

# Psicofarmacología Psicodinámica IV

Actualizaciones 2009

Julio Moizeszowicz

Silvia Bentolila  
Patricia Frieder  
Sergio Guala  
Alberto Kornblihtt  
Marcelo Marmer  
Miguel Márquez  
Myriam Monczor  
Ricardo Savransky



**FundoPsi**  
Fundación de Docencia  
e Investigación Psicofarmacológica

# "Psicofarmacología Psicodinámica IV"

## Actualizaciones 2009

Estrategias terapéuticas y psiconeurobiológicas



**FundoPsi**

Fundación de Docencia  
e Investigación Psicofarmacológica

**Compilación del "XVIII Curso intensivo-interactivo de  
actualización en Psicofarmacología Clínica"**

PASEO LA PLAZA, BUENOS AIRES, 2008.

Psicofarmacología psicodinámica IV : actualizaciones 2009 /  
Julio Moizeszowicz ... [et.al.]. - 1a  
ed. - Buenos Aires : Fundopsi, 2009.  
156 p. ; 15x20 cm.

ISBN 978-987-25235-0-3

1. FARMACOLOGÍA. I. MOIZESZOWICZ, JULIO  
CDD 615.1

Fecha de catalogación: 17/07/2009

#### Psicofarmacología Psicodinámica IV. Actualizaciones 2009

Queda prohibida cualquier forma de reproducción, transmisión o archivos en sistemas recuperables del presente ejemplar, ya sea para uso privado o público, por medios mecánicos, electrónicos, electrostáticos, magnéticos o cualquier otro, de manera total o parcial, con finalidad de lucro o sin ella.

DERECHOS RESERVADOS © 2009,  
por FundoPsi

ISBN 978-987-25235-0-3

Editor: Dr. Julio Moizeszowicz  
Diseño y diagramación: Martino | Abugauch Comunicación  
[www.martinoilustracion.com.ar](http://www.martinoilustracion.com.ar)  
Corrección: Rodolfo Loiacono

#### IMPRESO EN LA ARGENTINA

Se imprimieron 5.000 ejemplares en el mes de agosto de 2009  
en Colorgraf, Obligado 194, Avellaneda.

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

## Indice

11	<b>Mundo real: depresiones encubiertas y resistentes</b>
13	<b>1. Tratamiento psicofarmacológico del <i>burn-out</i></b> Silvia Bentolila
25	<b>2. Depresión resistente: nuevas opciones terapéuticas</b> Patricia Frieder
43	<b>La mujer y sus circunstancias</b>
61	<b>3. Consecuencias del estrés y de los trastornos mentales durante el embarazo</b> Myriam Monczor
65	<b>4. Manejo de las alteraciones psíquicas en la transición periposmenopáusicas</b> Miguel Márquez
93	<b>5. Ventajas de prevención del parto pretérmino sobre el manejo del recién nacido prematuro: costos y beneficios</b> Ricardo Savransky
101	<b>6. Sobre genes, genomas, lo heredado y lo adquirido</b> Alberto Kornblihtt
110	<b>Nuevos paradigmas entre lo heredado y lo adquirido</b>
111	<b>7. Dos puntos polémicos del trastorno bipolar.</b> <b>¿Es hereditario?, ¿se usan antidepresivos?</b> Marcelo Marmar
123	<b>8. Cáncer de mama: procesamiento de la incertidumbre y mecanismos psicobiológicos complejos</b> Sergio Guala
145	<b>9. Programa interactivo de preguntas y respuestas del auditorio</b>

