuvo el paradigma de la incapacidad del cerebro humano para producir nuevas células hasta 1998 cuando Erikson demostró la neurogénesis en los humanos, proceso que no se presenta en todas las áreas cerebrales, pero que ha sido observado principalmente en el bulbo olfatorio, en la zona subventricular y en el hipocampo. Todos conocemos la importancia del hipocampo y su relación con los fenómenos cognoscitivos, especialmente la memoria y el aprendizaje, pero yo deseo llamarles la atención sobre el bulbo olfatorio, que es probablemente la zona del organismo donde hay un mayor recambio de células, incluso en el ser humano.

Quiero que recuerden cómo es el olfato de un paciente esquizofrénico o cómo es la memoria olfativa de un paciente esquizofrénico porque esta es una de las ideas sobre las cuales vamos a reflexionar o a especular para comprender el papel de los antipsicóticos sobre la neurogénesis, entendiendo siempre la enfermedad mental como un fenómeno progresivo y crónico.

Con antidepresivos también se han realizado estudios de neurogénesis. En efecto, el tratamiento a largo plazo con antidepresivos es capaz de inducir la formación de nuevas neuronas, ya se trate de la reboxetina que es un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina, de la tranilcipromina que es un IMAO, la fluoxetina que es un ISRS o del tratamiento electroconvulsivo, en todos los casos se induce neurogénesis. Los autores observaron que el número de neuronas que se pueden diferenciar es mayor en un tratamiento crónico con antidepresivos que en un tratamiento agudo, lo que significa que el número de neuronas que se diferencian es una función del tiempo, es decir, que cuanto más tiempo trascurre la neurogénesis es mayor.

Nos cabe preguntarnos: ¿cuáles son las consecuencias del estrés sobre la neurogénesis? El estrés disminuye la neurogénesis. Si sometemos los animales de experimentación a un estrés crónico se observa un menor

número de neuronas a nivel del bulbo olfatorio, la región infraventricular y el hipocampo, porque el estrés crónico produce elevación del cortisol y de los glucocorticoides que al actuar sobre las neuronas del hipocampo ocasionan atrofia y muerte celular. Si lo extrapolamos a la clínica, el factor vulnerabilidad y el factor cronicidad sumado a las lesiones producidas por el estrés crónico en el hipocampo, es decir, la disminución de la neurogénesis, pueden dar lugar a una depresión clínica,

Hoy se sabe que los antidepresivos son capaces de recuperar la neurogénesis en el hipocampo aunque no comprendamos su mecanismo de acción. No sabemos si la estimulación de la neurogénesis es fruto de la inhibición de la recaptación de las monoaminas o si las monoaminas son capaces de inducir la formación de factores neurotróficos como el BDNF, y de esta manera logran contrarrestar el daño hipocámpico ocasionado por el estrés crónico.

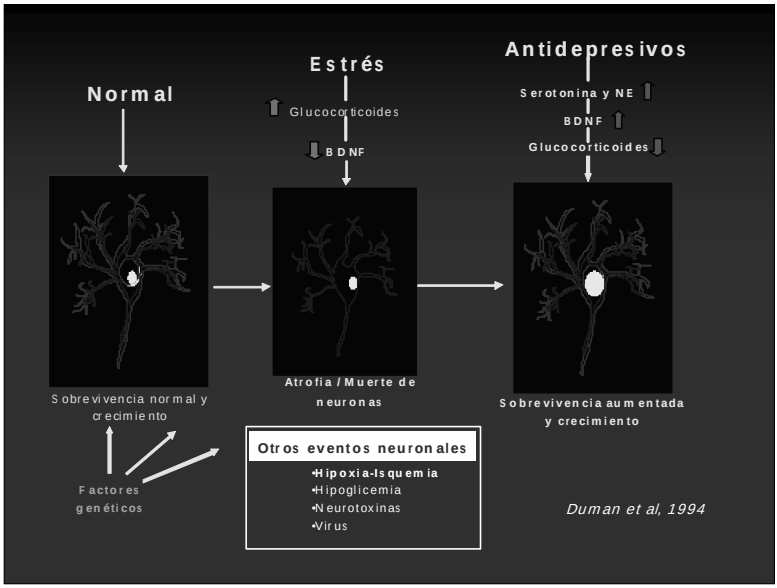
Estas observaciones nos permiten concluir que tenemos claro un mecanismo a largo plazo para entender las consecuencias del estrés crónico y su relación con la depresión y explicar la necesidad de prescribir tratamientos farmacológicos prolongados en el tratamiento de la depresión u otra patología mental para producir fenómenos tróficos. (Figura 2).

Hablemos ahora de esquizofrenia, psicosis y antipsicóticos. Se han postulado varias hipótesis que intentan comprender la esquizofrenia: la hipótesis dopaminérgica, la serotoninérgica o la glutamatérgica y la hipótesis que entiende la esquizofrenia como una alteración del neurodesarrollo ocasionada por una vulnerabilidad genética que puede estar influenciada por el déficit de las monoaminas o alteraciones en sus receptores o la alteración en el glutamato.

La esquizofrenia es considerada como una enfermedad del neurodesarrollo pero también como una enfermedad neurodegenerativa con importantes repercusiones cognoscitivas. Llamo la atención en estos dos términos, neurodesarrollo y neurodegeneración, porque los estudios recientes han puesto de manifiesto que neurodegeneración y neurodesarrollo funcionan con los mismos parámetros biológicos. Por ejemplo, el estrés oxidativo es uno de los factores del envejecimiento y conforme avanza la edad, se convierte en un factor inductor de apoptosis capaz de producir daño cerebral y originar patologías como la demencia vascular o

FIGURA 2

Estrés, antidepresivos y neurogénesis.



la enfermedad de Alzheimer, que son procesos neurodegenerativos, pero también el estrés oxidativo está relacionado con la esquizofrenia, un trastorno del neurodesarrollo.

Al parecer, neurodesarrollo y neurodegeneración funcionan con parámetros parecidos que en un momento determinado de la vida se modulan de manera diferente.

En diferentes enfermedades neurodegenerativas, como la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson se ha observado déficit en el sistema olfatorio.

Conocemos que el recambio de las células del bulbo olfatorio es imprescindible en los animales para las reacciones adaptativas pero su importancia es menor en la adaptación humana. Hombres y mujeres perdemos paulatinamente células olfatorias, fenómeno que puede estar correlacionado con pérdida de neuronas en el hipocampo.

En los pacientes con esquizofrenia se ha observado un déficit olfativo que se acompaña de disminución de la proliferación celular en el bulbo

olfatorio y otros investigadores han observado que la neurogénesis o proliferación celular en el bulbo olfatorio muestra relación directa con mejoría de las alteraciones cognoscitivas. Este hecho nos lleva a especular sobre la necesidad de recuperar la función neurogénica para mejorar los trastornos cognoscitivos ocasionados por el compromiso del hipocampo, ya sean fruto del estrés crónico, del estrés oxidativo e incluso, de la esquizofrenia misma.

En este momento podemos preguntarnos ¿existe alguna relación entre neurogénesis y déficit en el neurodesarrollo en la esquizofrenia? Es probable. ¿Tiene este déficit relación con los trastornos cognoscitivos en la esquizofrenia? También es probable. Y, ahora, la pregunta que da título a la presente conferencia, ¿los antipsicóticos pueden actuar sobre la neurogénesis y estimular factores neurotróficos y de proliferación celular a largo plazo? Y, por último, si ¿este efecto o esta acción farmacológica puede tener efectos cognoscitivos? Todas estas preguntas se derivan del constructo que concibe la enfermedad mental como un proceso crónico, en donde la neurogénesis, la maduración y la diferenciación celular también son procesos crónicos, y de la observación de que los psicofármacos son efectivos en el tratamiento crónico porque los pacientes realmente mejoran cuando el tratamiento es a mediano o largo plazo.

NEUROGÉNESIS Y ANTIPSICÓTICOS

La acción de los antipsicóticos puede ser estudiada a nivel celular, comportamental o clínico.

Los estudios hechos con ratas a las cuales se les administró haloperidol, risperidona u olanzapina mostraron aumento del número de neuronas en el área subventricular en los tres grupos comparados con el grupo control, que no recibió medicación alguna, pero fue mayor el grado de neurogénesis observado en las ratas que recibieron olanzapina y risperidona que en el grupo que recibió haloperidol. Podemos concluir, que el tratamiento con antipsicóticos atípicos ha sido capaz de inducir durante el tratamiento crónico la formación de nuevas neuronas en la zona subventricular y en la región subgranular del hipocampo. Es más, con la olanzapina, se observó zonas de neurogénesis distales, lo cual hace especular que los antipsicóticos atípicos pueden inducir la acelera-

ción de la maduración de las nuevas neuronas y por ende, mejorar el déficit cognoscitivo que se observa en la esquizofrenia.

Frente a estos resultados nos asalta una nueva pregunta: ¿existe alguna manera de estimular la neurogénesis sin utilizar psicofármacos? La respuesta es sí. Si hacemos interactuar los animales de experimentación entre sí y enriquecemos su ambiente se producen nuevas neuronas. Se ha observado que los animales que están en sus cajas acompañados por sus padres y hermanos muestran mayor número de nuevas neuronas que los animales que han permanecido aislados de la camada.

Este hecho sencillo nos hace pensar en la importancia de la interacción, y yo como farmacólogo que me dirijo a un grupo de psiquiatras, quiero resaltar la importancia que tiene la interacción del paciente con su psiquiatra, el colocar esa relación en un clima amable, y ya que estamos hablando de especulación, para que esas neuronas estimuladas por la relación médico-paciente puedan favorecer la formación de nuevas neuronas y la interconexión de las áreas cognoscitivas.

Gold, discípulo de Erikson, demostró que el enriquecimiento motor, el andar acompañado de sus congéneres, favorece la formación de nuevas neuronas. El enriquecimiento ambiental es capaz de estimular la formación de nuevas neuronas y mejorar la memoria espacial.

En síntesis, podemos decir que el estrés disminuye el número de neuronas y produce déficit cognoscitivo, que la interacción social favorece la neurogénesis y es capaz en determinadas pruebas de mejorar la memoria, al menos la memoria espacial.

A pesar de la evidencia que muestra la mejoría de algunos procesos cognoscitivos todavía nos queda por confirmar si los nuevos antipsicóticos usados en un tratamiento crónico son capaces de mejorar los aspectos cognoscitivos y si lo hacen, si su acción se debe a la inducción de neurogénesis o a la estimulación de la producción de factores neurotróficos.

Veamos algunos ejemplos. Algunos estudios con olanzapina, y también con clozapina, han mostrado que el antipsicótico además de estimular la neurogénesis es capaz de producir fenómenos antiapoptósicos e, inclusive, antagonizar moléculas que favorecen la apoptosis.

En el estrés oxidativo, la enzima superoxidodismutasa es conocida como un barrendero de radicales libres, por lo cual mayores niveles de superoxidosdismutasa representan una mayor protección frente a la apoptosis. En algunos trabajos de investigación se ha observado que la olanzapina es capaz de incrementar la producción de superoxidosdismutasa, lo cual sugiere que el tratamiento con un antipsicótico atípico induce la aparición de fenómenos antiapoptósicos, fenómenos que pueden reducir el daño cerebral, y por lo tanto, pueden explicar la mejoría cognoscitiva que se ha observado en los pacientes esquizofrénicos que han sido tratados con olanzapina u otro antipsicótico atípico.

En otros estudios se ha observado que la administración de haloperidol disminuye la expresión de receptores para el BDNF y por lo tanto, de la posibilidad de neurogénesis, en tanto que la administración de olanzapina antagoniza esta acción tanto a nivel de los receptores como de las concentraciones del BDNF.

De acuerdo con estos resultados podemos inferir que los antipsicóticos atípicos, específicamente la olanzapina, pueden inducir la neurogénesis mediante varios mecanismos de acción: favorecen la producción de superoxidosdismutasa, un barrendero de radicales libres que mejora la actividad neuronal, estimulan los factores tróficos como en BDNF y actúan sobre los receptores de los factores neurotróficos.

En nuestro laboratorio hemos estado interesados en observar la neurogénesis y sus repercusiones cognoscitivas. La memoria y el aprendizaje se pueden estudiar mediante modificaciones en la excitabilidad de las membranas neuronales, la aparición de fenómenos LTP o la fosforilación de proteínas, mecanismos descritos por KANDEL, que fueron merecedores del Premio Nóbel hace un par de años.

Nuestra hipótesis de trabajo es identificar en el cerebelo la expresión morfológica de los fenómenos neurotróficos desencadenados por el tratamiento crónico con antipsicóticos atípicos.

El cerebelo es un órgano no solamente implicado en el movimiento y el equilibrio sino también en la formación de memoria y de cognición a largo plazo. Varios estudios clínicos, como los realizados por NANCY ANDREASEN, sugieren la presencia de cambios en la morfología, como la

atrofia cerebelar, que están relacionados con la evolución clínica de la esquizofrenia y del trastorno afectivo bipolar,

En el cerebelo pueden observarse las células de Purkinje, las células en canasta (basket-cell) y las células de Lugaro, descritas por el psiquiatra italiano LUGARO, el primero en plantear la hipótesis de la transmisión nerviosa.

Cuando administramos olanzapina o clozapina a las ratas en nuestro laboratorio y las comparamos con el grupo control que no recibe medicación, observamos un aumento de la arborización del cerebelo, un mayor número de células canasta especialmente en la zona de las neuronas piramidales y una mayor producción de *sprauting* axónico y un mayor número de células de Lugaro. Los antipsicóticos, al menos en nuestras condiciones experimentales, han producido la aparición de las células de Lugaro, que son difíciles de observar, a tal punto que se discutió su existencia.

La célula de Lugaro es la única célula del cerebelo capaz de responder a la serotonina. Este resultado nos permite concluir que el tratamiento con los antipsicóticos atípicos produce una acción mediada por la serotonina que induce la aparición de células de Lugaro que son reactivas a serotonina, que aumenta la producción del neurotransmisor y aumenta la comunicación sensorial al estimular las conexiones axonales entre las células de Lugaro y las de Purkinje, el *sprauting* axónico que al favorecer la comunicación, puede mejorar la memoria y el aprendizaje.

Nos quedan muchos elementos por dilucidar, entre ellos por qué la neurogénesis es mayor en la enfermedad de Alzheimer, una enfermedad degenerativa y si es mayor, ¿por qué la enfermedad sigue su curso de deterioro progresivo? Para contestar esta pregunta se ha planteado la siguiente hipótesis: el cerebro tiene la capacidad de formar o de inducir neurogénesis durante toda la vida, pero solamente la utiliza cuando hay un gran deterioro o pérdida de neuronas. De esta manera, se explica la observación de neurogénesis en los pacientes con Alzheimer que tienen una gran pérdida neuronal, producción de neuronas que busca compensar la pérdida de neuronas.

Las nuevas investigaciones están encaminadas a encontrar los factores que sean capaces de estimular la neurogénesis para intentar, contrarrestar

la pérdida neuronal observada en la enfermedad de Alzheimer o el deterioro cognoscitivo de los pacientes con esquizofrenia.

Como corolario de esta disertación, podríamos concluir en primer lugar, que determinadas deficiencias en el neurodesarrollo pueden ser factores de predisposición para la aparición de la esquizofrenia, entidad que aunque genéticamente condicionada está relacionada con el factor vulnerabilidad y las deficiencias en la neurogénesis. En segundo lugar, que alteraciones a nivel de los factores neurotróficos o defectos en los fenómenos de plasticidad neuronal pueden ocasionar alteraciones morfofuncionales que influyen en la evolución clínica de la esquizofrenia. En tercer lugar, que los antipsicóticos atípicos mediante acciones tróficas estimulan los fenómenos de neurogénesis que disminuyen el compromiso de la esfera cognoscitiva que se observa en las enfermedades neurodegenerativas y del neurodesarrollo como la demencia vascular, la enfermedad de Alzheimer y la esquizofrenia.

LECTURAS SELECCIONADAS

ARNOLD SE, HAN LY, MOBERG PJ, TURETSKY BI, GUR RE, TROJANOWSKI JQ, HAHN CG.
Dysregulation of olfactory receptor neuron lineage in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2004, 58(9): 829-35.

HALIN ND, WEICKERT CS, MCCLINTOCK BW, WEINBERGER DR, LIPSKA BK.
Effects of chronic haloperidol and clozapine treatment on neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Neuropsychopharmacol* 2004, 29(6): 1063-9.

KODAMA M, FUJIOKA T, DUMAN RS.
Chronic olanzapine or fluoxetine administration increases cell proliferation in hippocampus and prefrontal cortex of adult rat. *Biol Psychiatry* 2004, 56(8): 570-80.

WAKADE CG, MAHADIK SP, WALLER JL, CHIU FC.
Atypical neuroleptics stimulate neurogenesis in adult rat brain. *J Neurosci Res* 2002, 69(1): 72-9.

WANG HD, DUNNAVANT FD, JARMAN T, DEUTCH AY.
Effects of antipsychotic drugs on neurogenesis in the forebrain of the adult rat. *Neuropsychopharmacol* 2004, 29(7): 1230-8.

Nancy C. Colimón Ardila
Constanza Mendoza Bermúdez

Manifestaciones neuropsiquiátricas en la demencia vascular

- Prevalencia
- Cuadro clínico
- Alteraciones neuropsiquiátricas

LA DEMENCIA VASCULAR es el segundo tipo más frecuente de demencia después de la Enfermedad de Alzheimer (EA). Es un trastorno neurodegenerativo que comprende los cuadros clínicos de deterioro cognoscitivo causados por la enfermedad cerebrovascular ya sea su etiología de tipo hipóxico, isquémico o hemorrágico.

THOMAS WILLIS fue el primero en describirla en el siglo XVII. En 1970, TOMLINSON utilizó el término de demencia aterosclerótica y años más tarde, en 1974, HACHINSKI la denominó demencia multiinfarto para describir su principal mecanismo causal.

Las manifestaciones clínicas parecen guardar estrecha relación con la localización de las lesiones y aunque el compromiso de diferentes funciones cognoscitivas es necesario para el diagnóstico, las alteraciones psiquiátricas son frecuentes, heterogéneas y un punto crucial en el manejo, morbilidad y discapacidad de los pacientes con este tipo de demencia porque se asocian con internaciones definitivas mas tempranas.

En el presente capítulo se pretende revisar la relación existente entre los trastornos cognoscitivos asociados a enfermedades cerebrovasculares y los trastornos del comportamiento, teniendo en cuenta el sustrato morfológico y las características clínicas

PREVALENCIA

A nivel mundial, la demencia vascular (DV) es la segunda causa de demencia y sigue en frecuencia a la Enfermedad de Alzheimer (EA). Se han observado algunas variaciones geográficas como es el caso de China, Japón y Rusia, donde la DV supera la incidencia de la EA, al parecer por la mayor frecuencia de la enfermedad de pequeños vasos en los individuos de raza oriental.

La prevalencia de la DV se calcula en 1.5% en el grupo de edad comprendido entre los 70 y 75 años, cifra que se incrementa hasta 14-16% en mayores de 85 años. El cuadro clínico parece ser más frecuente en hombres que en mujeres. Se ha observado que un 8% de los individuos mayores de 60 años que sufrieron un episodio cerebro vascular (ECV), la desarrollaron al año siguiente, a diferencia de solo 1% de los que no tenían este antecedente clínico.