Coordinadora de la Actualización Científica 2009: Dra. Patricia Frieder

## Cuerpo docente

### JULIO MOIZESZOWICZ

Médico psiquiatra graduado en la Universidad de Buenos Aires (1965), realizó estudios especializados de psicofarmacología en Alemania (1968-1971). Se desempeñó como profesor adjunto de salud mental en la Facultad de Medicina de la UBA (1986-1994), profesor temporario en la F. de Ciencias de la Salud de la Universidad de Salta, profesor visitante en la Universidad de Córdoba, profesor ayudante de psicopatología en la Asociación Psicoanalítica de Buenos Aires, profesor de psicofarmacología del Curso de Especialistas de la Asociación de Psiquiatras Argentinos. Fue médico clínico residente del I. Universitario de Investigaciones Médicas (director: Dr. A. Lanari), coordinador y supervisor de psicofarmacología en el Servicio de Psicopatología del Hospital Israelita de Buenos Aires (1977-1989). Desde 1990 es presidente y director docente de la Fundación de Docencia e Investigación Psicofarmacológica (FundoPsi). Es autor de "*Psicofarmacología Psicodinámica I, II, III y IV. Estrategias terapéuticas y psiconeurobiológicas*", Ediciones Paidós, Buenos Aires; de "*Psicofarmacología y territorio freudiano. Teoría y clínica de un abordaje interdisciplinario*", en colaboración con Mirta Moizeszowicz, Editorial Paidós, Buenos Aires; de "*Psicofármacos en Geriatría*", en colaboración con Myriam Monczor, Editorial McGraw Hill-Interamericana, Buenos Aires. Es editor de "*Psicofarmacología Psicodinámica IV. Actualizaciones 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008*". Fue miembro de la New York Academy of Sciences y de la Asociación Psicoanalítica de Buenos Aires. Es miembro de la American Psychiatric Association, de Who is Who, Marquis Publication, de la Asociación Médica Argentina y de la Asociación de Psiquiatras Argentinos.

### SILVIA BENTOLILA

Médica psiquiatra, graduada en la Universidad de Buenos Aires. Es jefa del Servicio de Salud Mental del Hospital Paroissien de Buenos Aires; coordinadora de Salud Mental de la Región Sanitaria VII del Ministerio de Salud de la provincia de Buenos Aires; supervisora de los programas

de atención primaria en salud mental; directora del Programa de Rehabilitación y Reinserción Social del Paciente Crónico; directora del curso superior de psiquiatría y psicología médica del Distrito III del Colegio de Médicos de la provincia de Buenos Aires; coordinadora regional y docente del Programa de Salud del Veterano de Guerra Bonaerense; docente de salud mental en la Facultad de Medicina de la UBA. Es miembro de Apsa. Es docente en FundoPsi.

PATRICIA DIANA FRIEDER

Médica psiquiatra graduada en la Universidad de Buenos Aires (1977). Es docente en la Fundación de Docencia e Investigación Psicofarmacológica (FundoPsi). Fue docente adscripta de salud mental en la UBA y médica en los Servicios de Psicopatología de los hospitales Italiano e Israelita. Es miembro de Apsa y de la Comisión Directiva de FundoPsi.

SERGIO GUALA

Graduado en el Master de Psicobiología (1982). Realizó estudios especializados de neurobiología en el Instituto de Investigaciones Cooper (Houston, Texas, EE.UU.) y en el Departamento de Ciencias Básicas en Drogas y Alcoholismo de la Clínica Cleveland Foundation (Ohio, Illinois, EE.UU.). Desarrolla la tesis doctoral en psiconeurobiología en la Universidad de San Luis. Fue vicepresidente de la Fundación Lumen Familis. Es asesor científico de la Secretaría del Menor y la Familia, del Poder Judicial de la Nación y en el Equipo de Psiconeurobiología "Alto Riesgo". Es miembro de la Asociación Argentina de Ciencias del Comportamiento, de la International Union of Psychological Sciences y de Apsa. Es vicepresidente de FundoPsi.

ALBERTO KORNBLIHTT

Director del Departamento de Fisiología, Biología Molecular y Celular, IFIBYNE-CONICET, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA.

MARCELO MARMER

Médico psiquiatra graduado en la Universidad de Buenos Aires (1981). Es docente en la Fundación de Docencia e Investigación Psicofarmacológica (FundoPsi). Fue docente de salud mental en la UBA y coordinador del equipo de psicofarmacología en el Servicio de Psicopatología del hospital Israelita. Es docente en la Escuela de Psicoterapia para Graduados y miembro de Apsa.

MIGUEL MARQUEZ

Director de Asistencia, Docencia e Investigación en Neurociencias, ADINEU; profesor de neuropsicología en la Universidad de Belgrano.

MYRIAM MONCZOR

Médica psiquiatra graduada en la Universidad de Buenos Aires (1984). Es docente en la Fundación de Docencia e Investigación Psicofarmacológica (FundoPsi). Fue docente de salud mental en la UBA y coordinadora de los equipos de psicofarmacología y de urgencias en el Servicio de Psicopatología del hospital Israelita. Es miembro de Apsa. Es docente en FundoPsi.

RICARDO SAVRANSKY

Secretario general de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires.

Mundo real:  
depresiones encubiertas  
y resistentes

# c1.

## Tratamiento psicofarmacológico del *burn-out*

SILVIA BENTOLILA

Frente a una llamativa explosión de casos sindicados como Síndrome de *burn-out*, resulta necesario para poder implementar la terapéutica adecuada, repasar y actualizar conceptos y consideraciones clínicas sobre este síndrome, como así también, revisar los hallazgos en las investigaciones recientes.

### Definiciones

*Burn-out* es un término que tiene su origen en la industria aeroespacial. Designa el agotamiento del carburador de los cohetes, que tiene como resultado el recalentamiento y la rotura de las máquinas. **Es la pérdida de la motivación para involucrarse creativamente.**

En esta definición está implícito que el *burn-out* no es un punto estático de no retorno, ni un estado terminal. Es una manera de sentir, pensar y actuar, que las distintas personas manifiestan de diversas maneras.

Herbert Freudenberger, psiquiatra de Nueva York, publicó (1974) en su libro *Burn-out: the high cost of high achievement*, la definición que se incluyó en el Oxford English Dictionary:



“...la extinción de motivación e incentivo, sobre todo donde la devoción de uno a una causa o a su relación con ella no produce los efectos deseados...”.

Se manifiesta con pérdida de energía hasta llegar al agotamiento, disminución de la motivación, síntomas de ansiedad, depresión, trato distante y agresivo con los pacientes.

Una definición que contempla la intervención de distintas variables es la propuesta por Macarena Martínez y Patricia Guerra (1997):

“... síndrome resultante de un prolongado estrés laboral que afecta a personas cuya profesión implica una relación con otros, en la cual la ayuda y el apoyo ante los problemas del otro es el eje central del trabajo. Este síndrome abarca principalmente síntomas de agotamiento emocional, despersonalización, sensación de reducido logro personal y se acompaña de aspectos tales como trastornos físicos, conductuales y problemas de relación interpersonal. Además de estos aspectos individuales el síndrome se asocia a elementos laborales y organizacionales tales como la presencia de fuentes de tensión en el trabajo e insatisfacción personal”.

Cristina Maslach y Susan Jackson diferencian tres etapas en el proceso de construcción del *burn-out*:

- 1. cansancio emocional:** es la consecuencia del fracaso frente al intento de modificar las situaciones estresantes;
- 2. despersonalización:** es el núcleo del *burn-out*. Este concepto se refiere al vínculo profesional deshumanizado. La despersonalización es la consecuencia del fracaso frente a la fase anterior y la defensa construida por el sujeto para protegerse frente a los sentimientos de impotencia, indefensión y desesperanza personal;
- 3. abandono de la realización personal:** aparece cuando el trabajo pierde el valor que tenía para el sujeto.

En muchas ocasiones se confunde el síndrome de *burn-out* con depresión y/o ansiedad. Todos estos síndromes cursan con agotamiento físico y emocional, con falta de motivación e incluso pueden formar parte del inicio del síndrome.

El agotamiento es la dimensión central del *burn-out* y su presencia es la manifestación más clara del síndrome. Es la dimensión más estudiada; sin embargo no es suficiente, ya que no abarca la complejidad del síndrome, aunque refleja el efecto del estrés.

Lo característico es que las personas que lo padecen se vuelven más cínicas, deshumanizadas y tratan de afrontar el estrés a través del

distanciamiento. Las consecuencias son una práctica irregular y un aumento del ausentismo laboral, incluso abandono. Al punto de que se ha sugerido que un método sencillo de ver si un empleado padece *burn-out* es observarlo en el momento de la reunión en que toma café, cuando se vuelve cínico hasta con sus compañeros.

## Factores que inciden en su desarrollo

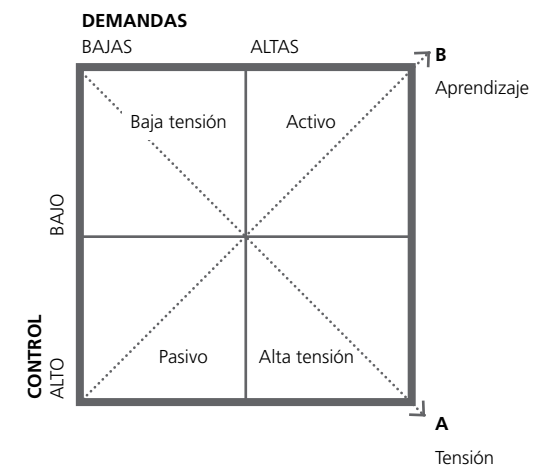
Si bien no existe una etiología demostrada, es factible poder hacer una clara referencia a múltiples factores que inciden en su desarrollo y evolución, lo que redundaría en pensar en la terapéutica y en su prevención.

La confrontación entre los ideales (conscientes o no) y la realidad laboral pueden conducir al *burn-out*.

Varios especialistas e investigadores sugieren que el apoyo social en el trabajo tendría un efecto amortiguador para la tensión laboral.