CUADRO CLINICO

La DV se caracteriza clínicamente por un déficit cognoscitivo que frecuentemente se asocia a signos y síntomas neurológicos focales como: exageración de los reflejos tendinosos profundos, respuesta plantar extensora, parálisis pseudobulbar, anormalidades en la marcha y paresias.

Se ha observado que cuando la DV se presenta con síntomas que sugieren predominio de compromiso cortical es mayor el compromiso cognoscitivo, en tanto que los síndromes neuropsiquiátricos son más frecuentes cuando existe compromiso subcortical, sin ignorar que la disfunción cognoscitiva se debe en parte a las alteraciones en las conexiones entre ganglios basales y corteza prefrontal. Las manifestaciones psiquiátricas de los pacientes con DV son muy variadas e incluyen: trastornos afectivos, agresividad, irritabilidad, apatía, psicosis, trastornos de ansiedad, desinhibición, alteraciones del sueño, hipersexualidad, entre otros. La asociación entre síntomas psiquiátricos y cognoscitivos se relaciona con la severidad de lesiones en sustancia blanca.

ROMÁN describe dos modalidades de presentación de la DV: *Una forma aguda,* que clásicamente se ha descrito como la más típica, que ocurre en menos de la mitad de los casos e incluye la demencia multiinfarto, infarto único cortico-subcortical e infarto capsular; y una *forma subaguda* que comprende las lesiones de tipo lacunar, tipo Bingswanger, la Arteropatía Cerebral Autosómica Dominante con Infartos subcorticales y Leucoencefalopatía (CADASIL) y la Angiopatía Amiloide Cerebral (CAA).

El diagnóstico puede resultar sencillo cuando existe una asociación temporal entre el ECV y el deterioro cognoscitivo, pero en la mayoría de los casos es difícil determinar si el ECV es un factor causal o un hallazgo coincidente.

Para el diagnóstico se han utilizado la escala de Hachinski, los criterios del DSM-IV y más recientemente los criterios de NINDS- AIREN que incluyen la presencia de: 1. demencia 2. enfermedad cerebrovascular demostrada por neuroimágenes (TAC o RMN) y 3. una relación entre los dos eventos que pueda ser inferida por inicio de los síntomas en los tres meses siguientes del ECV y/o la presentación abrupta o fluctuante del deterioro cognoscitivo.

Los factores de riesgo para el desarrollo de la DV son múltiples e incluyen:

- *Personales:* edad avanzada, bajo nivel educacional y socioeconómico.
- *Tipo del ECV*: recurrente.
- *Localización del ECV:* izquierdo, con compromiso de ramas de las arterias talámicas paramedianas, lóbulos temporales inferomediales e hipocampo, lóbulos parietales, territorios bilaterales de la arteria cerebral anterior y compromiso de la cápsula interna.
- *Complicaciones hipóxico-isquémicas:* convulsiones, neumonía por aspiración, hipotensión basal y ortostática y arrítmias cardiacas.
- *Manifestaciones del ECV:* disfagia, deterioro en la marcha y compromiso urinario.
- *Factores de riesgo cardiovascular*: diabetes, hipertensión arterial, fibrilación auricular, hiperviscosidad sanguínea, vasculitis e hiperhomocisteinemia
- *Otros*: consumo de cigarrillo y alcohol y exposición a pesticidas

ALTERACIONES NEUROPSIQUIATRICAS

Trastornos depresivos

Los pacientes con lesiones isquémicas subcorticales pueden presentar episodios depresivos que reúnen criterios para ser diagnosticados como episodio depresivo mayor, depresión bipolar o distimia.

El estudio de Ikeda y colaboradores reportó una prevalencia de síntomas depresivos de 21.4% en pacientes con DV. Los síntomas depresivos son más frecuentes en la DV que en la EA como lo mostró el estudio de Cache County.

Alexopoulus acuñó el término de "depresión vascular" para designar el cuadro depresivo que se presenta en el contexto de la enfermedad cerebrovascular y se relaciona con la progresión de este tipo de lesiones en la sustancia blanca en el circuito estriado – pálido – tálamo – cortical, cuadro que evoluciona hasta la demencia, como se observa en el 25% de los pacientes.

Los criterios diagnósticos requieren la presencia de un episodio depresivo mayor y la evidencia de lesiones vasculares confluentes o difusas en regiones subcorticales. Algunos autores han identificado tres subsindromes clínicos de depresión vascular en pacientes post-ECV: uno con predominio de síntomas afectivos, otro con síntomas psicomotores y un último caracterizado por intensos síntomas vegetativos.

La isquemia es considerada como el principal factor causal, pero la relación entre las lesiones isquémicas y la sintomatología no ha sido completamente explicada. Además, algunos autores consideran que el genotipo para Apolipoproteína E no es un factor de riesgo para esta entidad, aunque se ha relacionado con la mayor severidad de las hiperintensidades observadas en la sustancia blanca en los estudios con resonancia magnética (RMN). A partir de esta asociación se supone que al controlar los factores de riesgo vascular pudiera mejorar el pronóstico de los síntomas depresivos, que muestran un período de latencia prolongado al tratamiento con fármacos antidepresivos, al cabo del cual se observa una mejoría clínica cercana al 80% de los casos.

SULTZER encontró que los pacientes con DV presentan mayor intensidad subjetiva de síntomas depresivos y neurovegetativos. En un segundo estudio demostró una relación entre el hipometabolismo cortical y la severidad de las lesiones subcorticales, especialmente en las regiones frontales de pacientes con infartos lacunares comparados con los síntomas exhibidos por pacientes con lesiones localizadas en ganglios basales y tálamo. El autor concluye que la aparición y la severidad de los síntomas depresivos y ansiosos están relacionadas con la extensión de las lesiones en la sustancia blanca.

Otra forma de comorbilidad entre síntomas depresivos y síntomas cognitivos es el llamado *Síndrome de disfunción ejecutiva y depresión de comienzo tardío (DDE*) conformado por lesiones subcorticales y síntomas de disfunción fronto-estriada. El cuadro se caracteriza por ideación delirante paranoide, retardo psicomotor intenso, desinterés por las actividades diarias, tendencia al aislamiento social y apatía. La anhedonia y discapacidad funcional son más intensas que las observadas en la depresión no vascular. Otros autores plantean que el retraimiento es a su vez, un factor de riesgo para la manifestación del cuadro depresivo después de un

ECV. POHJASVAARA y colaboradores (2002) en un estudio de seguimiento de 3-4 meses de un ECV encontraron la presencia de este síndrome en un 40% de los pacientes que presentaron un mayor compromiso de la circulación cerebral anterior que de la posterior.

Trastornos maníacos

Se han observado cuadros pseudomaníacos que no son frecuentes. Se han reportado algunos casos de pacientes que cursaron con episodios maníacos sin antecedentes previos de enfermedad afectiva y en quienes los estudios con RMN mostraron lesiones compatibles con encefalopatía arteriosclerótica subcortical (Enfermedad de Binswanger).

BERRIOS encontró mayor correlación de los síntomas maniformes con alteraciones cognoscitivas, lesiones de tipo multiinfarto y movimientos anormales, comparados con los síntomas depresivos en pacientes mayores de 65 años.

De acuerdo con las observaciones clínicas y con el concepto de KLEMAN de «mania secundaria» es preciso descartar causas orgánicas como la DV en los pacientes que presentan patología afectiva de inicio tardío, dado que esta asociación posee repercusiones terapéuticas importantes.

Psicosis

Los síntomas comportamentales aparecen de 2-8 años después de instaurado el déficit cognoscitivo y ocurren hasta en el 30 % de los casos. WEBSTER reportó que 21% de los cuadros psicóticos de comienzo tardío se asocian a DV. El estudio de Cache County reportó una mayor prevalencia de ideas delirantes en EA que en DV, diferencia tiene relación con la localización de las lesiones y la fisiopatología de ambas entidades, siendo más prominentes los síntomas de psicosis cuando están comprometidos los lóbulos temporales. En este mismo estudio se encontró una prevalencia de 13% para alucinaciones, similar en ambos tipos de demencia. Las de tipo visual se han relacionado con la presencia de patología visual, tales como disminución de la agudeza, agnosia visual y problemas en la atención visual.

Desde el punto de vista fenomenológico el cuadro psicótico asociado a la DV es diferente a otros trastornos psicóticos como la esquizofrenia

pero aún no existen criterios que permitan y aunque se ha tratado de estandarizar criterios diagnósticos para individualizar este síndrome. En un 10% de los casos se observan delirios paranoides del tipo de delirio interpretativo y de Capgras.

Agitación psicomotriz

La agitación se define como conductas verbales, vocales o actividad motora inapropiada que incluyen comportamientos de agresión física (golpear, patear, morder), hiperactividad física o inquietud, agitación verbal no agresiva (repetir frases o peticiones) y comportamientos de agresión verbal (gritar, insultar o maldecir).

Se estima la prevalencia para agitación en 25%, para irritabilidad en 21.4% y en 20% para la agresión física heterodirigida, que es menos frecuente en la DV que en la EA. La frecuencia de estos síntomas tiene un importante impacto en la calidad de vida de pacientes y cuidadores, y en la consecuente necesidad de institucionalización.

En los estudios con neuroimágenes se ha observado la asociación de la presencia de conductas agresivas con hipoperfusión temporal anterior izquierda, dorsolateral frontal bilateral y parietal superior derecha. La región dorsolateral frontal es la responsable de la coordinación de las funciones ejecutivas, el juicio y el raciocinio. La reducción del metabolismo en esta región puede conducir a una inadecuada interpretación del ambiente y de las circunstancias sociales permitiendo la aparición de comportamientos agresivos. Algunos mecanismos sociales favorecen la aparición de conductas agresivas y con frecuencia son secuelas originadas por la DV, tales como problemas de comunicación, fallas para reconocer las expresiones emocionales de los otros, disminución de estímulos y aislamiento.

Trastornos de Ansiedad

La ansiedad es un síntoma frecuente que acompaña a otros cambios comportamentales. La prevalencia de los síntomas ansiosos en la DV, según diversos estudios, se calcula en 21.4- 45.5%. Ballard reportó que 72% de los pacientes con DV presentaban dos o más síntomas ansiosos comparado con un grupo de pacientes con EA (38%), observando que la mayor prevalencia de ansiedad (94%) la presentaron los pacientes con DV severa.

Los síntomas ansiosos se asocian con un compromiso de la corteza orbitofrontal, estructura relacionada con la percepción subjetiva de la ansiedad. Las investigaciones clínicas han reportado alteración en el Test de Supresión de la Dexametasona y niveles de cortisol post-TSD en pacientes con DV, que se asocia clínicamente con deterioro cognoscitivo, ansiedad, pánico e inquietud. Estos resultados sugieren hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y la existencia de desconexión entre las áreas corticales, el hipocampo y el hipotálamo.

LECTURAS SELECCIONADAS

ALEXOPOULOS GS, KIOSSES DN, KLIMSTRA S
Clinical Presentation of the « Depression - Executive Dysfunction Syndrome » of Late Life. *Am J Ger Psychiatry* 2002; 10: 98 - 106.

AMAR, KHALED, WILCOCK, GORDON
Vascular Dementia. *Br Medl J* 1996; 312: 227 - 244.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION
Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders Compendium. *American Psychiatric Association.* 2004:71 - 135.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION
Practice Guidelines for the Treatment of patients with Alzhiemer's disease and other dementias of late life. *American Psychiatric Association* 1997:1-36.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION
Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Cuarta edición. *American Psychiatric Association* 2000: 81 -82.

ARTASO-IRIGOYEN B
Síntomas neuropsiquiátricos en el síndrome demencial. *Revista de Neurología* 2004; 38: 506-510.

BALLARD C, BANNIFER C, GRAHAM C
Asociations of Psychotic Symptoms in Dementia Sufferers. *Br J Psychiatry* 1995; 167: 537 - 540.

BALLARD C, NEILL D, O'BRIEN J, MCKEITH IG
Anxiety, depression and psychosis in vascular dementia: prevalence and associations. *J Afect Disord* 2000; 59: 97-106.

BERRIOS GE, BAKSHI N
Manic and depressive symptoms in the elderly: their relationships to treatment outcome, cognition and motor symptoms. *Psychopatology.* 1991; 1: 31-38.

BLAZER DG
Depression in late life: Review and commentary. *J Gerontol* 2003; 58: 249-265.

BOVIER P, LOVEY M, TISSOT R
Apropose of a probable case of Binswanger encephalopathy. *Arch Neurol Psychiatr* 1989; 4: 337- 343.

GOTTFR IES CG, BALLDIN J, BLENNOW K, BRANE G
Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in dementia disorders. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;746:336-343.

GROVES WC, BRANDT J, STEINBERG M
Vascular dementia and Alzheimer disease is there difference? a comparison of symptoms by disease duration. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;12: 305-315.

HAIN C, PETER K.
Initial manifestation of manic syndrome in advanced age in subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binnswanger disease*). Psychiatr Prax* 1999; 6: 305-307.

HIRONO, N, MEGA, M
Frontotemporal Hypoperfusion Is Associated With Aggression in Patients With Dementia. *Arch Neurol* 2000;57:861-866

HIRONO N, MORI E, TAHIMUKAI S
Distinctive neurobehavioral features among neurodegenaritive dementias. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1999; 11: 498-503.

IKEDA M
Dementia associated mental and behavioural disturbances in elderly people in the community findings from the first Nakayama study. *J Neurol Neuros Psychiatry* 2004; 75:146-148.

JESTE DV, FINKEL SI
Pychosis of Alzheimer´s disease and related dementias, diagnostic criteria for a distinct syndrome. *Am J Geriatry* 2000; 8: 29-35.

LEBERT F.
Vascular depression, limits of the concept. *Psychologie et Neuropsychiatrie du Viellissement.* 2004; 3: 173-179.

LEROI I, VOULGARI A, BREITNER JC, LYKETSOS CG
The epidemiology of psychosis in dementia. *Am J Ger Psychiatry* 2003;1:83-91.

LYKETSOS CG, STEELE C.
Physical aggression in dementia patients and its relationship to depression. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 66-71.

LYKETSOS CG, STEINBERG M, TSCHANZ JT
Mental and behavioral disturbances in dementia: Findings from the Cache County study on memory in aging. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 708 - 714.

MAST BT
Cerebrovascular disease and late life depression: a latent- variable analysis of depressive symptoms after a stroke. *Am J Ger Psychiatry* 2004; 12: 315-322.

NAARDING P, DE KONING I, KOOTEN F
Depression in vascular dementia. *Int J Ger Psychiatry* 2003; 18: 325 -330.

NOBUTSUGU H
Left frontotemporal hypoperfusion is associated with aggression in patients with dementia. *American Medical Association* 2000; 57: 861-866.

POHJASVAARA T, LESKELA M, VATAJA R, KALSKA H
Post-stroke depression, executive dysfunction and functional outcomes. *Eur J Neurology* 2002; 9: 269-271.

PORTER VR
Frequency and characteristics of anxiety among patients with Alzheimer´s disease and related dementias. *J Neuropsychiatry Clin Neurosc* 2003; 15: 180-187.

REED B, EBERLING J, MUNGAS D
Effects of White Matter Lesions and Lacunes on Cortical Function. *Arch Neurology* 2004; 61: 1545 - 15.

ROMÁN GC
Vascular dementia revisited: Diagnosis, pathogenesis, treatment, and prevention. *Med Clin N Am* 2002; 86: 477 - 499.

ROSENBLATT A, MEHTA K
Major Depression and Cognitive Decline After 11.5 Years: Findings fromthe ECA Study. *J Nerv Mental Dis* 2003; 191 (12): 827-830

STEFFENS D
Progression of subcortical ischemic disease from Vascular Depression to Vascular Dementia. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1751-1756.

SULTZER DL, LEVIN HS, MAHLER ME
A Comparison of Psychiatric Symptoms in Vascular Dementia and Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1806 - 1812.

SULTZER DL, MAHLER ME, CUMMINGS JL
Cortical abnormalities associated with subcortical lesions in vascular dementia. Clinical and position emision tomographic findings. *Arch Neurology* 1995; 8: 773-780.

TUNIS S, EDELL W
Characterizing Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) Among Geropsychiatric Inpatients. *J. Am Med Dir Assoc* 2002; 3: 146–151

WEBSTER J, GROSSBERG, G.
Late-Life Onset of Psychotic Symptoms. *Am Jf Geriatric Psychiatry* 1998; 6: 196 - 202.

Jorge Téllez-Vargas

Depresión y trauma craneoencefálico

- Prevalencia
- Cuadro clínico
- Factores de riesgo
- Severidad del trauma
- Calidad de vida
- Comportamiento suicida
- Aspectos neurobiológicos
- Valoración neuropsicológica
- Tratamiento
- Corolario

LA DEPRESIÓN es una complicación frecuente en el traumatismo craneoencefálico (TEC), que produce cambios comportamentales y deterioro cognoscitivo que disminuyen la calidad de vida del enfermo e incrementan el riesgo de intentos de suicidio.

En la revisión de la literatura publicada, empleamos la base de datos de MEDLINE y pudimos observar que los estudios para evaluar la presencia de depresión posterior al TCE son escasos y adolecen de fallas metodológicas. La mayoría de ellos son transversales y retrospectivos e incluyen muestras inadecuadas de población, a quienes se han aplicado entrevistas o listado de síntomas. Son pocos los estudios multicéntricos, de tipo prospectivo y en muy pocos casos se han incluido estudios con neuroimágenes y pruebas neuropsicológicas.

Por otra parte, varios de los síntomas del cuadro depresivo se solapan con alteraciones cognoscitivas, que al tener relación con el TCE, no son tenidos en cuenta por el clínico o son considerados como síntomas "normales" en la evolución clínica del TCE.

El objetivo del capítulo es analizar los diferentes factores que se relacionan con la aparición y evolución del cuadro depresivo asociado al TCE.

PREVALENCIA

Los accidentes craneoencefálicos constituyen una causa importante de morbi-mortalidad en todas las edades. En la adolescencia son la primera causa de mortalidad y conforman la primera causa de mortalidad e incapacidad en menores de 35 años de edad.

Se calcula que cada año se presenta 1.200.000 accidentes en Estados Unidos, cifra que representa una tasa de 132-167 por 100.000. Sorenson y Klaus consideran que los traumas leves, cerrados y no complicados corresponden al 70-90% de las hospitalizaciones por TCE.

El estudio ECA realizado por Robins y colaboradores demostró que el 7.2% de quienes habían sufrido un TCE presentaba algún tipo de trastorno mental, siendo la depresión el más frecuente.

La incidencia de depresión posterior al TCE es variable. A pesar de las deficiencias metodológicas, comentadas anteriormente, se calcula que la depresión se presenta en 6-77% de los casos, con una prevalencia en el

primer año de 14-42%. Kreutzer encontró cuadros de depresión mayor de acuerdo con los criterios del DSM-IV en el 41.9% de una muestra de 722 pacientes ambulatorios. Seel encontró una prevalencia del 27% en un estudio multicéntrico con una población de 666 pacientes de consulta externa. (Tabla 1).