Obviamente la falta de apoyo social, el aislamiento y la alta tensión laboral, impactan negativamente. El aislamiento combinado con el aumento de tensión determina efectos negativos para la salud cardiovascular de las personas. (CUADRO 1)

CUADRO 1. FACTORES QUE INCIDEN EN EL DESARROLLO DEL *BURN-OUT* (Karasek, 1979)



La autoeficacia y la sensación de control sobre el propio ambiente intervienen como elementos protectores. Las personas que se consideran autoeficaces afrontan mejor los cambios y persisten en sus tareas más tiempo que las que se sienten menos eficaces. Los niveles elevados de estresores laborales conducen a una baja de la autoeficacia, lo cual se relaciona con la tensión laboral. Por ello, se concluye que la autoeficacia tiene un papel principal en las relaciones entre el estrés y la tensión laboral.

Para 5 ocupaciones diferentes (educación, servicios sociales, médicos, profesionales de la salud mental y del derecho) los perfiles de *burn-out* fueron similares entre EE.UU. y Holanda, con historia y mentalidad diferentes. Podría considerarse entonces que la aparición del *burn-out* es independiente de la variable cultural.

Ha sido descrito un perfil característico de “propensión” al *burn-out* que incluye:

- bajos niveles de personalidad resistente;
- baja autoestima;
- locus de control externo;
- un estilo de afrontamiento de evitación, asemejándose al perfil de los individuos propensos a padecer estrés.

Dado que el desgaste laboral depende de la interrelación de diversos factores individuales, organizativos y del entorno, resulta difícil determinar con precisión la magnitud del problema. Sin embargo, se ha planteado que afecta hasta a un 40% de los médicos en grado suficiente para perjudicar su bienestar personal o su desempeño profesional.

El desgaste laboral ha sido reconocido como un riesgo profesional para las especialidades orientadas al público como la atención sanitaria, la educación y los servicios públicos. A escala social, los costos son notables en términos de ausentismo, disminución de la productividad y gastos de atención sanitaria. En EE.UU., las pérdidas de las instituciones a causa del estrés y de los problemas relacionados se estiman en más de 150 mil millones de dólares anuales.

Para la Organización Mundial de la Salud es, quizás, el factor más importante que incide en el desgaste de los profesionales sanitarios. La necesidad de sentirse eficientes, es lo que constituye uno de los principales objetivos laborales compartidos por los agentes de salud.

## Psiconeurobiología

Ha sido ampliamente estudiada la respuesta del cortisol salival, siendo sensible a diversos factores psicosociales, entre ellos el estrés laboral. Se comprobó la hipercortisolemia en situaciones de alto estrés en médicos de urgencias durante las horas de trabajo.

Puede considerarse la respuesta matutina del cortisol salival como un indicador de estrés crónico, del estrés laboral y de la depresión. El estrés y la falta de reconocimiento social se correlacionan positivamente con incrementos de cortisol matutino.

Del mismo modo se han estudiado los niveles de prolactina. Los sujetos con *burn-out* muestran una llamativa distribución de forma bimodal. Se ha observado alto nivel de prolactina con bajo nivel de actividad dopaminérgica asociado con incremento en el vigor, disminución de la fatiga o disminución de la prolactina luego del tratamiento con cortisol a partir de aumentar la actividad dopaminérgica. En el caso de las mujeres, altos niveles de *burn-out* han sido asociados significativamente con bajos niveles de prolactina. Se han descrito asociaciones negativas entre el agotamiento emocional y las inmunoglobulinas A y G respectivamente.

## Edad y género

Las mujeres presentan mayor riesgo que los hombres. La respuesta matutina del cortisol salival al estrés laboral también parece estar mediada por el género, es mayor en mujeres en comparación con hombres. Las más jóvenes y médicas reportan más frecuentemente estrés, ansiedad y depresión, con altas puntuaciones en síntomas físicos y emocionales. Las tasas de suicidio también son más elevadas en este grupo, mayor riesgo de parto prematuro y de dar a luz a niños de menor peso que la población general, a pesar de realizar más ecografías y seguir mejores hábitos de salud durante el embarazo.

Algunos autores consideran a las mujeres médicas embarazadas como un grupo obstétrico de alto riesgo. Varias investigaciones realizadas en el Reino Unido señalan que las mujeres médicas consumen más alcohol que sus colegas masculinos, especialmente si trabajan en el medio hospitalario, como una forma de afrontar el estrés.

A nivel familiar, cuanto más hijos se tienen (especialmente mayores) parece observarse un mayor uso del alcohol como ansiolítico.

En un estudio longitudinal a 10 años de 300 médicos, iniciado durante el período de estudios universitarios, se detectó la existencia de síntomas de tipo depresivo o depresión franca en el período de formación, que predice el desarrollo posterior de cuadros depresivos en los médicos varones; sin embargo, las mujeres sufren más depresión una vez terminados sus estudios.

Podría inferirse que es el estrés ligado al trabajo lo que impacta negativamente en la salud mental de las mujeres y no sus estructuras previas o antecedentes. Las médicas tienen un 60 por ciento de probabilidades más de sufrir de síndrome de desgaste profesional o *burn-out*.

Un dato para tener en cuenta, es que las mujeres psiquiatras tendrían peor salud, consumen más tabaco y alcohol que sus colegas de otras especialidades.

## Médicos

Algunas especialidades médicas parecen mostrar una mayor vulnerabilidad: anestesiólogos, emergentología y salud mental. Entre estos últimos la incidencia de los trastornos depresivos y el consumo de alcohol son mayores que en el resto de los profesionales, siendo la tasa de suicidio entre los psiquiatras el doble que en el resto de especialistas.

Un número de estudios transversales han reportado mayores tasas de depresión y *burn-out* en psiquiatras que en médicos de otras especialidades. (CUADRO 3)

**CUADRO 3. DEPRESIÓN Y ESTRÉS EN DIFERENTES ESPECIALIDADES MÉDICAS EN 17 AÑOS** (Firth-Cozens, 2007)

Especialidad	n	Médicos		Estudiantes
		Depresión*	Estrés**	Estrés
Psiquiatría	10	1.16	16	13.4
Medicina práctica	10	0.79	12.9	11.5
Medicina interna	24	0.84	11.9	11.5
Cirugía	9	0.73	10.6	0.8
Anestesiología/Radiología	12	0.78	11.5	13
Laboratorio	11	1.07	11.8	12.7

\* Inventario de síntomas SCL-90R, Derogatis, 1973.

\*\*Cuestionario de Salud General. (GHQ-12, Goldberg, 1978)

Estudios longitudinales en el Reino Unido también sugieren a los psiquiatras como un grupo con altos niveles de estrés, insatisfacción laboral y depresión; niveles superiores a otras especialidades. Paradójicamente al evaluar años en el ejercicio profesional, se encontró mayores niveles de estrés y *burn-out* en los psiquiatras más jóvenes.

## Trastornos mentales

Existe una relación directamente proporcional entre *burn-out* y morbilidad psiquiátrica: cuanto más alto es el nivel de desgaste profesional mayor es la prevalencia de trastornos mentales y es superior el porcentaje de bajas laborales de origen psiquiátrico.

A los niveles de estrés y *burn-out* se los relaciona directamente con los trastornos afectivos, en particular los de origen depresivo, y al consumo de alcohol. Este último puede ser utilizado como un mecanismo de *coping* o de confrontación para el estrés y la ansiedad.

Es conocido el consumo de alcohol durante las horas de trabajo. En una encuesta relacionada en Inglaterra y EE.UU. con la siguiente pregunta:

“¿Conoce a alguien severamente afectado por el consumo de alcohol estando de guardia?”

El 14% de la población inglesa y el 20% de la americana respondieron de manera afirmativa. A pesar de que el sistema norteamericano parece ser más restrictivo con el alcohol, tiene un mayor porcentaje de médicos con consumo de alcohol problemático detectado por sus compañeros.

En una muestra de 82 profesionales de la sanidad el estrés era señalado como responsable de una menor calidad asistencial en la mitad de los casos y en un 40% de la irritabilidad y el enfado hacia el paciente.

Los médicos reconocen que el alcohol es causa directa del 7,4% de los errores médicos serios sin consecuencia letal y del 2,4 % de los fallecimientos de los pacientes. La prevalencia llega al 46% con síntomas de *burn-out* avanzado.

## Tratamiento

Desde hace años crece a nivel mundial la preocupación respecto del impacto y el deterioro en la salud mental de los trabajadores del sector

de la sanidad. Tanto, que se han implementado diversas estrategias que posibiliten un abordaje integral, no punitivo, que garantice el acceso a tratamientos con los mejores estándares a los profesionales, lo que necesariamente redundará en una mejor calidad asistencial a la población general.

Estas estrategias incluyen considerar que es necesario contar con programas específicos preventivo-asistenciales, como respuesta a que más del 50% de los médicos que solicitan ayuda se sienten más cómodos si son evaluados por “...doctores específicos de doctores...”.