En los niños el TCE puede originar cuadros de depresión y trastorno de déficit de atención con hiperactividad, que pueden presentarse en forma simultánea o aislada.

La aparición de los síntomas depresivos es tardía y su frecuencia aumenta con el tiempo transcurrido después del accidente. Deb y colaboradores encontraron que el 12.8% de los pacientes presentaban depresión al cabo de un año después del TCE; Fann y colaboradores reportaron cuadros depresivos en el 38% de los pacientes evaluados tres años después del TCE; Van Reekum y su grupo la observaron en el 50% de la muestra estudiada al cabo de cinco años, en tanto que Hibbard y colaboradores la encontraron en el 51% de los pacientes que evaluaron ocho años después de haber sufrido un TCE.

Los investigadores han tomado conciencia de las fallas metodológicas y por consenso se ha aceptado que las investigaciones de depresión pos-

TABLA 1

Trastornos afectivos asociados al TCE. (Koponen S, *et al.*, 2002)

Trastorno afectivo	%
Episodio depresivo mayor	14-77
Distimia	2-14
Trastorno afectivo bipolar	2-17
Trastorno de ansiedad generalizada	3-28
Trastorno de pánico	4-17
Trastorno fóbico	1-10
Trastorno obsesivo compulsivo	2-15
Trastorno de estrés postraumático	3-27
Abuso de sustancias psicoactivas	5-28
Esquizofrenia	1.0

terior a un TCE, deben incluir estudios con varios cortes transversales, en los cuales se aplique una entrevista estructurada (SCID), pruebas neuropsicólogicas y evaluación del desempeño psicosocial y de la calidad de vida. La muestra debe estar conformada por pacientes que han sufrido TCE cerrado, en quienes se ha descartado la presencia de entidades como esquizofrenia, trastorno afectivo bipolar o demencia, de entidades neurológicas (tumores, encefalitis o sida) o médicas (diabetes, enfermedad cerebrovascular).

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas que conforman el cuadro depresivo posterior a un TCE son variables. Kreutzer y colaboradores observaron como síntomas principales en los pacientes deprimidos fatiga (46-80% de los pacientes), frustración (41-81%) y disminución en la capacidad de concentración (38%). Por su parte, Seel observó como síntomas primordiales fatiga (53-80%) y frustración (40-70%), en tanto que Tateno y colaboradores y Jorge y colaboradores observaron que la agresividad fue el síntoma principal en el 33-56% de los pacientes estudiados. (Figura 1).

En los trabajos revisados se observa que los síntomas prominentes corresponden a un déficit en las funciones cognoscitivas: fatiga (80%), falta de concentración (38%), distractibilidad (28%) o a alteraciones del comportamiento: agresividad (56%) e irritabilidad (26%), en tanto que los síntomas que conforman el episodio depresivo mayor son menos frecuentes: labilidad (29%), rumiación del pensamiento (25%) ideas de suicidio (21%).

Brown y colaboradores encontraron pobre desempeño psicosocial en el 15-20% de los pacientes con TCE.

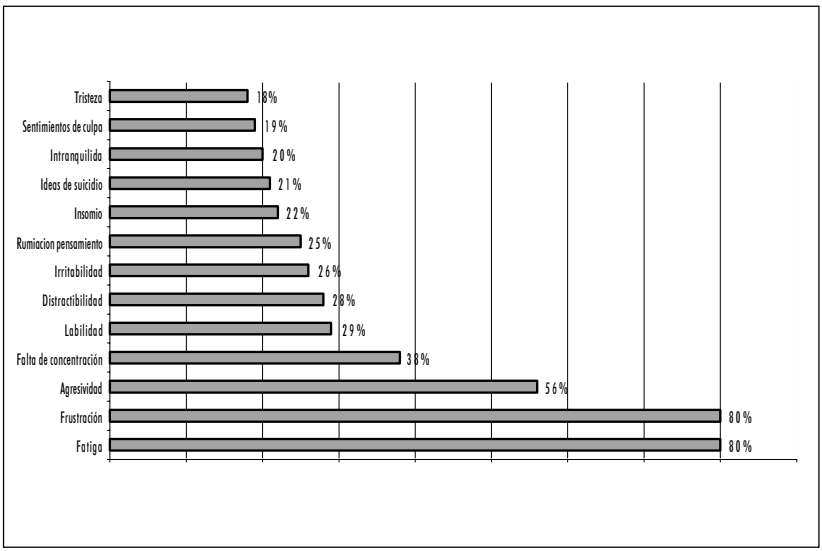
Arciniegas considera que los clínicos detectan los síntomas depresivos pero los consideran como consecuencia directa del TCE, especialmente cuando se trata de síntomas como insomnio, irritabilidad, labilidad emocional, trastornos en la memoria de trabajo o déficit en la concentración.

FACTORES DE RIESGO

Dikmen y colaboradores han identificado como factores de riesgo para la aparición de un cuadro depresivo posterior a un TCE los siguien-

FIGURA 1

Diagrama que muestra los síntomas que conforman el síndrome depresivo asociado al trauma craneoencefálico



tes: edad temprana en el momento del accidente, antecedente de trastornos afectivos, antecedente de abuso de alcohol o sustancias psicoactivas y bajos niveles de escolaridad. En otros estudios se ha observado correlación entre la frecuencia de aparición del cuadro depresivo con factores como la severidad del trauma, disfunción familiar, pobre red de apoyo emocional y desempleo, y como lo comentamos anteriormente, el tiempo transcurrido después del accidente.

DIKMENN y colaboradores han observado que la aparición de fatiga y déficit en la capacidad de concentración son predictores para la aparición tardía del cuadro depresivo, en tanto que la presencia de ansiedad y síntomas neurovegetativos está relacionada con la aparición temprana de los síntomas depresivos.

SEVERIDAD DEL TRAUMA

Los diferentes estudios han mostrado una mayor frecuencia de cuadros depresivos en los pacientes con trauma leve que en los individuos

que han presentado TCE severos. SORESON y KLAUS encontraron cuadros depresivos en el 70-90% de los pacientes con TCE leve, cifras que coinciden con las observaciones de LEVIN y su grupo de trabajo.

El TCE leve es definido como un episodio de trauma cerebral que origina una pérdida de conciencia menor de 30 minutos, con una puntuación en la escala de Glasgow de 13-15 y amnesia postraumática no mayor a 24 horas. RAPOPORT evalúo la presentación de depresión en la primera consulta después del accidente en una muestra de 170 pacientes con TCE leve, a quienes se les realizó estudios de TAC cerebral. La consulta fue realizada hacia el día 48, en promedio, después del TCE, encontrándose depresión en el 15.3% de los pacientes, que presentaban como sintomas frecuentes: insomnio, fatiga e irritabilidad y niveles altos de disfunción social.

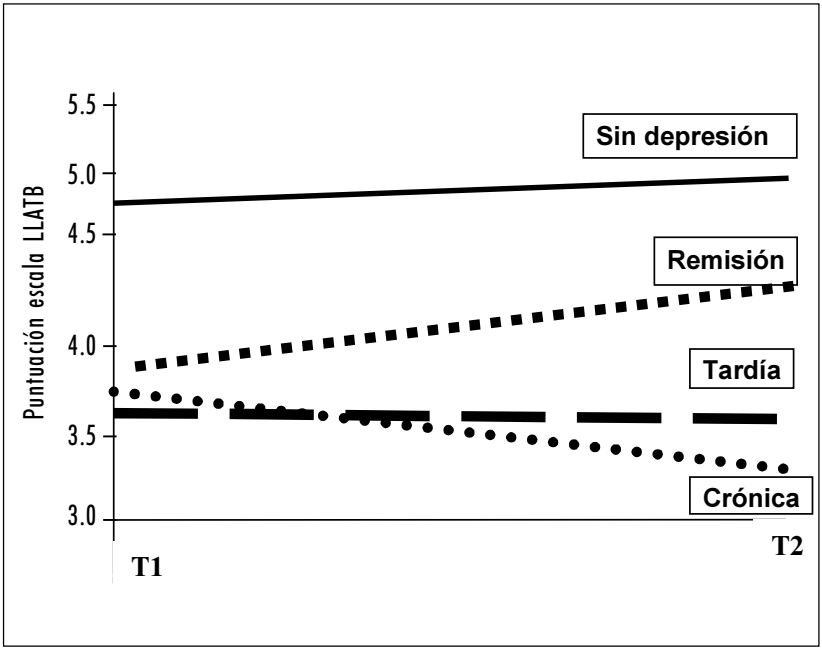
CALIDAD DE VIDA

HIBBARD y colaboradores investigaron la evolución de los síntomas depresivos posteriores al TCE en una muestra de 188 pacientes, a quienes se evaluó a los seis meses (T1) y un año después de la primera evaluación (T2). La depresión de aparición tardía se observó en un 10% (grupo de pacientes que no presentaban síntomas depresivos en la primera evaluación y sí los presentaron en la segunda entrevista) y se observó depresión crónica (síntomas depresivos en T1 y T2) en el 14% de los casos. El 47% de los pacientes estudiados no presentó síntomas depresivos en ninguna de las dos entrevistas, en tanto que se observó remisión en el 29% de los pacientes, que presentaron síntomas depresivos en la primera evaluación.

Al correlacionar la evolución de los síntomas depresivos con las puntuaciones obtenidas en la entrevista estructurada *Living Life after Traumatic Brain Injury (LLATBI)* y la escala *Unmet Important Needs* los autores encontraron un incremento en los valores de calidad de vida en el grupo de los pacientes que no presentaron depresión y en el grupo en el cual remitieron los síntomas depresivos. Por el contrario, como se muestra en la figura 2, las puntuaciones en la escala de calidad de vida disminuyeron en los pacientes con depresión de aparición tardía y en los pacientes del grupo de depresión crónica, en quienes se observó un mayor grado de compromiso.

FIGURA 2

Relación entre la calidad de vida y la depresión posterior al TCE. (Hibbard y colaboradores, 2004)



En un estudio con 210 pacientes que sufrieron TCE leve, Dikmen aplicó la escala Functional Status Examination (FSE) a los 3 y a los 5 años posteriores al evento encontrando un compromiso creciente de los ítemes que miden actividad, competencias cognoscitivas, recreación, independencia económica e integración social; en tanto que autocuidado y ambulación mostraron un menor compromiso. Los autores observaron que el 10% de los pacientes presentaron dificultades en las relaciones interpersonales, 25% afirmaron haber disminuido el número de amigos y los contactos con sus familiares y un 10% se mostraron completamente aislados sin ninguna comunicación con sus familiares inmediatos e inclusive, con los miembros del equipo médico y 42% habían perdido su empleo y se encontraban desempleados en el momento de las evaluaciones.

COMPORTAMIENTO SUICIDA

Las ideas e intentos de suicidio son frecuentes en los pacientes con TCE leve. Los intentos de autoeliminación son más frecuentes en mujeres y están relacionados con rupturas efectivas y con eventos adversos, como se observa en la población general.

MANN postula que los intentos de suicidio son más frecuentes cuando existe el antecedente de abuso de alcohol o de sustancias psicoactivas y LEON-CARRION identifica al déficit cognoscitivo y la baja adaptación al medio como factores de riesgo de la conducta suicida.

En un interesante trabajo llevado a cabo por OQUENDO en donde analizó 255 intentos de suicidio observó que el 44% de los pacientes había sufrido un TCE leve. Desde el punto de vista clínico llama la atención que la autora encontró que el 80% de la muestra hizo el primer intento de suicidio muchos años antes que los síntomas depresivos fueran prominentes y ameritaran tratamiento farmacológico u hospitalización.

La investigadora sugiere que el intento de suicidio en los individuos con antecedente de TCE leve es debido a la interacción entre una *diátesis* conformada por agresividad, impulsividad, abuso sexual y trastornos de personalidad del grupo B (antisocial, límite, histriónico o narcisista) y la presencia de factores desencadenantes como los eventos vitales y el episodio depresivo. De acuerdo con este constructo, el accidente formaría parte de la diátesis, por tratarse de un compromiso funcional del lóbulo frontal, que se traduce en impulsividad y agresividad, compromiso que incluso puede estar presente antes del accidente, que como se ha observado en la clínica, con frecuencia el TCE es consecuencia de los altos niveles de impulsividad y agresividad que exhiben algunos individuos.

ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS

Los estudios con ratas sometidas a un modelo experimental de trauma craneoencefálico han mostrado cambios en los niveles intra y extracelular de adenosina y alteraciones en el metabolismo mitocondrial (HENDRICK y colaboradores, 1994), disminución del metabolismo de la glucosa en corteza prefrontal, hipotálamo y tálamo (DIETRICH WD y colaboradores, 1994; THOMAS S y colaboradores, 2000) y disminución del

flujo sanguíneo cerebral y acumulación plaquetaria (Dietrich WD y colaboradores, 1996). Dunn-Meynell y colaboradores, (1994 y 1998) han observado un aumento en la liberación de norepinefrina después del trauma cerebral que tendría como objetivo estabilizar la barrera hematoencefálica en las áreas adyacentes al sitio del trauma cerebral; por lo tanto, las medicaciones que inhiben la liberación de norepinefrina podrían incrementar el daño producido por el TCE.

En otras investigaciones se ha observado en el cerebro de las ratas aumento del glutamato y aspartato extracelular, (Obrenovitch TP y colaboradores, 1997) alteración de la plasticidad neuronal del hipocampo (Albensi BC y colaboradores, 2000), incremento en las concentraciones de colina y sus derivados (Brooks WM y colaboradores, 2001) aumento de la enzima óxido nítrico sintetasa (iNos) que origina un aumento en las concentraciones de óxido nítrico que alteran la fosforilación y la síntesis proteica en ribosomas y cromatina en las neuronas del hipotálamo (Petrov T y colaboradores, 2001) o cambios en la expresión genética y la actividad mitocondrial de la citocromo C oxidasa con la consecuente disminución de la plasticidad neuronal (Harris LK y colaboradores, 2001). De Kruij y colaboradores, (2004) encontraron niveles altos de enolasa neuronal específica y de la proteína S-100, una proteína de ligaje calcio acída, asociados con un mayor compromiso cognositivo.

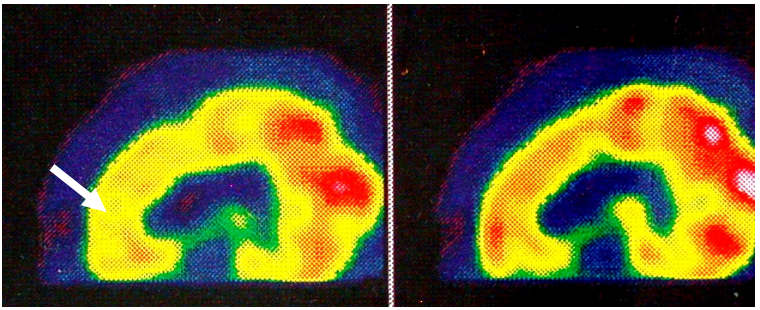
Estos resultados sugieren que el daño cerebral ocasionado por el TCE es generalizado y severo y compromete en forma temprana el metabolismo de la neurona y el flujo sanguíneo cerebral.

Son escasas las investigaciones con neuroimágenes funcionales; sin embargo, los estudios demuestran que los síntomas depresivos son más frecuentes e intensos en los individuos que han presentado trauma en la corteza cerebral anterior e izquierda, como lo observó Ownsworth y su grupo de investigación. (Figura 3.)

Jorge ha reportado disminución de la sustancia gris en la corteza prefrontal izquierda, en tanto que Davidson observó activación de la amígdala del hipocampo; Brooks y colaboradores sugieren que la disminución del N-acetil aspartato (NAA), un marcador de la integridad neuronal, predice la presentación del compromiso cognoscitivo.

FIGURA 3

Estudio de spect en una paciente de 62 años con TCE leve, que presentó episodio depresivo posterior al TCE. La flecha señala la disminución en la captación del material radiactivo en el lóbulo frontal izquierdo, comparada con la captación en el lóbulo frontal derecho que es normal. (Tellez, 2000).



EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

Los síntomas cognoscitivos de la depresión posterior al TCE requieren valoración neuropsicológica para realizar un diagnóstico precoz e iniciar el tratamiento adecuado para evitar el deterioro cognoscitivo, la pérdida de la calidad de vida y los intentos de suicidio. Desafortunadamente, en la práctica diaria el clínico no solicita las evaluaciones neuropsicológicas, razón por la cual son escasas las investigaciones que permiten valorar la validez y confiabilidad de las escalas utilizadas para medir el déficit cognoscitivo y la severidad de la depresión.

El inventario de depresión de Beck (IDB) es usado con relativa frecuencia. Se trata de una escala de 21 ítemes para medir el compromiso cognoscitivo y afectivo. Seel sugiere que la escala es útil para medir los síntomas depresivos pero resulta inadecuada para valorar el compromiso cognoscitivo, que es precoz en la depresión posterior al TCE. El autor ha observado que los ítemes del IDB que con mayor frecuencia están com-

prometidos son fatiga, irritabilidad, dificultad para trabajar, indecisión e insomnio.

Kreutzer y Seel han desarrollado el *Neurobehavioral Functioning Inventory (NFI)* una escala de 76 ítemes agrupados en subescalas que valoran depresión, quejas somáticas, memoria y atención, déficit en la comunicación, conductas agresivas, compromiso motor, inhabilidad laboral e ideas de suicidio. Los dos autores en sendos trabajos han observado que al aplicar la escala NFI a pacientes con depresión y TCE los síntomas más frecuentes son: frustración (81%), inquietud (73%), imposibilidad para dejar de pensar (69%), aburrimiento (66%), tristeza o disforia (66%), síntomas que concuerdan con los criterios del DSM-IV para el diagnóstico del episodio depresivo mayor. Por esta razón, los autores recomiendan el empleo de la escala NFI para evaluar la depresión posterior al TCE.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la depresión posterior al TCE es el mismo del episodio depresivo mayor. Seel propone como resultado de sus evaluaciones con la escala NFI en pacientes con depresión posterior al TCE, el siguiente esquema:

- Las puntuaciones en la escala NFI entre 13-28 sugieren una *depresión leve* que requiere evaluar la intensidad de la desesperanza y la autoagresión y monitorear los síntomas cognoscitivos. Generalmente estos pacientes mejoran con psicoterapia de tipo cognoscitivo ya sea individual o de grupo.
- Las puntuaciones entre 29-42 sugieren una *depresión moderada* en la cual se deben investigar los factores de riesgo suicida (presente en el 65% de los pacientes) y la comorbilidad con entidades médicas, abuso de sustancias y trastornos de personalidad. En estos pacientes es necesario emplear antidepresivos asociados a estrategias psicoterapéuticas.
- Si el puntaje es de 43-65 el paciente presenta una *depresión clínica severa* que requiere identificar los factores de riesgo y los planes suicidas que están presentes en el 86% de los pacientes con esta puntuación.

El paciente debe ser hospitalizado para recibir tratamiento farmacológico y psicoterapéutico.

ARCINIEGAS recomienda utilizar los antidepresivos en monoterapia e iniciar con dosis mínimas que deben ser incrementadas hasta alcanzar la dosis adecuada y la respuesta terapéutica. Es preciso evaluar el riesgo de efectos colaterales adversos y la interacción con medicaciones, como los anticonvulsivantes, que con frecuencia son prescritos a estos pacientes.