En 1990 se creó en los EE.UU. la *Federation of State Physician Health Programs* y la Asociación Médica de Canadá publicó en 1998 la *Physician health policy and well-being*, que originó años más tarde la *Canadian Physician Health Network* y en 2003 a la fundación de la *Canadian Medical Association Centre for Physician Health and Well-being*.

En Inglaterra, desde 1980 existen los denominados *Health Procedures del General Medical Council* para protocolizar el abordaje de médicos enfermos con problemas en sus prácticas médicas.

El *Nacional Counselling Service for Sick Doctors* y la *British Medical Association* disponen de una línea de asistencia telefónica que atiende especialmente las peticiones relacionadas con el estrés, conflictos de pareja, etcétera.

En 1995 se creó, además, el *Sick Doctor's Trust* para el tratamiento de médicos adictos.

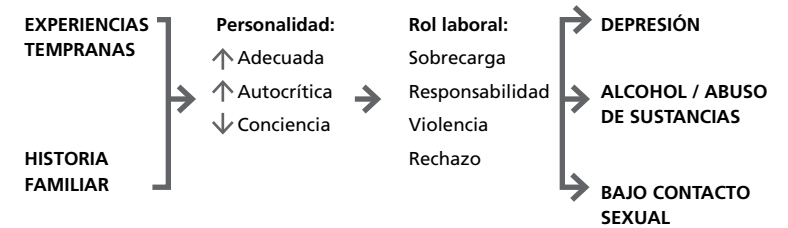
En Australia, desde 1982 el *Doctor's Health Advisory Service*, que bajo el lema que “ningún problema es demasiado grave ni demasiado trivial”, se expande a todos los estados australianos.

En la Argentina, en el año 2006, bajo la dirección del Distrito III del Colegio de Médicos de la Provincia de Buenos Aires se ha creado el Programa de Atención en Salud Mental al Médico (PASMME)

Dado que el *burn-out* es un proceso que cursa en varias etapas, corresponde una estrategia terapéutica específica a cada uno de ellos:

1. **forma leve:** aparecen síntomas físicos vagos e inespecíficos (cefaleas, dolores de espalda, lumbalgias), el afectado se vuelve poco operativo;
2. **forma moderada:** se manifiesta con insomnio, déficit atencional y de la concentración, tendencia a la automedicación;
3. **forma grave:** aumenta el ausentismo laboral, aversión por la tarea, cinismo, puede comenzar el abuso de alcohol y psicofármacos;
4. **forma extrema:** aislamiento, crisis existencial. Depresión crónica, riesgo de suicidio.

**CUADRO 4.** MODELO DE DESARROLLO DE TRASTORNOS EN LA SALUD MENTAL DE PSIQUIATRAS (Firth-Cozens, 2007)



### Tratamiento psicofarmacológico

El tratamiento psicofarmacológico debe ser parte de la estrategia general del tratamiento y consensuado con el consultante, teniendo en cuenta que:

- es de rara aparición un “cuadro puro”;
- el profesional llega a la consulta por síntomas asociados a otras comorbilidades;
- el trastorno es de evolución crónica;
- la bibliografía publicada señala al estrés crónico como la base neurofisiológica del cuadro clínico;
- al inicio del tratamiento, por las propias características profesionales y como parte de los síntomas del cuadro, hay desconfianza y desesperanza;
- no hay hasta la fecha un fármaco sugerido como de primera elección;
- en la llamada patología dual, debemos tener prudencia en el uso de benzodiazepinas; generalmente llegan a la consulta automedicados.

Tomando estas consideraciones, la elección del psicofármaco se hará según el perfil clínico.

Hay consenso que los estadios III y IV requieren tratamiento psicofarmacológico, observándose mejor respuesta con:

#### Antidepresivos IRSS o duales en dosis habituales:

- mirtazapina:** en presencia de insomnio y/o pérdida de peso;
- venlafaxina:** en presencia de síntomas de aislamiento, evitativos, depresivos y de cinismo marcado;

**sertralina:** con mayor presencia de síntomas asociados al estrés, irritabilidad, hiperactividad, ansiedad;  
**paroxetina:** en situaciones de ansiedad o hiperalerta;  
**carbamazepina:** en situaciones de impulsividad, inestabilidad emocional.