Si se presenta escasa respuesta terapéutica al antidepresivo se recomienda utilizar estrategias para potencializar el efecto antidepresivo (*augmentation*) antes de agregar un segundo medicamento antidepresivo.

Se recomienda no utilizar antidepresivos noradrenérgicos, sedantes, medicaciones antidopamina o anticolinérgicos porque incrementan los síntomas de compromiso cognoscitivo.

Si es necesario utilizar benzodiacepinas, se deben emplear con cautela, prefiriendo las benzodiacepinas de acción corta que deben ser prescritas por el tiempo estrictamente necesario.

COROLARIO

Los síntomas psiquiátricos que se observan después de un TCE, entre ellos los cuadros depresivos, son precipitados inicialmente por factores orgánicos secundarios al trauma, pero con frecuencia los síntomas persisten como efecto de la acción de factores psicosociales como el estatus socioeconómico, el desempleo o la personalidad premórbida.

La depresión asociada al TCE es una entidad de aparición frecuente que es subdiagnosticada y no tratada ocasionando sufrimiento innecesario al enfermo y disminución de su calidad de vida y de su funcionamiento psicosocial.

La edad al momento del trauma y el tiempo transcurrido a partir del evento son los dos factores que muestran mayor correlación con la intensidad del cuadro depresivo, que incluye síntomas relacionados con el neurotrauma y síntomas específicos de la depresión, que son menos frecuentes.

La depresión post TCE tiene un alto riesgo de suicido, incluso mayor que el observado en los pacientes con un episodio depresivo mayor.

TABLA 2

Elementos que conforman la patogénesis de la depresión posterior al TCE

FACTORES DEMOGRÁFICOS
Edad temprana
FACTORES PSICOSOCIALES
Baja escolaridad
Dificultades financieras
Desempleo
Pobre red de apoyo
FACTORES PSIQUIÁTRICOS
Antecedentes de depresión
Abuso de alcohol o sustancias psicoactivas
FACTORES NEUROBIOLÓGICOS
Lesión frontal izquierda
Cambios en el patrón del sueño
Cambios en el funcionamiento hormonal
INTENSIDAD DEL TRAUMA
Trauma leve
Mayor tiempo transcurrido después del trauma
SÍNTOMAS
Consecuencias neurológicas del trauma
Presencia de síntomas específicos: desesperanza, desamparo, anhedonia
Ideas e intentos de suicidio
ESCALAS DE EVALUACIÓN
Inventario de Depresión de Beck
Neurobehavioral Functioning Inventory (NFI)

Las características clínicas específicas de la depresión posterior al TCE, el alto riesgo de suicidio, el compromiso del funcionamiento cognoscitivo y de la calidad de vida ameritan el empleo de escalas, como la Neurobehavioral Functioning Inventory para evaluar adecuadamente los

síntomas cognoscitivos y depresivos, que deben ser tratados con farmacoterapia y estrategias psicoterapéuticas.

LECTURAS SELECCIONADAS

ARCINIEGAS DB, TOPKOFF J, SILVER JM.
Neuropsychiatric Aspects of Traumatic Brain Injury. *Curr Treat Options Neurol* 2000; 2(2): 169-86.

ASHMAN TA, SPIELMAN LA, HIBBARD MR, SILVER JM, CHANDNA T, GORDON WA.
Psychiatric Challenges in the First 6 years After Traumatic Brain Injury: Cross-Sequential Analyses of Axis I Disorders. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85(suppl 2): S36-S42.

BROOKS WM, FRIEDMAN SD, GASPAROVIC C.
Magnetic resonance spectroscopy in traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehab* 2001; 16(2): 149-64.

DEB S, LYONS I, KOUTZOUKIS C, ALI I, McCARTHY G.
Rate of Psychiatric Illness 1 Year After Traumatic Brain Injury. *Am J Psychiatry* 1999; 156(3): 374-9.

DIETRICH WD, ALONSO O, BUSTO R, PRADO R, DEWANJEE S, GINSBERG MD.
Widespread hemodynamic depression after focal platelet accumulation after fluid percussion brain injury: a doble-label autoradiographic study in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16(3): 481-9.

DIKMEN SS, BOMBARDIER CH, MACHAMER JE, FANN JR, TEMKIN NR.
Natural History of Depression in Traumatic Brain Injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85: 1457-64.

DIKMEN SS, MACHAMER JE, POWELL JM, TEMKIN NR.
Outcome 3 to 5 Years After Moderate to Severe Traumatic Brain Injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 1449-57.

DUNN-MEYNELL AA, HASSANAIN M. LEVIN BE.
Norepinephrine and traumatic brain injury: a possible role in post-traumatic edema. *Brain Res* 1998; 80(2): 245-52.

HARRIS LK, BLACK RT, GOLDEN KM, REEVES TM, POVLISHOCK JT, PHILIPS LL.
Traumatic brain injury-induced changes in gene expression and functional activity of mitochondrial cytochorme C oxidase. *J Neurotrauma* 2001; 18(10): 993-1009.

HIBBARD MR, ASHMAN TA, SPIELMAN LA, CHUN D, CHARATZ HJ, MELVIN S.
Relationship between Depression and Psychological Functioning after Traumatic Brain Injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85(suppl 2): S43-53.

JORGE RE, ROBINSON RG, TATENO A, CRESPO-FACORRO B, ARNDT S.
Major Depression Following Traumatic Brain Injury. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 42-50.

KOPONEN S, TAIMINEN T, PORTIN R, HIMANEN L, ISONIEMI H, HEINONEN H, HINKKA S.
Axis I and II Psychiatric Disorders After Traumatic Brain Injury: A 30-Year Follow-Up Study. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1315-21.

OQUENDO MA, FRIEDMAN JH, GRUNEBAUM MF, BURKE A, SILVER JM, MANN JJ.
Suicidal Behavior and Mild Traumatic Brain Injury in Major Depression. *J Nerv Ment Dis* 2004; 192(6): 430-4.

OWNSWORTH TL, OEI TP.
Depression after traumatic brain injury: conceptualization and treatment considerations. *Brain Inj* 1998; 12(9): 735-51.

PETROV T, UNDERWOOD BD, BRAUN B, ALOUSI SS, RAFOLS JA.
Upregulation of iNOS expression and phosphorylation of eIF-2alpha are paralleled by suppression of protein synthesis in rat hypothalamus in a closed head trauma model. *J Neurotrauma* 2001; 18(8): 799-812.

RAPOPORT MJ, McCULLAGH S, STREINER D, FEINSTEIN A.
The Clinical Significance of Major Depression following Mild Traumatic Brain Injury. *Psychosomatics* 2003; 44(1): 31-7.

SEEL RT, KREUTZER JS, ROSENTHAL M, HAMMOND F, CORRIGAN JD, BLACK K.
Depression after Traumatic Brain Injury: A National Institute on Disability and Rehabilitation Research Model Systems Multicenter Investigation. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 177-84.

SEEL RT, KREUTZER JS.
Depression Assessment After Traumatic Brain Injury: An Empirically Based Classification Method. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 1621-8.

Cástulo Cisneros R.

Depresión, suicidio y esquizofrenia

- Prevalencia
- Aspectos etiológicos
- Diagnóstico diferencial
- El fenómeno del suicidio
- Tratamiento

EL OBJETIVO de esta presentación es resaltar la importancia de la depresión que se observa en los pacientes con esquizofrenia, sintomatología que desafortunadamente pasa desapercibida para los clínicos, permitiendo que el suicidio sea el desenlace fatal para muchos pacientes esquizofrénicos.

LIEBERMAN considera que la esquizofrenia es una enfermedad del neurodesarrollo de tipo multifactorial, en donde confluyen factores genéticos, ambientales, noxas obstétricas, e incluso, infecciones virales que afectarían de manera muy temprana al cerebro inmaduro, interferirían con los procesos de neuromaduración y originarían lesiones que se manifestarán más tarde como los síntomas psicóticos. Esto quiere decir, que la esquizofrenia es un proceso crónico y por lo tanto, es necesario cambiar el enfoque que hemos mantenido durante muchos años en la aparición de los síntomas psicóticos y comenzar a identificar los síntomas prodrómicos y los elementos premórbidos, entre ellos los síntomas depresivos, para realizar un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado.

Conocemos, hoy en día, que la historia natural de la esquizofrenia comprende tres fases desde el punto de vista psicopatológico: la primera fase corresponde a una lesión temprana en un cerebro inmaduro, la segunda fase a una sensibilización neuroquímica que se prolonga hasta la aparición de los primeros síntomas psicóticos y, por último, una tercera fase de neurotoxicidad.

La esquizofrenia posee diversas manifestaciones clínicas: síntomas psicóticos, negativos, cognoscitivos y síntomas afectivos como la disforia, las ideas y conductas suicidas, la desesperanza y la depresión, síntomas que indudablemente alteran la función social y ocupacional de los pacientes dificultando sus relaciones interpersonales y disminuyendo su calidad de vida.

La asociación entre depresión y esquizofrenia fue descrita por KRAEPELIN cuando identificó, la llamada por él, *demencia precoz* y postuló los elementos clínicos para diferenciarla de los trastornos afectivos. El clínico alemán observó trastornos afectivos en los pacientes con demencia precoz, razón por la cual incluyó una forma depresiva en el cuadro clínico de la demencia precoz. Años más tarde, BLEULER, a pesar de hacer

énfasis en las alteraciones cognoscitivas y de las alteraciones a nivel del pensamiento, de la asociación de ideas, del delirio y las alucinaciones se refirió a la presencia de trastornos de la afectividad y síntomas depresivos en los pacientes esquizofrénicos. SCHNEIDER observó que varios pacientes con esquizofrenia cometían suicidio, conducta que trató de ser comprendida por los estudios psicoanalíticos, como los realizados por MAYER-GROSS quien postulaba que la terrible vivencia de los síntomas psicóticos originaba que el paciente esquizofrénico negara su futuro, y por ende, intentara el suicidio o los trabajos de SEMRRAT quien postuló que el paciente esquizofrénico mostraba una regresión hacia un narcisismo primario originada por la presencia inconsciente de un ego o un yo vacío, capaz de explicar la aparición de los síntomas depresivos.

En los últimos años, MELTZER ha observado que la utilización de antipsicóticos, específicamente los antipsicóticos de segunda generación, ha disminuido la presencia de ideas suicidas y los suicidios en los pacientes con esquizofrenia.

PREVALENCIA

Los índices de prevalencia de depresión en la esquizofrenia son variables, con rangos del 7-54%, cifras que dependen de los instrumentos utilizados, ya sea la escala MADRS, el inventario de Beck, la PANS, la escala de depresión de Calgary o la escala de evaluación de síntomas extrapiramidales.

Las observaciones clínicas han mostrado que las ideas suicidas son más prominentes en los pacientes con alucinaciones auditivas y que presentan dificultades en sus relaciones interpersonales y familiares.

Varios autores, entre ellos REING, han observado que las ideas de autoeliminación están relacionadas con la disminución de la calidad de vida, disminución que se asocia con una mayor frecuencia de cuadros depresivos. La disminución de la calidad de vida no es solamente el resultado del proceso esquizofrénico, sino que también está originada por la presencia de insatisfacciones vitales severas y los síntomas extrapiramidales desencadenados por la medicación antipsicótica.

La depresión se presenta en cualquiera de las etapas del curso clínico de la esquizofrenia. El trabajo de MELTZER y colaboradores, realizado en

46 pacientes mostró que el 67% de los pacientes presentaron depresión en el curso de su enfermedad; de ellos, 16% presentaron los síntomas depresivos previos a la aparición de los síntomas psicóticos, en un 12% los síntomas depresivos aparecieron en la fase de pródromos y 18% durante la primera crisis psicótica. Los análisis estadísticos mostraron que la depresión pospsicótica se encontró en el 48% de los pacientes de la muestra y se calculó el riesgo de intento de suicidio en un 35%.

ASPECTOS ETIOLÓGICOS

Se han postulado varias hipótesis para explicar la comorbilidad depresión y esquizofrenia. Algunos autores sugieren que las dos entidades comparten una alteración crono-neuroendocrina, es decir, que existen alteraciones funcionales en varios ejes, entre ellos el eje hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal, que se traduce en un aumento del cortisol. Aunque los estudios no son consistentes y no se encuentra hipercortisolemia en todos los pacientes en la prueba de supresión de la dexametasona, se ha observado que los pacientes esquizofrénicos con excitación psicomotriz presentan mayores niveles de cortisol que al actuar en forma crónica sobre los receptores de glucocorticoides hipocámpicos originaría un proceso neurodegenerativo a ese nivel. En algunos pacientes con esquizofrenia residual se ha observado aumento en las concentraciones de la hormona de crecimiento y de la prolactina cuya producción está mediada por la dopamina y la serotonina, neurotransmisores que están implicados en la génesis de la esquizofrenia. Los estrógenos son neuroprotectores y estimulan la producción de factores neurotróficos cualidades que podrían explicar, la iniciación tardía de la enfermedad esquizofrénica en la mujer, el mejor estado funcional premórbido y una mejor respuesta al tratamiento con antipsicóticos.

Otros autores, entre ellos Harris, postulan que el paciente esquizofrénico es más susceptible al estrés, susceptibilidad que sería la responsable de las alteraciones a nivel neuroendocrino y de las alteraciones en el área CA1 del hipocampo que alteraría el funcionamiento de las conexiones con la corteza frontal, de tal manera, que estaríamos frente a un proceso neurodegenerativo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La alta prevalencia de la depresión en los pacientes con esquizofrenia hace imperiosa la identificación precoz de los síntomas depresivos y la necesidad de distinguir entre un cuadro depresivo específico o un síntoma depresivo, como el pesimismo, la disminución de la concentración o la pérdida de placer, síntomas que se observan en el paciente esquizofrénico y que no siempre corresponden a un síndrome depresivo asociado a la esquizofrenia. Es importante descartar también la presencia de entidades como hipotiroidismo, hipertiroidismo, anemia, neoplasias, trastornos metabólicos o enfermedades autoinmunes que pueden simular cuadros depresivos y descartar que los síntomas depresivos estén producidos por medicaciones antihipertensivas, como los betabloqueadores.

Desde el punto de vista semiológico es imperioso distinguir los síntomas depresivos de la constelación de síntomas negativos. En el paciente con depresión la tristeza es el eje fundamental del cuadro clínico, en tanto que en el paciente esquizofrénico sin depresión destaca el embotamiento afectivo.

Los neurolépticos, como el haloperidol y las fenotiacinas, producen síntomas similares a la depresión, al intensificar el déficit dopaminérgico a nivel de la corteza prefrontal y producir síntomas extrapiramidales, que como se comentó anteriormente, limitan la actividad diaria y las relaciones interpersonales, disminuyen la autoestima y menguan la calidad de vida del paciente.

El consumo de sustancias adictivas es frecuente en los pacientes con esquizofrenia. Cuando el paciente es hospitalizado para el tratamiento de la crisis psicótica se presentan cuadros de disforia producidos por la suspensión brusca del abuso de las sustancias psicoactivas, como nicotina, alcohol o cocaína, que pueden ser mal diagnosticados como un cuadro depresivo.

Los síntomas extrapiramidales pueden enmascarar o simular cuadros depresivos. La acinesia que se caracteriza por laxitud, pérdida de la motivación y enlentecimiento psicomotor, puede presentarse en algunos pacientes sin rigidez muscular ni signo de rueda dentada conformando un cuadro clínico que puede ser confundido con un síndrome depresivo.

En otras ocasiones la acatisia o inquietud motora puede simular una depresión de tipo agitada.

EL FENÓMENO DEL SUICIDIO

La depresión es frecuente en los pacientes esquizofrénicos y su mayor complicación es el aumento del riesgo de suicidio, especialmente cuando la depresión se asocia con niveles altos de desesperanza y con aislamiento social.

EVANS menciona que los pacientes con esquizofrenia que presentan altos niveles de fragmentación social, deprivación económica y ruptura familiar poseen mayor riesgo de cometer suicidio.

Desde el punto de vista neurobiológico, el suicidio está relacionado con un déficit en la biodisponibilidad de la serotonina, que ocasionaría aumento de la impulsividad y conductas agresivas más frecuentes. A partir de los estudios de ASBERG se ha observado disminución de los receptores presinápticos a nivel de la corteza frontal con un aumento de la densidad de los receptores postsinápticos 5HT2 y disminución del 5HIAA, el metabolito de la serotonina, en el líquido cefalorraquídeo. Otros investigadores han encontrado alteraciones en el metabolismo de la dopamina, que nos ayudan a entender la mayor frecuencia de intentos de suicidio y suicidio consumado que se observa en pacientes con enfermedad de Huntington o de Parkinson.

TRATAMIENTO

El primer objetivo de la intervención terapéutica es realizar un diagnóstico clínico adecuado tanto del cuadro esquizofrénico, como de los síntomas depresivos y valorar el riesgo de suicidio.

Desde el punto de vista terapéutico el uso de los antipsicóticos atípicos o de segunda generación ha mostrado disminuir los síntomas depresivos, y en el caso de la clozapina, inhibir las conductas agresivas y, por lo tanto, disminuir la frecuencia de las ideas y actos suicidas.

Los estudios de MELTZER con 421 pacientes a los cuales se les prescribió clozapina mostraron una reducción del 80% en la ideación suicida. El autor sugiere que la disminución del componente suicida es el resultado de la modulación de la clozapina a nivel de serotonina, dopamina,

noradrenalina y acetilcolina. En un estudio posterior, multicéntrico y prospectivo, MELTZER y colaboradores compararon la acción de la clozapina y la olanzapina en una muestra de 980 pacientes que fueron seguidos durante dos años, pudiendo observar mayor reducción de la agresividad y de la ideación suicida, menor número de hospitalizaciones y menor uso de medicaciones antidepresivas en el grupo de pacientes medicados con clozapina.

MELTZER afirma que la clozapina es efectiva porque posee una acción antidepresiva al actuar sobre diferentes neurotransmisores, mejorar la función cognoscitiva, disminuir los síntomas negativos, aumentar el cumplimiento, mejorar los sentimientos de desesperanza y desencadenar escasos síntomas extrapiramidales.

Estos estudios fueron tenidos en cuenta por la FDA para aprobar el uso de la clozapina en la prevención y el manejo del suicidio en pacientes esquizofrénicos.

Si la intensidad de los síntomas depresivos requiere la formulación de medicación antidepresiva, los inhibidores de la recaptación de serotonina son los fármacos de elección. Al prescribirlos es necesario disminuir la dosis de los antipsicóticos de primera generación o neurolépticos.

El tratamiento psicosocial, fundamental en el abordaje terapéutico del paciente con esquizofrenia, debe incluir estrategias de psicoterapia de tipo individual, grupal y familiar para mejorar los patrones de adherencia terapéutica, identificar precozmente los síntomas depresivos y las vivencias de desesperanza, generar o mejorar redes sociales de apoyo, desarrollar estrategias de afrontamiento.

A nivel asistencial es preciso diseñar servicios interdisciplinarios para la atención en crisis y servicios de consulta ambulatoria que permitan hacer un seguimiento continuo de los pacientes y sus síntomas psicóticos y depresivos, para actuar en forma precoz y disminuir los cifras de intentos de suicidio y suicidios consumados.

Por último, se debe brindar apoyo emocional a la familia para estimular su participación en el tratamiento y disminuir los niveles de expresión emocional, que como lo han observado varios investigadores, están relacionados con mayor presencia de sintomatología psicótica y de síntomas afectivos asociados.

LECTURAS SELECCIONADAS

ALPHS L, ANAND R, ISLAM MZ, MELTZER HY, KANE JM, KRISHNAN R, *et al*.
The international suicide prevention trial (interSePT): rationale and design of a trial comparing the relative ability of clozapine and olanzapine to reduce suicidal behavior in schizophrenia and schizoaffective patients. *Schizophr Bull* 2004; 30(3): 577-86.

BOURGEOIS M, SWNDSEN J, YOUNG F, AMADOR X, PINI S, CASSANO GB, *et al*.
Awareness of disorder and suicide risk in the treatment of schizophrenia: results of the international suicide prevention trial. *Am J Psychiatry* 2004; 161(8): 1494-6.

EVANS JD, BOND GR, MEYER PS, KIM HW, LYSAKER PH, GIBSON PJ, TUNIS S.
Cognitive and clinical predictors of success in vocational rehabilitation in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004; 70(2-3): 331-42.

HARRIS JM, WHALLEY H, YATES S, MILLER P, JOHNSTONE EC, LAWRIE SM.
Abnormal cortical folding in high-risk individuals: a predictor of the development of schizophrenia? *Biol Psychiatry* 2004; 56(3): 182-9.

MELTZER HY, BALDESSARINI RJ.
Reducing the risk for suicide in schizophrenia and affective disorders. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(9): 1122-9.

MELTZER HY, ALPHS L, GREEN AI, ALTAMURA AC, ANAND R, BERTOLDI A, *et al*.
Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(1): 82-91.

MELTZER H.
Clozapine and suicide. *Am J Psychiatry* 2002; 159(2): 323-4.

MÜLLER HJ.
Antidepressive effects of traditional and second generation antipsychotics: a review of the clinical data. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255(2): 83-93.

TÉLLEZ-VARGAS J, NAVARRO F.
Esquizofrenia y mujer. En: *Aspectos neurocognoscitivos de la esquizofrenia.* Téllez-Vargas J, López-Mato A (eds.), 2ª edición. Nuevo Milenio Editores, Bogotá, 2001.

Nancy C. Colimón Ardila
Jorge Téllez-Vargas

¿Cuándo prescribir los antidepresivos en el embarazo?

- Depresión y embarazo
- Adherencia al tratamiento
- Teratogénesis
- Estrategias terapéuticas
- Corolario

LA DEPRESIÓN es reconocida como una de las enfermedades mentales con mayor prevalencia y las mujeres la padecen con el doble de frecuencia que los hombres.

De otro lado, la aparición de los episodios depresivos ya sean mono o bipolares, es más frecuente en la segunda y tercera décadas de la vida, décadas en que se presenta el mayor número de embarazos, razón por la cual el riesgo de desarrollar depresión durante el embarazo es muy alto, con una prevalencia que se calcula en un 8-10% de trastornos depresivos durante la gestación. JESSE y colaboradores aplicaron una prueba de tamizaje a 128 mujeres embarazadas y encontraron que 27% presentaban síntomas depresivos, pero otros autores consideran que estos síntomas pueden afectar hasta un 70% de las mujeres embarazadas.

En los últimos años los pediatras han llamado la atención sobre la presencia de trastornos del comportamiento en niños cuyas madres padecieron episodios depresivos durante el embarazo y han hecho un llamado para que se diagnostique y se trate adecuadamente a las gestantes deprimidas.

En el presente capítulo revisaremos los aspectos clínicos y terapéuticos de la depresión en el embarazo y sus implicaciones en el comportamiento del recién nacido.

DEPRESIÓN Y EMBARAZO

Las crisis depresivas se presentan como un episodio que hace eclosión por primera vez durante el embarazo o como un nuevo episodio de recurrencia o recaída clínica.

El riesgo de reactivación de la depresión en mujeres que han padecido depresión y se encuentran eutímicas al momento de iniciar el embarazo es muy alto. El riesgo de recaída se calcula en 75%, de los cuales un 57% de los casos se presentan en el primer trimestre.

En el estudio de COHEN y colaboradores se observó que el 42% de las pacientes que habían suspendido el tratamiento antidepresivo antes de iniciar el embarazo, presenta reactivación de los síntomas depresivos, razón por la cual fue preciso reiniciar la medicación antidepresiva durante el embarazo, la mitad de ellas durante el primer trimestre. Los autores identificaron como factores de riesgo para la reactivación del cuadro de-

presivo: la duración de los episodios previos, el grado de alteración funcional y los antecedentes de intentos de suicidio.

Como lo observó COHEN, en un buen número de pacientes es necesario reiniciar la medicación antidepresiva debido a la aparición del síndrome de descontinuación que es más frecuente cuando se prescriben antidepresivos noradrenérgicos o fármacos de vida media corta.

Las madres gestantes con depresión o ansiedad, comparadas con el grupo control, consultan con mayor frecuencia a su ginecólogo por síntomas como náuseas o vómitos y temores sobre el desarrollo del bebé y la presencia de contracciones uterinas. En este grupo, ANDERSSON y colaboradores observaron que con mayor frecuencia se realizan cesáreas programadas y se administra analgesia epidural.

El diagnóstico de depresión en el embarazo puede estar enmascarado por las reacciones de adaptación de la mujer al nuevo estado. Algunos síntomas que son criterio para el diagnóstico de episodio depresivo, de acuerdo con el DSM-IV, como los cambios en el peso, trastornos en el sueño, fatiga y dificultades de concentración, son síntomas que se observan con frecuencia en un embarazo normal y pueden no ser valorados adecuadamente por el clínico.

Algunos autores postulan que el embarazo y el puerperio por sí mismos aumentan el riesgo de presentación de trastornos depresivos debido a las variaciones hormonales y la susceptibilidad emocional de algunas mujeres frente a cambios ambientales , dificultades con la pareja o estresores psicosociales como pobre soporte familiar, eventos vitales negativos y dificultades económicas. Algunos estudios han mostrado que variables demográficas como bajo nivel de escolaridad, bajo nivel socioeconómico, la crianza de otros hijos pequeños y la dedicación exclusiva al hogar son factores de riesgo para la aparición de la enfermedad depresiva durante la gestación.

Se ha observado mayor frecuencia de desenlaces desfavorables del embarazo y complicaciones en los recién nacidos producto de madres deprimidas, tales como mayor necesidad de analgesia epidural, abortos espontáneos en mujeres con pérdidas previas, bajo peso al nacer y mayor número de hospitalizaciones en unidades de cuidado neonatal. El bajo peso al nacer está relacionado con la disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-

adrenal (HPA) como resultado de la alteración en el metabolismo de la glucosa y el aumento de las concentraciones de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) que incrementan la contractilidad del miometrio y aumentan el riesgo de parto pretérmino.

Además, la depresión ocasiona inapetencia, baja ingesta de alimentos, inasistencia a controles prenatales, aumento del consumo de alcohol y cigarrillo, comportamientos que complican aún más, las alteraciones del eje HPA.

Se calcula que la mitad de las mujeres que presentan síntomas depresivos durante el embarazo permanecen deprimidas después del parto con un franco aumento del riesgo de suicidio, que puede alcanzar un 20%. Además, las mujeres deprimidas en el puerperio presentan dificultad para desarrollar el vínculo madre-hijo en forma adecuada, con las implicaciones psicosociales que esto significa en el desarrollo y maduración del neonato.

Frente a estos hechos resulta lógico pensar que los síntomas depresivos del embarazo deben ser tratados en forma adecuada e inclusive, que es necesaria la prescripción de antidepresivos, para disminuir el sufrimiento de la madre, impedir las alteraciones funcionales del eje HPA del neonato y prevenir las alteraciones del comportamiento y en el afrontamiento del estrés exhibidas en la infancia.

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

Los estudios de seguimiento a pacientes con depresión han puesto de manifiesto la escasa adherencia al tratamiento y la frecuencia con que se suspenden los tratamientos por el temor a depender de las medicaciones. Durante la gestación la adherencia al tratamiento está influenciada por los temores que la gestante, la familia y el equipo médico albergan sobre el potencial teratogénico de los antidepresivos.

Einarson y colaboradores en un estudio de adherencia a tratamientos farmacológicos durante el embarazo en el que compararon un grupo de pacientes en tratamiento regular con antidepresivos, con dos grupos control en tratamiento con medicamentos no psiquiátricos, uno de ellos con tratamiento prolongado, encontraron el mayor número de deserciones en el grupo de las madres a quienes se les prescribió antidepresivos (15%) y comparados con el 3.8% en el grupo control con tratamiento prolongado

y 1.2% en el tercer grupo. Las madres encuestadas por el autor confesaron haber descontinuado el tratamiento por el temor a la teratogénesis que pudiera ocasionar el fármaco.

Con frecuencia la intensidad del cuadro depresivo y el trastorno cognoscitivo que produce en la futura madre le impiden asumir a cabalidad el tratamiento prescrito, olvidando dosis, tomando dosis inadecuadas o no asistiendo a los controles programados, pero en otros casos, ante el compromiso cognoscitivo son los familiares quienes deciden descontinuar el tratamiento y ensayar otras alternativas terapéuticas e, incluso, en algunos casos, no proveer ninguna estrategia terapéutica.

En cualquier caso el apoyo de la familia es indispensable y definitivo para el tratamiento adecuado. Además, es necesario por las consideraciones éticas y legales, para afianzar la participación de la paciente y de su red de apoyo primaria, que los familiares más cercanos sean informados sobre los riesgos que implica para la madre y el niño el no tratar adecuadamente el cuadro depresivo, para que de esta manera el esposo o los padres participen con la firma de un consentimiento informado para la prescripción de medicaciones antidepresivas o ansiolíticas durante el embarazo o la lactancia.

TERATOGÉNESIS

La administración de un medicamento que cruza la barrera placentaria tiene un riesgo variable de producir malformaciones congénitas (teratogenecidad), toxicidad neonatal o cambios comportamentales en el recién nacido (teratogenecidad comportamental).

Los antidepresivos por su bajo peso molecular cruzan la barrera placentaria y han sido detectados en sangre venosa del cordón umbilical al momento del nacimiento. La mayoría de los autores coinciden en observar que los hijos de madres deprimidas tratadas con antidepresivos durante el embarazo no presentan diferencias comportamentales significativas comparados con los hijos de madres no deprimidas o que no recibieron medicaciones antidepresivas.

Bennet y colaboradores al revisar las bases de datos desde 1966 hasta febrero de 2003 encontraron 714 artículos relacionados con depresión en el embarazo de los cuales solamente 21 cumplían con los criterios

epidemiológicos y su publicación era posterior al año 2000. Entre los errores de diseño que detectaron los investigadores se incluye: medida inapropiada de desenlace, diagnóstico inexacto, fallas en la selección de la población, dudas acerca de la adherencia al tratamiento y confusión por los efectos del abuso de sustancias y cigarrillo y el uso de otras medicaciones no psiquiátricas durante la gestación.

Teratogénesis

Se considera que un fármaco es teratogénico cuando aumenta el riesgo de producir malformaciones por encima del riesgo esperado para la población general, que en Estados Unidos se estima entre 2-4 y 7-10% para malformaciones menores.

La FDA clasifica los fármacos según su riesgo de teratogénesis en las siguientes categorías:

- A: Los estudios controlados no mostraron riesgos para el ser humano.
- B: No hay evidencia de riesgo en humanos.
- C: No se pueden descartar los riesgos.
- D: Existe evidencia de riesgos.
- E: Su empleo está contraindicado durante el embarazo.

Por razones éticas y metodológicas no es posible diseñar estudios para comprobar en forma fehaciente la teratogenecidad de las medicaciones psicotrópicas, razón por la cual ninguna medicación utilizada en el tratamiento de los trastornos afectivos o psicóticos está incluida en la categoría "A". Aunque el consenso del cuerpo médico sugiere evitar la prescripción de psicofármacos durante el embarazo, la alta frecuencia de recaídas clínicas de los cuadros depresivos durante el embarazo ha hecho indispensable e inaplazable la prescripción de antidepresivos, una vez sopesado el riesgo-beneficio para la díada madre-feto.

Los estudios de seguimiento de caso, que en algunos casos supera la cifra de dos mil embarazos, han puesto de presente que los antidepresivos, con algunas excepciones, pertenecen a la categoría "B", lo cual quiere

decir que no hay evidencia clínica que su prescripción produzca malformaciones comparados con el riesgo observado en la población general.

En la categoría "C" se incluyen la maprotilina por riesgo que posee de producir hipertensión arterial y convulsiones en la madre y la clomipramina porque puede desencadenar taquiarritmias y retención urinaria.

Los datos actuales no son concluyentes sobre el potencial teratogénico de la fluvoxamina.

Los antidepresivos duales y el bupropión se encuentran clasificados en categoría de riesgo "B" pero la experiencia clínica no es suficiente para recomendar su uso durante el embarazo.

Los diferentes estudios coinciden al observar que ni la fluoxetina, ni otros ISRS, presentan un riesgo mayor de teratogenecidad, aunque se ha observado una mayor frecuencia de abortos, partos prematuros y bajo peso al nacer, cuando se emplearon dosis superiores a las terapéuticas en animales de experimentación.

La administración de sobredosis de sertralina, paroxetina o citalopran, produce malformaciones cardiovasculares y óseas, y bajo peso en animales de experimentación.

Toxicidad neonatal

La toxicidad neonatal o síndrome perinatal incluye los síntomas producidos por el fármaco en el recién nacido, cuando el fármaco se ha utilizado durante el embarazo o durante el período del parto. Los síntomas con frecuencia son de corta duración, ya se trate del síndrome de abstinencia o del síndrome serotoninérgico.

Sin duda, la fluoxetina es el antidepresivo más prescrito para el tratamiento de los episodios depresivos en el embarazo y lógicamente es el más estudiado en lo que se refiere a teratogenecidad y cambios comportamentales en el posparto.

La sertralina, la paroxetina y el citalopram pueden producir tremor, inquietud e hiperreflexia en el recién nacido y la paroxetina puede desencadenar un síndrome de discontinuación en el neonato. Algunos estudios muestran que cuando se prescriben estos antidepresivos después de la semana 25 de gestación se aumenta el riesgo de parto prematuro hasta en 14%.

En el estudio de KARI y colaboradores (2003) en mujeres gestantes a quienes se les prescribió citalopram o fluoxetina se observó la presencia de al menos un sintoma del síndrome serotoninérgico durante los primeros cuatro días de vida extrauterina, en el 80% de los casos; la intensidad del cuadro clínico estuvo relacionada positivamente con los niveles más bajos de 5HAA en la sangre venosa del cordón. Los autores no encontraron diferencias para los metabolitos de noradrenalina y dopamina pero sí niveles más bajos de prolactina en el grupo de neonatos que presentaron distress respiratorio.

En general, los recién nacidos que han sido expuestos *in utero* a ISRS presentan más sueño REM y tremor lo que sugiere una mayor actividad serotoninérgica cerebral, síntomas que desaparecen en las primeras semanas de vida extrauterina.

Teratogenecidad comportamental

Las secuelas comportamentales posnatales o teratogenicidad comportamental comprende las alteraciones del comportamiento a corto o largo plazo relacionadas con la exposición a medicamentos *in utero*.

El estudio de NULMAN y colaboradores es un seguimiento durante 86 meses a 80 niños cuyas madres recibieron fluoxetina durante el embarazo. Los investigadores no encontraron diferencias en los valores del coeficiente intelectual, desarrollo del lenguaje o alteraciones en el comportamiento entre los niños estudiados y el grupo control. El autor ha realizado seguimientos hasta los 7 años con similares resultados.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

El abordaje terapéutico de los cuadros depresivos que hacen eclosión por primera vez o se reactivan durante el embarazo requiere de las siguientes estrategias terapéuticas:

- Realizar un diagnóstico preciso de los síntomas depresivos y valorar el riesgo de suicidio y la intensidad de los síntomas psicóticos.

- Evaluar la respuesta previa a las estrategias farmacológicas y no farmacológicas de los episodios depresivos previos e identificar los factores psicosociales relacionados con el episodio actual.

- Indagar por los antecedentes de malformaciones o trastornos mentales en las familias de la paciente y su cónyuge.
- Indagar por la presencia de entidades como diabetes, hipertensión arterial, enfermedades autoinmunes y cualquier otro factor que incremente el riesgo del embarazo actual.
- Indagar por abuso de alcohol y cigarrillo, que son frecuentes en los pacientes con depresión, pero que por sí solos ocasionan alteraciones en el neonato, como bajo peso al nacer.
- Evaluar el grado de funcionamiento y madurez de la relación de la paciente con su esposo y su núcleo familiar y la forma como la familia entiende el episodio depresivo y su relación con el embarazo.
- Evaluar con el ginecólogo y el obstetra la evolución del embarazo y los resultados de los exámenes paraclínicos: ecografías, amniocentesis, etc.
- Si los síntomas depresivos son leves es preciso emplear estrategias no farmacológicas, como psicoterapia, técnicas de relajación, técnicas de afrontamiento del estrés, luminoterapia, etc.
- El clínico debe asesorar y plantear opciones reales a las mujeres que toman antidepresivos en forma regular y desean concebir, o cuando se presenta un embarazo no planeado durante el tratamiento farmacológico, o en mujeres eutímicas sin tratamiento farmacológico pero que poseen un alto riesgo de reactivación del cuadro depresivo durante un embarazo.
- La prescripción de antidepresivos está indicada en los casos severos, o cuando existe alto riesgo de recaída o suicidio, o comorbilidad con abuso de alcohol o sustancias psicotrópicas ilegales, o falta de interés de la madre en los cuidados prenatales o cuando la depresión origina un bajo aporte nutricional.
- Si es necesaria la prescripción de antidepresivos se debe informar a la paciente y a su cónyuge o sus familiares más cercanos sobre los riesgos

que implica la prescripción del antidepresivo y los riesgos que corren la madre y su hijo si no se trata en forma adecuada el episodio depresivo.

- El consentimiento informado debe ser suscrito por la futura madre y su cónyuge o familiar más cercano.
- Es preciso conformar un equipo médico con el obstetra y el neonatólogo para planear las estrategias terapéuticas que deben llevarse a cabo durante el embarazo, el parto y el puerperio.
- Los estudios clínicos han mostrado que los ISRS son seguros durante el embarazo y producen escasos síntomas de interrupción o de toxicidad neonatal. Los antidepresivos tricíclicos poseen una eficacia clínica similar a los ISRS pero presentan efectos adversos como hipotensión ortostática y aumento de la frecuencia cardiaca que pueden resultar deletéreos para la salud de la madre o del recién nacido.
- Se debe prescribir el antidepresivo que se considere más seguro, en monoterapia, a las dosis mínimas efectivas.
- Para evitar el síndrome de discontinuación en el neonato es recomendable disminuir progresivamente las dosis del antidepresivo en los días cercanos al parto. La dosis se reajusta una vez se produce el parto para disminuir los riesgos de suicidio, que se incrementan durante el puerperio.
- Se deberá evaluar el riesgo-beneficio de la lactancia, porque los antidepresivos se excretan por la leche materna.
- La TECAR se reserva para casos severos con psicosis.