## Conclusiones

- las tasas de recuperación en médicos adictos es superior a las de la población general (la abstinencia después de 2 años fue del 84% en el *Reading-New Jersey Physician Program*;
- la tasa de rehabilitación a los 5 años es de entre el 75-88%, frente al 66 % de la población general;
- las tasas de recuperación en médicos y pacientes de clase media tratados en un programa protocolizado hospitalario fue del 83% en médicos vs. 62% en no-médicos, luego de haber completado con éxito el programa de tratamiento;
- ha sido ampliamente documentado en innumerables investigaciones el impacto en la salud mental de los trabajadores de la salud, con cifras alarmantes. Los informes sobre los resultados de la implementación de terapéuticas específicas, comparados con la población general, tienen mejor evolución;
- es recomendable, como especialistas, contribuir a la búsqueda de estrategias eficaces para la detección y el tratamiento precoz de los padecimientos ligados al ejercicio de nuestra profesión, de los cuales no sólo no estamos exentos sino que constituimos un grupo de riesgo.

## Bibliografía

- Bentolila S.:** "Dispositivos de Intervención de Salud Mental en Emergencias y Catástrofes: Módulo I: Consideraciones clínicas de los trastornos asociados a experiencias traumáticas; Módulo II: Dispositivos de intervención de salud mental en emergencias y catástrofes. Principios básicos de intervención en incidentes críticos", Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, La Plata, abril 2005.
- Domino K. B., Hornbein T. F., Polissar N. L. y col.:** "Risk factors for relapse in health care professionals with substance use disorders". *JAMA* 2005; 293 (Nº 12): 1453-1459.
- Firth-Cozens J.:** "Improving the health of psychiatrists". *Advances in Psychiatric Treatment* 2007; 13: 161-168.

- Frank E., Boswell L., Dickstein L. J. y col.:** "Characteristics of female psychiatrists". *American Journal of Psychiatry* 2001; 158: 205-212.
- Freudenberger H.:** "Staff burnout". *Journal of Social Issues*, 1974; 30: 159-165.
- Freudenberger H.:** "Burnout: The High Cost of High Achievement."
- Gastfried D. R.:** "Physician substance abuse and recovery: what does it mean for physicians and everyone else?". *JAMA* 2005; 293: 1.513-1.515.
- Grassi L., Magnani K.:** "Psychiatric morbidity and burnout in the medical profession: an Italian study of general practitioners and hospital physicians". *Psychotherapy Psychosomatic* 2000; 69: 329-34.
- Hawton K., Clements A., Sakarovitch C. y col.:** "Suicide in doctors: a study of risk according to gender, seniority and speciality in medical practitioners in England and Wales, 1979-1995". *Journal of Epidemiology and Community Health* 2001; 55: 296-301.
- Holloway F., Szmukler G., Carson J.:** "Support systems. 1. Introduction". *Advances in Psychiatric Treatment* 2000; 6: 226-235.
- Jenkins K., Wong D. A.:** "Survey of professional satisfaction among Canadian anesthesiologists". *Canadian Journal of Anesthesia* 2001; 48: 637-645.
- Jiménez Alvarez C., Morales Torres J. L., Martínez C.:** "Study of burnout syndrome in Spanish pediatric surgeons". *Cir. Pediatr.* 2002; 15: 73-78.
- Malasch C.:** "Malasch burnout inventory. Manual research edition". University of California, Palo Alto: Consulting Psychologist Press, 1986.
- Marshall R. E., Kasman C.:** "Burnout in the neonatal intensive care unit", *Pediatrics* 1992; 65: 1.161-73.
- Martínez M.; Guerra P.:** "Síndrome de burnout: el riesgo de ser profesional de ayuda". *Revista Salud y Cambio*, 1997; 6-23.
- McManus I. C., Winder B. C., Gordon D.:** "The causal links between stress and burnout in a longitudinal study of UK doctors". *Lancet* 2002; 359 (9323): 2.089-2.090.
- Rich C. L., Pitts F. N.:** "Suicide by psychiatrists: a study of medical specialist among 18.730 consecutive physician deaths during a five-year period 1967-72", *J. Clin. Psychiatry* 1980; 41(8): 261-263.
- Shanafelt T., Bradley K., Wipf J. y col.:** "Burnout and self-reported patient care in an internal medicine residency program". *Ann. Intern. Med.* 2002; 136: 358-367.
- Tops M., Boksem M. A. S., Wijers A. A., van Duinen H., Den Bpen J. A., Meijman T. F., Korf J.:** "The psychobiology of burnout: are there two different syndromes?". *Neuropsychobiology* 2007; 55: 143-150.

## c2.

### Depresión resistente: nuevas opciones de tratamiento

PATRICIA FRIEDER

La depresión resistente al tratamiento es uno de los mayores desafíos clínicos que debe encarar el psiquiatra. El objetivo de esta presentación es evaluar las distintas opciones disponibles en pacientes con depresión resistente al tratamiento.