COROLARIO

La historia natural y alta prevalencia de depresión en el embarazo plantean varios dilemas al clínico, quien debe sopesar los riesgos de no tratar una depresión que amenaza la integridad de la díada madre-hijo y los riesgos de teratogenecidad o toxicidad neonatal que pueden ocasionar los antidepresivos.

La evidencia clínica actual no permite concluir que los antidepresivos utilizados en el embarazo sean totalmente seguros pero sí avala su pres-

cripción, sin mayores consecuencias, en los dos últimos trimestres del embarazo.

Por tratarse de una situación compleja, desde el punto de vista clínico y familiar, el abordaje terapéutico de la depresión en el embarazo debe hacerse con un equipo multidisciplinario que incluye al psiquiatra, al obstetra y al neonatólogo, cuya función es evaluar en forma adecuada la evolución del embarazo, la salud de la madre y del recién nacido y brindar el apoyo y la asesoría necesarias a la paciente, a su cónyuge y a su familia.

LECTURAS SELECCIONADAS

ALTSHULER LL, COHEN LS, MOLINE ML.
Treatment of depression in women: a summary of the expert consensus guidelines. *J Psychiatric Practice* 2001; 7: 185-208.

ANDERSSON L, SUNDSTROM-POROMAA I, WULFF M, ASTROM M, BIXO M.
Implications of antenatal depression and anxiety for obstetric outcome. *Obstet Gynecol* 2004; 104(3): 467-76.

AUTUMN LH, AQUILA JB.
The fetus and maternal depression: implications for antenatal treatment guidelines. *Clin Obst and Gynecol* 2004; 47(3): 535-46.

BENNETT HA, EINARSON A.
Prevalence of depression during pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 698-709.

CHUNG TKH, LAU TS.
Ante partum depressive symptomatology is associated with adverse obstetric and neonatal outcomes. *Psychosomatic Medicine* 2001; 63: 830-4.

COHEN LS, ALTSHULER LL, *et al.*
Reintroduction of antidepressant therapy across pregnancy in women who previously discontinued treatment. *Psycother Psychosom* 2004; 73(4): 255-8.

COMMITEE ON DRUGS, WARD R, CHAIRPERSON.
Use of psychoactive medication during pregnancy and posible effects on the fetus and newborn. *Pediatrics* 2000; 105: 880-887.

COVERDALE JH, CHERVENAK FA.
Ethically justified clinically comprehensive guidelines for the management of the depressed pregnant patient. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 169-73.

EINARSON A, BONARI L, KOREN G.
Pregnancy and antidepressant counseling. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2137.

GOTLIB IH, WHIFFEN VE, MOUNT JH.
Prevalence rates and demographic characteristics associated with depression in pregnancy and the postpartum. *J Consulting and Clinical Psychology* 1989; 57(2): 269-74.

GUPTA S; MASAND P, RANGWANI S.
Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and lactation. *Obst Gynecol Survey* 1998; 53(12): 733-6.

HALLBERG P, SJÖBLOM V.
The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and breast-feeding: A review and clinical aspectos. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 59-73.

HOWARD LM, HOFFBRAND S, HENSHAW C, BOATH L, BRADLEY E.
Antidepressant prevention of postnatal depression. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD004363.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD004363.pub2.

JABLENSKY AV, MORGAN MV.
Pregnancy, delivery and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 79-91.

JESSE E, GRAHAM M.
Are you often sad and depressed?: brief measures to identify women at risk for depression in pregnancy. *American Journal of Maternal Child Nursing* 2005; 30(1): 40-45.

KALLEN B.
Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158(4): 307-8.

KARI L, HEIKKINENEN T.
Effects of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy on serotonergic symptoms in newborns and cord blood monmoamine and prolactine concentrations. *Arch Gen Psych* 2003; 60: 720-76.

KULIN N A, PASTUSZAK A, SAGE SR.
Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. *J Am Med Assoc* 1998; 279: 609-10.

LARSSON C, SYDSJÖ G, JOSEFSSON A.
Health, sociodemographic data and pregnancy outcome in women with antepartum depressive symptoms. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 459-66.

MEGAN D, WALKER EA.
Depressive disorders during pregnancy and postpartum. 1997; 76 (Suppl 167) 49.

NULMAN I, ROVET J, STEWART D, WOLPIN J, GARDNER HA, THEIS J, *et al.*
Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *New Engl J Med* 1997; 336: 258-62.

PHILIP RK, LOFTUS BG.
Neonatal adverse effects and treatment of depression in pregnancy. *Acta Obst Gynecol Scan* 1997; Supplement. 76:67:49.

RITTER C, HOBFOLL SE, LAVIN J, CAMERON R.
Stress, psychosocial resources and depressive symptomatology during pregnancy in low-Income, Inner-City women. *Health Psychology* 2000; 19(6): 576-8.

SEGUIN L, POTVIN L.
Chronic stressors, social support and depression during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 853-9.

WISNER K, ZARIN D, *et al*.
Risk-benefit decision making for treatment of depression during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2000; 157(12): 1933-40.

ZESKIND PS, STEPHENS LE.
Maternal selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics* 2004; 113: 368-75.

Jorge Téllez-Vargas

Dopamina, estrés y embarazo

- Programadores perinatales
- Estrés prenatal y dopamina
- Estrés prenatal en humanos
- Estrés prenatal y esquizofrenia

EN LOS ÚLTIMOS AÑOS los pediatras han emprendido la tarea de estudiar los cambios en el comportamiento de los niños cuyas madres sufrieron episodios depresivos o debieron afrontar situaciones de intenso estrés durante el embarazo e indagar sobre la posible relación que existe entre el estrés prenatal, los neurotransmisores, los glucocorticoides y los llamados *programadores perinatales*.

Los estudios sobre estrés y depresión, problemas del posparto y estrés prenatal no son nuevos. En 1954, ROSANOV al estudiar un grupo de pacientes esquizofrénicos gemelos discordantes para esquizofrenia encontró que en los enfermos que habían tenido partos distócicos los síntomas esquizofrénicos eran más intensos y precoces, y sobre estos hallazgos planteó la hipótesis de la existencia de "una degeneración prematura del cerebro" en la etiología de la enfermedad esquizofrénica.

STOTT DN (1973) y SCHELL (1981) observaron, años más tarde, que el estrés prenatal y la desnutrición materna están relacionados con bajo peso al nacer, aumento de la morbilidad infantil, retardo psicomotor, aumento de la ansiedad y trastornos del sueño en los recién nacidos. Aunque los autores no encontraron una correlación significativa, sus observaciones pusieron de manifiesto la relación entre el estrés prenatal y alteraciones en los hijos, como bajo peso al nacer, cambios de comportamiento y una mayor frecuencia de trastornos afectivos y psicóticos en la edad adulta.

En el presente capítulo revisaremos algunos estudios realizados con animales de investigación y en humanos que han puesto de nuevo sobre la mesa la relación entre el estrés prenatal y las alteraciones en la maduración y el comportamiento infantil.

PROGRAMADORES PERINATALES

Los estudios de SECK y colaboradores (1998) demostraron que el aumento en los glucorticoides maternos durante el embarazo se relaciona con una mayor frecuencia de bajo peso al nacer y un aumento en la probabilidad de padecer las llamadas "*enfermedades relacionadas con el estrés*": hipertensión arterial, diabetes tipo II, enfermedad isquémica cardiaca y trastornos afectivos. Los resultados sugieren una mayor vulnerabilidad o susceptibilidad del eje endocrino del recién nacido, que más tarde al afrontar las situaciones de estrés, se traduce en entidades clínicas,

como la hipertensión arterial y la diabetes, que de por sí limitan la calidad de vida, pero que desafortunadamente están relacionadas con la demencia y con la enfermedad depresiva, entidades crónicas e invalidantes.

Durante el proceso de maduración y desarrollo prenatales algunos neurotransmisores y las hormonas actúan sobre las células indiferenciadas estimulando, modificando o retardando su proceso de diferenciación, razón por la cual, se les ha denominado *programadores perinatales*. Los programadores perinatales son factores no genéticos capaces de estimular o modificar el programa genético, es decir, de permitir o modificar la expresión de la carga genética.

A nadie se le ocurriría, hoy en día, asumir el estudio del ser humano, sin tener en cuenta el modelo bio-psico-social y la influencia de la cultura y el medio en su proceso de adaptación, pero hacemos caso omiso, con frecuencia, del primer ambiente en el cual el ser humano se desarrolla, nos olvidamos del ambiente en el vientre de la madre, en el cual el ser humano recibe la influencia de la cultura, de los genes y el metabolismo materno, factores que "programan" la respuesta de adaptación del feto, organizan sus sistemas fisiológicos y lo preparan y maduran para que sea capaz de responder a las condiciones extrauterinas.

El aumento de los niveles de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y de los glucocorticoides en la madre modifican la programación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) del feto y modifican la plasticidad cerebral, alteraciones que se manifiestan, no solamente en el bajo peso al nacer, sino en una hiperactividad del eje HPA del recién nacido que dificulta su adaptación al nuevo ambiente y lo hace más susceptible a padecer trastornos afectivos y somáticos.

ESTRÉS PRENATAL Y DOPAMINA

Los estudios con animales de experimentación han mostrado que el estrés prenatal produce alteraciones en el comportamiento de las crías, independientemente del tipo de estrés empleado.

Fride y colaboradores (1985) observó que las crías son más vulnerables al estrés, que tenían un menor rendimiento en las pruebas de laberinto y en la edad adulta, cuando son madres son incapaces de reconocer a sus cachorros. En los estudios *post mortem* observó disminución de los re-

ceptores de dopamina en el hipocampo de las crías de las ratas sometidas a estrés prenatal.

En un estudio posterior, el autor midió las concentraciones de dopamina y serotonina en corteza prefrontal, núcleo caudado y núcleo accumbens, en las crías de ratas sometidas a estrés prenatal, encontrando disminución de las concentraciones de dopamina, más intensas en los machos, en tanto que no observó modificaciones en las concentraciones de serotonina.

Estos hallazgos sugieren que el estrés prenatal origina alteraciones en la disponibilidad de dopamina y origina alteraciones comportamentales en las crías, que no solamente ponen en peligro su sobrevivencia como individuo, sino también la sobrevivencia de la especie.

Los estudios de Cabib (1993) con ratas sometidas a estrés prenatal y a quienes se separó de la madre, sugieren un compromiso de la dopamina. El autor encontró que independientemente de la fuente de estrés, se observa un aumento en las concentraciones cerebrales de dopamina y sus metabolitos y la aparición de cambios en el comportamiento: las crías son más temerosas, muestran disminución de la conducta exploratoria y tienen dificultades para manejar el ambiente.

Alonso y su grupo de investigación observaron "comportamientos depresivos" en la camada como producto del estrés prenatal, variaciones en las concentraciones de los elementos del eje de la dopamina especialmente en el núcleo accumbens derecho, observaciones que ponen de manifiesto la existencia de "asimetría" en el metabolismo de la dopamina, asimetría que ya había sido observada por Cabib.

Las investigaciones de Zimmerberg (1998) demostraron que en el estrés prenatal se produce hiperactividad del eje HPA y un aumento en la producción de alopregnolona, un neuroesteroide que actúa sobre el receptor GABA- A, secreción que mostró una relación inversa con las concentraciones de dopamina cerebral.

Martha Weinstock es la investigadora más prominente en el campo del estrés prenatal. En la revisión de un metaanálisis la autora concluye que el estrés prenatal sensibiliza el cerebro fetal a las hormonas del estrés materno, sensibilización que se manifiesta en disminución de la conducta social, aumento de la ansiedad ante situaciones nuevas, aumento de la asimetría metabólica cerebral y disminución del metabolismo de la

dopamina. Estos cambios significan, que el individuo o el animal de investigación cuando está sometido a un estrés prenatal, sufre modificaciones o alteraciones de las respuestas de sensibilización, que más tarde, en el ambiente posnatal, ante situaciones de estrés, pueden precipitar la aparición de síntomas depresivos, que como se sabe, están relacionados con un compromiso del eje HPA, que se manifiesta en altas cifras de cortisol plasmático, aumento de la secreción de neuroesteroides, alteraciones del ritmo circadiano, alteraciones del sueño, anhedonia y desesperanza aprendida.

MEANEY y colaboradores encontraron en ratas sometidas a estrés prenatal disminución de la expresión de la proteína transportadora de la dopamina, aumento de las concentraciones de dopamina en las situaciones de estrés posnatal, incapacidad para inhibir la respuesta inhibitoria del movimiento y una mayor sensibilidad a las anfetaminas.

Los hallazgos de BERGER sugieren compromiso de los receptores de glutamato y una lesión a largo plazo de las vías dopaminérgicas. KINUNNEN postula que los cambios observados en los receptores NMDA presinápticos del cerebro fetal alteran la "expresión genética" de la respuesta normal ante el estrés y del dimorfismo cerebral e impide en el adulto una adecuada adaptación al ambiente. SULLIVAN sugiere que la lateralización del metabolismo de la dopamina en la corteza prefrontal regula el alertamiento fisiológico comportamental, razón por la cual, los cambios producidos por el estrés prenatal se manifiestan como "problemas de déficit de atención".

En resumen, el estrés prenatal altera la respuesta de las crías al estrés posnatal. WEINSTOCK concluye que el estrés prenatal en ratas ocasiona alteración de la respuesta basal al estrés del eje HPA, alteración de neurotransmisores (noradrenalina, serotonina, dopamina y acetilcolina), alteración en la diferenciación de las estructuras límbicas, del aprendizaje y de la conducta social, aumento de la ansiedad y alteración de la conducta psicomotora porque se inhibe la respuesta inhibitoria.

ESTRÉS PRENATAL EN HUMANOS

Los estudios de estrés prenatal en humanos son escasos y los trabajos publicados se refieren a observaciones retrospectivas sobre la existencia

de un factor estresante (una catástrofe natural o la guerra) y la patología observada en una cohorte determinada. De igual manera, las posibles fuentes de estrés son múltiples y variadas pero la respuesta biológica al estrés es idéntica, como lo demostró Mohamed en su estudio con 189 primíparas con bajo riesgo de complicaciones obstétricas. El autor observó que independientemente de la intensidad de las preocupaciones de las futuras madres por el trabajo de parto, la posibilidad de experimentar dolor y el bienestar del recién nacido, las concentraciones de CRH se elevaron en todas las parturientas, independientemente de que hubieran recibido analgesia o no, aunque las concentraciones fueron más elevadas en las madres que presentaron mayor estrés y experimentaron niveles de dolor que ameritaron la prescripción de analgésicos.

Van Reempst comparó las concentraciones de dopamina beta hidroxilasa (DBH), cromogranin A y metaencefalina E en 61 neonatos cuyas madres presentaron estrés prenatal durante la gestación (diabetes, hipertensión arterial, tabaquismo o retardo en el crecimiento intrauterino) con 88 neonatos cuyas madres no presentaron complicaciones durante el embarazo. El autor observó en el grupo de madres con estrés prenatal que las concentraciones de DBH correlacionaron positivamente con el crecimiento intrauterino y las concentraciones de metaencefalina E correlacionaron negativamente con el crecimiento intrauterino y la presencia de diabetes materna, que la DBH correlacionaba positivamente con el tabaquismo de la madre y el tabaquismo con bajo peso al nacer. El investigador sugiere la existencia de una excitación del eje HPA que se asocia con disminución de las concentraciones de endorfinas (metaencefalina E), que alteran la respuesta al estrés, y podrían explicar algunos casos de muerte súbita del lactante.

Petraglia estudió los factores de estrés laboral en 382 mujeres embarazadas que cursaban la semana 28 de gestación, a quienes se les aplicó una entrevista estructurada y un cuestionario sobre las condiciones laborales, se midió las concentraciones séricas de CRH y cortisol y las concentraciones de epinefrina, noradrenalina y dopamina en orina. El autor observó que las cifras de CRH y cortisol no correlacionan con la intensidad del estrés laboral, que la baja carga laboral correlaciona con cifras elevadas de noradrenalina y dopamina en horas de la tarde y que la

cortisolemia correlaciona en forma inversa con las cifras de noradrenalina y dopamina. Estos resultados sugieren que la respuesta del eje HPA frente al estrés laboral en madres gestantes está enmascarada por las concentraciones de CRH producidas por la placenta.

Las complicaciones obstétricas y perinatales ocasionan cuadros de déficit cognoscitivo de variable intensidad. En el metaanálisis realizado por CANNON en 11 estudios sobre la hipoxia perinatal se observó que el bajo peso al nacer y las malformaciones fetales se relacionan en forma positiva con deterioro cognoscitivo y que éstas son más frecuentes cuando existe estrés prenatal, en tanto que las complicaciones del parto (atonía uterina, hipoxia, cesáreas) originan alteraciones del eje HPA. SCHMITZ y colaboradores, observaron en el estudio de una cohorte en los países escandinavos que la preeclampsia es un factor de riesgo para la presentación de esquizofrenia. DALMAN sugiere que la hipoglicemia, la hipoxia y la hiperbilirrubinemia alteran el receptor NMDA. SORENSEN observó que el riesgo de presentar esquizofrenia es cuatro veces mayor en las madres que presentan hipertensión arterial, riesgo que se incrementa al prescribir diuréticos en el segundo o tercer trimestre de gestación.

En resumen, las investigaciones preliminares, sugieren que la hipoxia pre o perinatal altera la función dopaminérgica del neonato al comprometer las vías mesolímbicas y mesoestriales que están relacionadas con el estrés y lo hace más susceptible a padecer trastornos afectivos y esquizofrenia.

ESTRÉS PRENATAL Y ESQUIZOFRENIA

La entrevista a la madre, años después del parto, para evaluar la existencia de factores estresores durante el embarazo, plantea un problema metodológico, por la dificultad que tiene la madre para recordar los hechos con precisión y por la posible interferencia de los "falsos recuerdos".

BERSANIG al comparar los factores de estrés prenatal en una muestra de 64 hombres, diagnosticados con esquizofrenia de acuerdo con el DSM-IV con 81 hermanos que no habían presentado crisis psicóticas, encontró correlación positiva entre el estrés prenatal, las complicaciones obstétricas y el riesgo de presentar esquizofrenia.

El estudio de HUTTUNEN quien comparó en Finlandia a 167 niños que habían perdido a su padre antes de nacer con 168 niños que lo perdieron durante el primer año de vida, encontró en el primer grupo una incidencia mayor de presentación de esquizofrenia y un mayor número de hospitalizaciones y en ambos grupos se observó, comparados con la población general, una mayor prevalencia de alcoholismo, trastornos de personalidad y comportamiento delictivo. Si la muerte del padre había ocurrido entre el 3-5 mes de la gestación se observó mayor número de complicaciones obstétricas y mayor riesgo de esquizofrenia. MYHRMAN observó en un estudio prospectivo, una mayor frecuencia de casos de esquizofrenia en embarazos no deseados por la madre (OR:2.4, 95% CI 1.2-4.8).

VAN OS encontró una mayor incidencia de esquizofrenia en los hijos varones cuyas madres afrontaron la invasión alemana en Holanda en 1940, siendo mayores las cifras si la madre cursaba el primer trimestre de gestación (RR:1.15,95% CI:1.03-1.28) y mayor la frecuencia en varones (RR:1.35,95% CI:1.05-1.74) comparados con las mujeres (RR:0.83,95% CI:0.61-1.12), cualquiera que hubiera sido la edad de gestación de la madre en el momento de la invasión alemana. SELTEN, por el contrario, no encontró correlación alguna entre la prevalencia de esquizofrenia y la edad gestacional en madres que estaban embarazadas cuando ocurrió el maremoto de Holanda en 1953.

WEINSTOCK postula, en resumen, que el estrés crónico prenatal incrementa las concentraciones plasmáticas maternas de CRH, ACTH y cortisol, que están relacionadas con una mayor frecuencia de complicaciones obstétricas y en cuyos hijos se observa reducción de la asimetría cerebral, anormalidades morfológicas cerebrales, mayor frecuencia de niños zurdos o ambidiestros y mayor prevalencia de esquizofrenia.

La placenta produce hormonas lactogénicas y entre ellas, la prolactina, hormona que coordina la conducta maternal, el apetito, la secreción de oxitocina, y ACTH como respuesta al estrés y la adaptación del cerebro materno a los cambios hormonales y fisiológicos del embarazo. Se ha observado que en algunos embarazos las neuronas dopaminérgicas encargadas de inhibir tónicamente la producción de prolactina no funcionan y por lo tanto, el mecanismo de retroalimentación se altera.

El estudio de NILSSON al revisar los 2.096 nacimientos de 1.438 mujeres con esquizofrenia y compararlos con la población general, mayor frecuencia de mortinatos (OR:4.4, 95% CI 1.4-13.8), partos pretérmino, bajo peso al nacer (OR:4.3, 95% CI 2.9-6.6) y baja talla, cifras que se incrementaron cuando la paciente presentó un cuadro psicótico durante el embarazo. También se observó una correlación positiva con el tabaquismo, que como bien se sabe, es frecuente en los pacientes con psicosis. El autor concluye que las complicaciones observadas no se pueden explicar solamente por la presencia de factores maternos y, que por el contrario, sugiere la presencia de una vulnerabilidad genética al estrés pre y perinatal, que incide sobre el neonato y sobre la reactivación de las crisis psicóticas de la madre.

Existe consenso sobre la correlación existente entre el tabaquismo y el bajo peso del neonato. La nicotina disminuye el metabolismo de la dopamina y altera el sistema serotoninérgico, razón por la cual, al ser consumida por la madre gestante, altera la expresión de los receptores de catecolaminas, que por otra parte, se expresan muy tempranamente en el cerebro fetal.

La nicotina altera la síntesis de DNA y mediante esta acción altera la actividad de la ornitina decarboxilasa, la morfogénesis cerebral, la actividad de los neurotransmisores, especialmente la biodisponibilidad de la dopamina y sus metabolitos.

COROLARIO

El afrontamiento del estrés prenatal es un interjuego entre el eje HPA de la madre y la producción de catecolaminas y hormonas por parte de la placenta. Las cifras de CRH se incrementan como respuesta del organismo de la madre al estrés prenatal y como respuesta de la placenta a los cambios neurobiológicos del ambiente fetal. Si el estrés se torna crónico se alteran los mecanismos de retroalimentación y las cifras altas de cortisol y glucorticoides interfieren en el funcionamiento adecuado de hormonas (prolactina) y neurotransmisores (dopamina) que al expresarse en forma temprana en el cerebro fetal, son considerados como programadores perinatales.

Las alteraciones en la función de los programadores perinatales, específicamente de la dopamina, altera el funcionamiento de los sistemas de respuesta al estrés y hace vulnerable al neonato a padecer trastornos afectivos o psicosis de tipo esquizofrenia.

Frente a esta realidad, es necesario que los psiquiatras nos decidamos a plantear estrategias de prevención primaria, aceptando que la manera más eficaz de hacer prevención primaria en psiquiatría, es cuidar y proteger al ser humano desde el mismo momento de su gestación.

LECTURAS SELECCIONADAS

ALONSO SJ, DAMAS C, NAVARRO E.
Behavioral despair in mice after prenatal stress. *J Physiol Biochem* 2000; 56(2): 77-82.

ALONSO SJ, NAVARRO E, RODRÍGUEZ M.
Permanent dopaminergic alterations in the n. accumbens after prenatal stress. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 49(2): 353-8.

FRIDE E, DAN Y, GAVISH M, WEINSTOCK M.
Prenatal stress impairs maternal behavior in a conflict situation and reduces hippocampal benzodiazepine receptors. *Life Sci* 1985; 36(22): 2103-9.

FRIDE E, WEINSTOCK M.
Alterations in behavioral and striatal dopamine asymmetries induced by prenatal stress. *Pharmacol Biochem Behav* 1989; 32(2): 425-30.

KAY G, TARCIC N, WEINSTOCK M.
Prenatal stress depresses immune function in rats. *Physiol Behav,* 1998; 63(3): 397-402.

PETRAGLIA F, HATCH MC, LAPINSKI R, STOMATI M, REIS FM, COBELLIS L, *et al*.
Lack of effect of psychosocial stress on maternal corticotropin-releasing factor and catecholamine levels at 28 weeks' gestation. *J Soc Gynecol Investig* 2001; 8(2): 83-8.

POLTYREV T, WEINSTOCK M.
Effect of prenatal stress on opioid component of exploration in different experimental situations. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 58(2): 387-93.

SPAUWEN J, KRABBENDAM L, LIEB R, WITTCHEN HU, van OS J.
Early maternal stress and health behaviours and offspring expression of psychosis in adolescence. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 110(5): 356-64.

VAN OS J, SELTEN JP.
Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia. The May 1940 invasion of The Netherlands. *Br J Psychiatry* 1998; 17(2): 324-6.

WEINSTOCK M
Alterations induced by gestational stress in brain morphology and behaviour of the offspring. *Prog Neurobiol* 2001; 65(5): 427-51.

WEINSTOCK M.
Does prenatal stress impair coping and regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Neurosci Biobehav Rev* 1997; 21(1): 1-10.

ZIMMERBERG B, BLASKEY LG.
Prenatal stress effects are partially ameliorated by prenatal administration of the neurosteroid allopregnanolone. *Pharmacol Biochem Behav* 1998; 59(4): 819-27.

Jorge Forero Vargas

Cuidados posnatales y neuroplasticidad cerebral

CON FRECUENCIA nos preguntamos si la crianza, la manera como hemos sido criados y el afecto que recibimos en la infancia, influyen en el comportamiento y en la salud mental.

El objetivo de este capítulo es revisar algunos trabajos de investigación que relacionan los cuidados que proporciona la madre a sus crías, y en el ser humano el cuidado recibido en la infancia, con un papel protector para la salud mental.

Los estudios en ratas demuestran que el reconocimiento entre la madre y el hijo dependen del olfato que desencadena una respuesta neurobioquímica en las células del bulbo olfatorio. La rata preñada, al llegar al término de la gestación, al parecer por acción de la oxitocina, comienza a preparar el nido y una vez nacen sus crías se come la placenta y comienza a lamer a sus crías. En ese momento se suceden cambios en forma bidireccional entre la madre y la cría, producidos por lo que en el lenguaje popular se denomina "instinto materno", que es el resultado de la activación de la corteza prefrontal y del sistema límbico. Si la rata es primeriza, se activa la corteza prefrontal, y "aprende" las funciones maternas, pero es el olfato el que le permite reconocer su cría. La cría responde a los cuidados maternos lamiendo a la madre. La rata madre se arquea para que la cría pueda mamar. La cría, en un esbozo de plasticidad cerebral, busca en forma particular uno de los pezones para mamar.

Este comportamiento, que podemos denominar automático o instintivo, es el resultado de diversos cambios neurobioquímicos, que quedan como referentes de vida en la cría, para permitirle, más tarde, un mejor afrontamiento del estrés y cuidar en forma adecuada a sus futuras crías.

Los cambios neurobioquímicos del bulbo olfatorio están mediados por las acciones del sistema límbico y la amígdala. Las conductas de afiliación entre la madre y la cría dependen de las experiencias somatosensoriales de la madre en su relación con la cría, experiencias que estimulan la producción de oxitocina y opioides endógenos, que facilitan los fenómenos de plasticidad neuronal.

Aunque resulta poco apropiado extrapolar los resultados de este comportamiento al ser humano, sí podemos inferir que el contacto físico de la madre con su recién nacido, también favorece los procesos de plasticidad cerebral que permitirán al niño, un mejor afrontamiento del estrés y le

brindarán protección frente a las enfermedades mentales. Sabemos que las madres reconocen a sus hijos tras una breve exposición, por el olor, el llanto y las características táctiles. La madre es capaz de reconocer a su hijo en una fila de niños en incubadoras, actividad que para otra persona, incluso al padre, resultaría difícil de realizar.

Los investigadores han observado que las crías que fueron más estimuladas por la madre, cuando fueron madres, estimularon más a sus propios hijos, porque, al parecer, el referente de memoria afectiva, fruto de la acción del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA) y de la acción de los glucocorticoides en su propia relación con la madre, estimulan potenciales de largo plazo en el hipocampo, estructura que está relacionada con el almacenamiento de la memoria y el aprendizaje.

Se ha observado que la disminución del contacto de la madre con la cría está asociado con el aumento de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) que regula la respuesta serotoninérgica y noradrenérgica al estrés, que es secretado por el hipotálamo y estimula a la hipófisis para que secrete la hormona ACTH que a su vez estimula la glándula suprarrenal para que secrete glucocorticoides y mineralocorticoides. Los glucocorticoides son responsables del mecanismo de retroalimentación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA) y activan los procesos de plasticidad cerebral en el hipocampo. Cuando se altera el mecanismo de retroalimentación la concentración elevada de glucocorticoides resulta tóxica para las neuronas originando poda neuronal y disminución del proceso de sinaptogénesis alterando, de este modo, la acción de los neurotransmisores y estimulando los fenómenos de apoptosis, fenómenos que en el ser humano, están relacionados con la presentación de cuadros depresivos o ansiosos.

En las crías que fueron separadas de su madre tres horas cada día, se observó un aumento en la actividad del eje HPA, hiperactividad que disminuyó su respuesta inmunológica y las tornó proclives a presentar infecciones.

En estudios con humanos se ha observado que la hiperactividad del eje HPA aumenta el riesgo para la ansiedad, la depresión, el alcoholismo y las enfermedades cardiovasculares. El incremento en la producción del cortisol produce aumento de la tensión arterial y del colesterol sanguíneo que son

dos factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares. Además, el aumento en la actividad del eje HPA incrementa la producción de noradrenalina en el *locus ceruleus*, neurotransmisor que, a su vez, mantiene la excitación del eje HPA originando cuadros de ansiedad.

Las crías que no fueron separadas de la madre y recibieron los cuidados maternos mostraron una menor activación del eje HPA en las situaciones de estrés y concentraciones normales de glucocorticoides, que cuando se incrementan favorecen los procesos de apoptosis.

En las crías expuestas a períodos de deprivación materna se observó disminución de la hormona liberadora de crecimiento, alteración que está relacionada la presentación de fenómenos de talla baja y bajo peso al nacer.

Los períodos prolongados de separación de la madre están asociados con aumento de la apoptosis y disminución de la producción de factores neurotróficos, del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y del factor de crecimiento neuronal (NGF) que son responsables de los cambios en la citoarquitectura y de la reparación neuronal, aumentan la producción de nuevas yemas terminales y estimulan la sinaptogénesis. El BDNF y el NGF estimulan los microtúbulos, la reparación celular y el crecimiento de las células musgosas del hipocampo que se conectan con las células de la capa CA3 y las células colaterales. La disminución en la producción de los factores protectores neuronales ocasiona atrofia y muerte de las células de la capa CA3 y de las células musgosas.

Los cuidados suministrados por la madre a sus crías en la primera semana después del parto incrementan la densidad de las sinapsis en el hipotálamo, desarrollan la función hipocámpica y mantienen en buen funcionamiento el mecanismo de producción de los glucocorticoides. Los glucocorticoides estimulan el receptor NMDA para que permita el ingreso de calcio a la neurona y se una a la calmodulina, formando el complejo calcio-calmodulina que resulta primordial en los procesos de crecimiento neuronal, al estimular la formación del BDNF.

Las neurotrofinas están relacionadas con la plasticidad cerebral posnatal porque coordinan el remodelamiento celular y estimulan en la neurona la liberación de neurotransmisores. El número de nuevas sinapsis se incrementa en forma exponencial en el período posnatal, especialmente

durante las primeras dos semanas de vida, aumentando el número de las neuronas granulosas del giro dentado del hipocampo. La neurogénesis y la sinaptogénesis aumentan la posibilidad de modificación en la función cerebral, que depende de las primeras experiencias, es decir, si la relación madre-hijo es adecuada se suceden los cambios neurobioquímicos y biomoleculares al interior de la neurona que estimulan la neurogénesis y la plasticidad neuronal. Por el contrario, si la relación madre-hijo es deficiente, como sucede en la deprivación materna y la deprivación afectiva, se presentan fenómenos de poda neuronal, apoptosis e hiperactividad del eje HPA, que como lo comentamos anteriormente, están relacionados con mayor vulnerabilidad al estrés, disminución de la respuesta inmunológica y presentación de cuadros de ansiedad y depresión, que a su vez incrementan la morbi-mortalidad.

En las observaciones con humanos se han identificado patrones de conducta similares entre madres e hijas, que tradicionalmente han sido explicados como producto del aprendizaje, dejando de un lado los fenómenos de modelamiento biológico de la conducta que comentamos anteriormente y que subyacen en las diferencias individuales que presentan los seres humanos al afrontar el estrés. Veamos un ejemplo: si una niña grita cuando afronta situaciones de estrés, la primera hipótesis que contemplamos para explicar esta conducta, es: "la niña lo aprendió de la madre", sin tener en cuenta que una madre estresada facilita las reacciones inadecuadas de sus hijos frente al estrés, que producen cambios en el eje HPA y el hipocampo de la hija, condicionando la aparición de una respuesta de desesperanza frente a las situaciones que la estresan.

Nemeroff observó hiperactividad del eje HPA en las situaciones de estrés, en un estudio con mujeres deprimidas que habían sido abusadas sexualmente en la infancia. En la clínica, observamos que la depresión es más frecuente, aparece más precozmente y tiende a la cronicidad en las mujeres que han sido víctimas de abuso sexual. Las características especiales y la hiperactividad del eje HPA ante el estrés sugieren la existencia de cambios en las funciones del hipotálamo y el hipocampo, como consecuencia de las alteraciones neurobiológicas que originó el abuso sexual en la infancia. Un trauma intenso en la infancia temprana no alcanza a ser superado o reparado por los mecanismos de defensa y de adaptación,

razón por la cual persisten en la edad adulta, las consecuencias neurobiológicas: aumento de la actividad de la CRH y de las neuronas noradrenérgicas, aumento de las concentraciones de CRH en el LCR, que hacen vulnerable al individuo a padecer episodios de depresión y ansiedad.

En un estudio realizado en Rumania con niños que fueron abusados o abandonados en los primeros años de vida se observó que el 30% de estos niños desarrollaron una personalidad carente de comportamientos empáticos y abusaron y abandonaron a sus hijos, porcentaje que a todas luces es mayor que el 5% observado en niños que no fueron abusados ni abandonados en la infancia.

En un estudio con ratas vírgenes que fueron puestas al frente de una camada de recién nacidos se observó que estas ratas eran incapaces de brindar un cuidado maternal adecuado y que su conducta con la camada era confusa y distorsionada. Los investigadores observaron que las ratas de la camada cuidada por una rata inmadura neuronal y hormonalmente para desarrollar sus funciones de madre, presentaron comportamientos inadecuados cuando fueron madres, con sus propias crías y no mostraban empatía con su propia camada. Estas observaciones, nos permiten inferir que los cuidados posnatales prodigados por la madre a su prole son absolutamente indispensables para desarrollar empatía y afrontar adecuadamente las situaciones de estrés en la vida adulta.

En uno de los artículos revisados, el autor afirma: "Los niños no necesitan ser golpeados para entender y comprometerse". Nada más cierto. El amor, la cercanía, las muestras de afecto de los padres, son eficaces protectores que estimulan la empatía y el compromiso en la edad adulta, valores que nos permiten esperar mejores tiempos para nuestra especie.

A manera de conclusión, se plantean diferentes estrategias que debemos estimular los profesionales de la salud mental. Es absolutamente indispensable prevenir y tratar precozmente el abuso sexual en la infancia, porque además de impedir el desarrollo de alteraciones neurobiológicas en el niño abusado nos permite impedir que la cadena de abusos sexuales se perpetúe, cuando el niño abusado se convierte en un nuevo abusador.

Es necesario implementar el tratamiento psicoterapéutico en las víctimas de abuso sexual. Nemeroff observó que la psicoterapia resultó más

efectiva que los antidepresivos en el tratamiento de la depresión en el grupo de madres con antecedente de abuso sexual en la infancia. La psicoterapia también debe cobijar a las niñas que han sido abandonadas por sus padres para desarrollar en ellas una afectividad madura, aumentar la autoestima y fortalecer la formación de un vínculo adecuado con sus futuros hijos, para impedir que ellas, más tarde, abandonen o maltraten a sus propios hijos.

La psicoterapia y medicaciones como los antidepresivos y los antipsicóticos atípicos estimulan los procesos de plasticidad cerebral y producen cambios cognoscitivos y metabólicos en las víctimas del maltrato o el abuso infantil y disminuyen el riesgo de padecer ansiedad y depresión, e incluso, de otras enfermedades relacionadas con el estrés crónico como la hipertensión arterial y la diabetes.

Como guardianes de la salud mental debemos tomar conciencia de nuestra labor de prevención de la enfermedad mental y comprometernos en cuidar y proteger el adecuado desarrollo y maduración de las nuevas generaciones.

Es responsabilidad de los profesionales de la salud mental diseñar programas de intervención temprana en niños y niñas con historia de abuso sexual o maltrato emocional. Es preciso promover cambios de actitud en los adultos y en los padres porque si los padres se rehúsan al cambio, los efectos terapéuticos de nuestra intervención serán limitados. Es necesario promover en los padres el contacto físico y el prodigar caricias, estimular la lactancia materna, para desarrollar en los recién nacidos y en los infantes la sinaptogénesis y proteger a las futuras generaciones de los estragos del estrés crónico.

LECTURAS SELECCIONADAS

GLAZEWSKI S, FOX K.
Time course of experience-dependent synaptic proliferation and depression in barrel cortex of adolescent rats. *J Neurophysiol* 1996; 75(4): 1714-29.

KEHOE P, BRONZINO JD.
Neonatal stress alters LPT in freely moving male and female adult rats. *Hippocampus* 1999; 9(6): 651-8.

LEHMANN J, FELDON J.
Long-behavioral effects of maternal separation in the rat: consistent or confusing? *Rev Neurosci* 2000; 11(4): 383-408.

NEMEROFF CB.
Neurobiological consequences of childhood trauma. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(suppl 1): 18-28.

ROCERI M, CIRULLI F, PESSINA C, PERETTO P, RACAGNI G, RIVA MA.
Postnatal repeated maternal deprivation produces age-dependent changes of brain-derived neurotrophic factor expression in selected rat brain regions. *Biol Psychiatry* 2004; 55(7): 708-14.

Adalberto Campo Arias

Trastorno de pánico y dependencia de nicotina: prevalencia, bases biológicas y repercusiones clínicas

- Introducción
- Prevalencia
- Aspectos neurobiológicos
- Repercusiones clínicas
- Conclusiones

INTRODUCCIÓN

EL ATAQUE DE PÁNICO se caracteriza por la presencia de síntomas cognoscitivos y somáticos. Entre los síntomas cognoscitivos se describen miedo a morir, a perder el control o a volverse loco, despersonalización y desrealización. Los síntomas somáticos incluyen palpitaciones, sudoración, escalofríos, temblores, dificultad para respirar, opresión o malestar torácico, náuseas u otras molestias abdominales, inestabilidad, mareos o desmayos.

El trastorno de pánico es una entidad clínica caracterizada por episodios recidivantes de marcada ansiedad, de inicio brusco que alcanza su máxima intensidad en los primeros diez minutos. El trastorno de pánico puede estar acompañado o no de agorafobia, la cual se define como un miedo a quedarse solo en lugares públicos, particularmente en aquellos sitios de los que podría ser difícil escapar o no sería fácil recibir ayuda si se presenta un ataque de pánico.

La dependencia de nicotina es considerada como un trastorno mental por la Organización Mundial de la Salud y la Asociación Psiquiátrica Americana pero ninguna de las dos entidades considera la categoría diagnóstica de abuso de nicotina. La abstinencia de nicotina se caracteriza por deseos intensos de fumar, ansiedad, intranquilidad, dificultad para concentrarse, aumento del apetito, aumento de peso, insomnio, malestar o debilidad muscular, tos, ulceraciones bucales, irritabilidad, estado de ánimo disfórico o francamente depresivo.

No todos los individuos que fuman diariamente reúnen criterios para dependencia de nicotina. Un grupo importante de consumidores no muestra síntomas de abstinencia cuando suspende el consumo de tabaco. La dependencia de nicotina es más frecuente en aquellos fumadores que consumen más de cinco cigarrillos durante el día y en quienes tienen marcadas dificultades para reducir o abandonar en forma definitiva el consumo de cigarrillo u otra forma de tabaco.

Por otra parte, las personas que tienen dificultad para afrontar o manejar los estresores de la vida cotidiana tienen mayor incidencia de consumo y mayor riesgo de dependencia de sustancias, incluyendo la nicotina. En personas de la población general se ha observado que los fumadores informan con mayor frecuencia síntomas afectivos, particu-

larmente de ansiedad y de depresión. En pacientes de la consulta psiquiátrica, tanto en tratamiento ambulatorio como intrahospitalario, el consumo de nicotina se ha asociado con la presencia de trastornos psicóticos, depresivos, de ansiedad y la dependencia de otras sustancias.

El objetivo de este capítulo es presentar de manera comprensiva, sin ser una revisión sistemática, un panorama global de la relación entre trastorno de pánico, consumo de cigarrillo y dependencia de nicotina.

PREVALENCIA

Trastorno de ansiedad

Los trastornos de ansiedad son frecuentes en la población general. Se estima que aproximadamente el 25% de las personas presentará un trastorno de ansiedad durante la vida. Generalmente, los trastornos de ansiedad coexisten con otros trastornos mentales y físicos, generan gran malestar y deterioran en forma significativa el funcionamiento global de la persona, cuya intensidad es comparable o similar al compromiso en la calidad de vida que producen entidades clínicas como la diabetes.

La prevalencia anual de trastorno de pánico oscila entre 0.4-3.8% dependiendo de las características de la población evaluada. En Colombia, la prevalencia en la vida es de 1.2% de acuerdo con los resultados del estudio reciente de salud mental en el cual se utilizó la entrevista diagnóstica internacional compuesta (CIDI). La prevalencia del trastorno de pánico es mayor en mujeres que en varones, en edades comprendidas entre los 20 y 30 años de edad y en individuos con historia reciente de separación o divorcio o con antecedentes familiares del trastorno.

Consumo de cigarrillo y dependencia de nicotina

La prevalencia mundial de consumo actual de cigarrillo en la población general varía en forma importante de acuerdo a la región estudiada. Se acepta una cifra de prevalencia cercana al 30%, con oscilaciones entre el 6-60%. En Colombia, el consumo habitual de nicotina se observa en un cuarto de la población nacional, con variaciones regionales en la prevalencia, que es mayor en la zona andina que en otras zonas geográficas y culturales.

La prevalencia de vida de dependencia de nicotina a nivel mundial se calcula en 25% de la población general, en tanto que en Colombia es de 1.6%.

Los estudios publicados informan que más del 25-100% de los fumadores diarios reúnen criterios para dependencia de nicotina pero no existen datos colombianos en este sentido.

La dependencia de nicotina es similar en hombres y mujeres fumadoras, es mayor en los menores de 30 años, en las personas con menos años de educación formal, y en aquellos individuos que inician el consumo a una menor edad. En los estudios norteamericanos se ha observado una mayor prevalencia en caucásicos que en afroamericanos.

Las altas cifras de dependencia a la nicotina se deben a la rapidez con que se alcanza el efecto deseado, la frecuencia con la cual se puede fumar, la facilidad para obtener el tabaco, lo predecible del efecto de la nicotina, la fácil vía de administración, la no producción de intoxicación letal o la inducción de comportamientos antisociales, la disminución de la irritabilidad y la agresividad y los efectos positivos sobre la atención, el apetito, el peso y el estado de ánimo.

Consumo de cigarrillo, dependencia de nicotina y trastorno de pánico

Varios estudios sugieren una asociación modesta entre consumo de cigarrillo y trastorno de pánico en personas de la población general y de la consulta psiquiátrica. En Colombia, la frecuencia de fumadores en pacientes con trastornos mentales es similar a la observada en la población general. Los datos disponibles muestran que el consumo es mayor en pacientes con esquizofrenia que en la población general, pero en pacientes con trastornos de ansiedad, incluyendo el trastorno de pánico, la prevalencia es comparable a la encontrada en la comunidad.

Los datos muestran de manera consistente que la dependencia de nicotina se asocia en forma significativa con la presencia de un trastorno de pánico. En estudios longitudinales, se ha informado que la dependencia de nicotina puede incrementar tres veces la probabilidad de tener un ataque de pánico y que la historia de ataque de pánico aumenta en cinco veces la probabilidad de reunir criterios para dependencia de nicotina, de

tal forma que la relación dependencia de nicotina y trastorno de pánico es bidireccional.

La asociación entre trastorno de pánico y consumo de cigarrillo es grande: a mayor número de cigarrillos fumados en el día (el mejor predictor de dependencia de nicotina es el número de cigarrillos fumados durante el día), los fumadores pesados tienen una frecuencia considerablemente de trastorno de pánico superior que los fumadores ligeros. En Colombia, no se tienen con datos que respalden o nieguen una asociación significativa entre trastorno de pánico y dependencia de nicotina.

ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS

Se ha relacionado al trastorno de pánico con un aumento del tono simpático, lo cual sugiere compromiso de estructuras como el locus ceruleus, el rafe medio, el hipocampo y la corteza prefrontal (orbitofrontal) y de los neurotransmisores monoaminérgicos como noradrenalina, serotonina y GABA.

La nicotina es una amina terciara, compuesta de un anillo de piridina y otro de pirrolidina, con acción agonista directa sobre el receptor nicotínico de la acetilcolina distribuido ampliamente en la corteza cerebral, ganglios autonómicos, habénula medial, núcleos interpedunculares, núcleos del colículo superior e hipocampo.

La nicotina induce liberación de acetilcolina, dopamina, glutamato, GABA, noradrenalina, opiáceos y serotonina. Es un potente liberador de dopamina en estructuras como núcleo accumbens y en regiones del tegmento ventral que se proyectan al sistema límbico y corteza cerebral. La dopamina es el neurotransmisor implicado en todas las actividades placenteras repetitivas y está involucrado en todas las dependencias a sustancias. Además, la nicotina aumenta las concentraciones plasmáticas de adrenalina, noradrenalina, vasopresina, ACTH y cortisol.

El consumo de tabaco produce inhibición de la enzima monoaminooxidasa (MAO), tanto del tipo A como B, enzimas responsables de la degradación de noradrenalina, adrenalina y serotonina. La acción de la MAO-A se realiza en el sistema nervioso central y la MAO-B en el tejido hepático.

El locus ceruleus juega un papel importante en la aparición de los síntomas de ansiedad y se considera la estructura responsable de los sínto-

mas de abstinencia y la conducta de búsqueda. Se ha observado que el uso continuo de nicotina produce cambios funcionales similares a los producidos por los antidepresivos en el locus ceruleus. Algunos investigadores han sugerido que el consumo habitual de nicotina produce modificaciones neurobiológicas en el locus ceruleus y en otros núcleos cerebrales predisponiendo la presentación clínica de ataques de pánico en individuos particularmente vulnerables.

Existe controversia sobre el rol de la nicotina y la presencia de síntomas de ansiedad. Los datos disponibles muestran que una liberación de acetilcolina en el hipocampo dorsal tiene un efecto ansiolítico importante, mientras que en el uso de mecamilamina (un antagonista de los receptores nicotínicos de acetilcolina) tiene efectos ansiolíticos o ansiógenos dependiendo de la dosis administrada en áreas como el septum lateral.

Desde la perspectiva clínica, parece ser que los efectos ansiolíticos de la nicotina sólo son efectivos para el control de los síntomas de abstinencia en fumadores, mas no para el control de los síntomas ansiosos en personas no fumadoras.

Sin lugar a dudas, la relación entre consumo de nicotina y síntomas y trastornos de ansiedad es altamente compleja. La existencia de una asociación entre el consumo de cigarrillo o dependencia de nicotina con algunos trastornos de ansiedad como el trastorno de pánico, asociación que no se observa en otros trastornos de ansiedad sugiere que las relaciones observadas son el resultado de una intrincada combinación de factores predisponentes comunes (genéticos y medioambientales), de cambios en la función pulmonar inducida por el consumo de tabaco, de una búsqueda de automedicación para unos síntomas de ansiedad preexistentes (no necesariamente la mejor) y de características de personalidad (igualmente producto de la interacción de características neurobiológicas heredadas con el entorno cultural).

REPERCUCIONES CLÍNICAS

El consumo de cigarrillo por pacientes con trastorno de pánico repercute en la práctica clínica, en el abordaje y el manejo de los pacientes. Es necesario indagar en todo paciente con trastorno de pánico por el consumo actual de tabaco en cualquiera de sus presentaciones, en particular de

cigarrillo. La abstinencia a la nicotina, que se acompaña de síntomas de ansiedad, puede solapar o retardar el diagnóstico de ataque o trastorno de pánico en las personas fumadoras.

La comorbilidad de consumo o dependencia de nicotina y trastorno de pánico pone en consideración otros factores en el momento de elegir el tratamiento farmacológico. Existe suficiente evidencia sobre la eficacia de bupropión y nortriptilina en el manejo de pacientes con dependencia de nicotina, aún en aquellos casos sin comorbilidad con trastornos depresivos, razón por la cual estas moléculas son consideradas de primera elección para el manejo de esta dependencia. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), la medicación indicada para el manejo a largo plazo del trastorno de pánico, se han ensayado en pacientes con dependencia de nicotina con resultados prometedores; no obstante, se necesita corroborar su utilidad en pacientes con dependencia a la nicotina con o sin trastorno de pánico o trastorno depresivo.

Es preciso tener presente que la dependencia de nicotina, como otras dependencias, necesita un manejo integral específico que incluya estrategias de tipo farmacológico y psicosocial.

Las más de 4.000 sustancias presentes en el tabaco producen cambios en la farmacocinética de los medicamentos usados en el manejo del trastorno de pánico. Estos compuestos alquilados aumentan el flujo sanguíneo hepático e inducen las enzimas del complejo citocromo P450, lo que se traduce en la práctica a una reducción significativa de los niveles séricos de los medicamentos, lo cual hace necesario ajustar la posología del fármaco administrado para mantener la respuesta terapéutica.

El consumo de tabaco aumenta el riesgo de presentar enfermedades pulmonares, como bronquitis crónica, hipertensión pulmonar y asma, que dificultan el diagnóstico. Algunos de los síntomas respiratorios pueden simular los síntomas de un ataque de pánico e, inclusive, algunas medicaciones empleadas para tratar los cuadros respiratorios pueden inducir ataques de pánico en personas susceptibles.

CONCLUSIONES

El trastorno de pánico es una entidad clínica que produce malestar y discapacidad y presenta altas cifras de comorbilidad con el consumo y la

dependencia de nicotina. La comorbilidad modifica el curso y el manejo del trastorno de pánico exigiendo que el clínico haga una evaluación adecuada del paciente y plantee estrategias para un manejo integral de la comorbilidad.

LECTURAS SELECCIONADAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION
Practice guideline for treatment of patients with nicotine dependence. *Am J Psychiatry* 1996; 153 (Suppl): 1-31.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION
Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Text revisited. Fourth Edition. Washington DC: American Psychiatric Association 2000.

BIERUT LJ, DINWIDDIE SH, BEGLEITER H, CROWE RR, HESSELBROCK V, NURNBERGER JI, *et al.*
Familial transmission of substance dependence: alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 982-8.

BENOWITZ NL, HENNIGFIELD JE.
Establishing a nicotine threshold for addiction. The implications for tobacco regulation. *N Engl J Med* 1994; 331: 123-5.

BERGEN AW, CAPORASO N.
Cigarette smoking. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1365-75.

BLACK DW, ZIMMERMAN M, CORYELL WH.
Cigarette smoking and psychiatric disorders in a community sample. *Ann Clin Psychiatry* 1999; 11; 129-36.

BRESLAU N, JOHNSON EO, HIRIPI E, KESSLER R.
Nicotine dependence in the United Stated. Prevalence, trends, and smoking persistence. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 810-6.

BRESLAU N, KILBEY MM, ANDRESKI P.
Nicotine dependence, major depression, and anxiety in young adults. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 1069-74.

BRESLAU N, KILBEY MM, ANDRESKI P.
Vulnerability to psychopathology in nicotine-dependent smokers: an epidemiologic study of young adults. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 941-6.

BRESLAU N, KLEIN DF.
Smoking and panic attack. An epidemiologic investigation. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 1141-7.

CAMPO A.
Dependencia de nicotina. Aproximación a su manejo farmacológico. *Rev Col Psiquiatría* 2002; 31: 67-72.

CAMPO A, HAYDAR R, BERMÚDEZ A, SUÁREZ M, AYOLA C.
Prevalencia de tabaquismo en pacientes psiquiátricos ambulatorios. *Revista ABP-APAL* 1998; 20: 71-4.

CAMPO A, SUÁREZ M, HAYDAR R.
Severidad del tabaquismo en pacientes de la consulta psiquiátrica. *Revista Argentina de Psiquiatría Biológica* 1999; VI: 21-4.

CAMPO A.
Prevalencia de tabaquismo en pacientes psiquiátricos: una revisión sistemática. *Medunab 2002*; 13: 28-33.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION.
Cigarette smoking among adults –United States 2001. MMWR 2003; 52: 953-6.

EATON WW, KESSLER RC, WITTCHEN HU, MAGEE WJ.
Panic and panic disorder in the United States. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 413-20.

FARRELL M, HOWES S, BEBBINGTON P, BRUGHA T, JENKINS R, LEWIS G, *et al.*
Nicotine, alcohol and drug dependence and psychiatric comorbidity. Results of national household survey. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 432-7.

FOWLER JS, VOLKOW ND, WANG G-J, PAPPAS N, LOGAN J, SHEA C, *et al.*
Brain monoamine oxidase A inhibition in cigarette smokers. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93: 14065-9.

FOWLER JS, VOLKOW ND, WANG G-J, PAPPAS N, LOGAN J, MACGREGOR R, *et al.*
Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature* 1996; 379: 733-6.

GLASSMAN AH, HELZER JE, COVEY LS, COTTLER LB, STETNER F, TIPP JE, *et al.*
Smoking, smoking cessation, and major depression. *JAMA* 1990; 264: 1546-9.

GLASSMAN AH.
Psychiatry and cigarettes. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 692-3.

GOLDSTEIN RB, WICKRAMARATNE PJ, HORWARTH E, WEISSMAN MM.
Familial aggregation and phenomenology of "early"-onset (at or before age 20 years) panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 271-8.

GOODWIN R, LEIB R, HOEFLER M, PFISTER H, BITTNER A, BEESDO K, et al.
Panic attack as a risk factor for severe psychopathology. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2207-14.

GRANT BF, HASIN D, CHOU P, STINTON FS, DAWSON DA.
Nicotine dependence and psychiatric disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 1107-15.

HETTEMA JM, PRESCOTT CA, MYERS JM, NEALE MS, KENDLER KS.
The structure of genetic and environmental risk factors for anxiety disorders in men and women. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 182-9.

HUGHES JR.
Distinguishing nicotine dependence from smoking. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 817-8.

ISENSEE B, WITTCHE H-U, STEIN MB, HÖFLER M, LIEB R.
Smoking increases the risk of panic. Finding from a prospective community study. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 692-700.

ISMAIL K, SLOGGETT A, DE STAVOLA B.
Do common mental disorders increase cigarette smoking? Results from five waves of a population-based panel cohort study. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 651-7.

JOHNSON JG, COHEN P, PINE DS, KLEIN DF, KASEN S, BROOK JS.
Association between cigarette smoking and anxiety disorders during adolescence and early adulthood. *JAMA* 2000; 284: 2348-51.

KATERNDAHL DA, REALINI JP.
Lifetime prevalence of panic states. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 246-9.

KLERMAN GL, WEISSMAN MM, OUELLETTE R, JOHNSON J, GREEWALD S.
Panic attacks in the community. Social morbidity and health care utilization. *JAMA* 1991; 265: 742-6.

KLIMEK V, ZHU M-Y, DILLEY G, KONICK L, OVERHOLSER JC, MELTZER HY, *et al.*
Effects of long-term cigarette smoking on the human locus ceruleus. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 821-7.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD.
Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE). Trastornos mentales y del comportamiento. Criterios diagnósticos de investigación. 10ª edición, Madrid: Meditor 1993; 71-89.

POSADA-VILLA JA, AGUILAR-GAXIOLA SA, MAGAÑA CG, GÓMEZ LC.
Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: resultados preliminares del Estudio Nacional de Salud Mental. Colombia, 2003. *Rev Col Psiquiatría* 2004; 23: 241-62.

SCHUMAN A, HAPKE U, MEYER C, RUMPF H-J, ULRICH J.
Prevalence, characteristics, associated mental disorders and predictors of DSM-IV nicotine dependence. *Eur Addict Res* 2004; 10: 29-34.

WEISSMAN MM, BLAND RC, CANINO GJ, FARAVELLI C, GREENWALD S, HWU H-G, *et al.*
The cross-national epidemiology of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 305-9.

ZVOLENSKY MJ, SCHMIDT NB, STEWART SH.
Panic disorder and smoking. *Clin Psychol Scienc Pract* 2003; 10: 29-51.