Se utilizan diversas escalas para evaluar los resultados de los tratamientos farmacológicos. Las más conocidas son: la Escala de Depresión de Hamilton, en su versión de 17 ítems (1960), la Escala de Montgomery-Åsberg (MÅDRS, 1979) y la Escala de Impresión Clínica Global (CGI).

Los puntajes de la Escala de Depresión de Hamilton son:

< 7:	Normal
8-13:	Depresión leve
14-18:	Depresión moderada
19-22:	Depresión severa

### ¿Cómo se definen los resultados de un tratamiento psicofarmacológico?

Se efectúa una evaluación basal, antes de comenzar el tratamiento, en las distintas semanas que dura el tratamiento y una evaluación al finalizar el mismo. En base a las variaciones en los puntajes de las escalas, se considera:

- **No respuesta:** cuando aparece menos de un 20% de mejoría. No hay reducción significativa o hay empeoramiento de la severidad de la sintomatología.
- **Respuesta parcial:** cuando aparece una mejoría de entre el 25 y el 50%.
- **Respuesta:** cuando aparece más del 50% de mejoría, pero persisten síntomas residuales.
- **Remisión:** cuando existe resolución total de la depresión, con ausencia de síntomas y restauración del funcionamiento psicosocial/ocupacional.

En un metaanálisis donde se evaluaron 25 estudios randomizados, controlados comparados con placebo, con más de 4.000 pacientes, se encontró que aproximadamente un 30% de los pacientes no alcanzaban los criterios para ser considerados con respuesta al tratamiento y un 50% no alcanzaban los criterios para remisión. Sólo el 35% de los pacientes fueron considerados no respondedores y un 11% sólo presentó una respuesta parcial.

### Depresión resistente al tratamiento

La definición tradicional de depresión resistente al tratamiento requiere de una respuesta inadecuada a un curso de tratamiento adecuado, en un paciente que presenta criterios para el trastorno depresivo mayor. En el CUADRO 1 se detallan los distintos factores que deben ser tomados en cuenta cuando el paciente no responde al primer antidepresivo que se le prescribe.

Muchos pacientes son en realidad pseudoresistentes, ya sea por que no reciben las dosis o el tiempo adecuados del antidepresivo. Un estudio del año 2008, que incluyó a 1.064 pacientes para evaluar patrones nacionales de prescripción, mostró que 1 de cada 10 adultos recibe tratamiento anti-

depresivo y al 73% se lo prescribe un médico general: se administran dosis bajas y el 42% suspende el tratamiento antes de los 30 días.

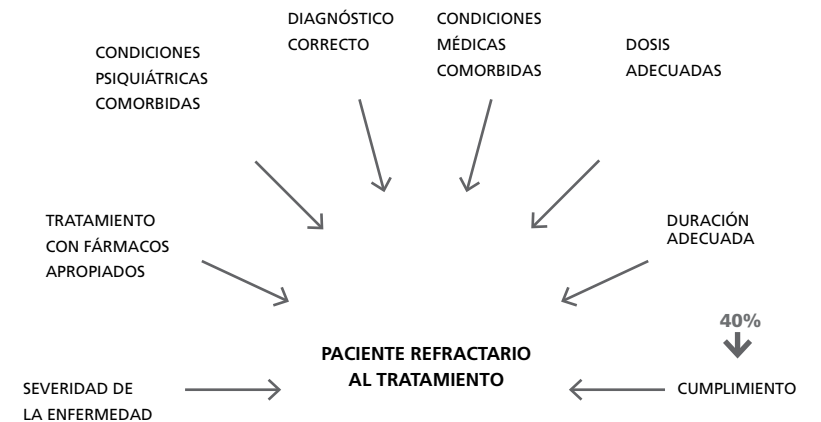
Otros estudios señalan que sólo el 40% de los pacientes en atención primaria toman antidepresivos en dosis adecuadas durante los primeros seis meses de tratamiento. La falta de adherencia al tratamiento frecuentemente se ha correlacionado con intolerancia a los efectos adversos y en pacientes jóvenes.

En general, se considera que 6 semanas son un tiempo adecuado para obtener respuesta a un tratamiento con antidepresivos, aunque un subgrupo de pacientes puede requerir un curso mayor para responder. Otro factor importante a considerar es la revisión diagnóstica, tanto el diagnóstico primario como la presencia de comorbilidad.

Si el paciente presenta una depresión psicótica, deberá indicarse un antipsicótico asociado al antidepresivo para lograr la respuesta terapéutica. Si se trata de una depresión bipolar, se asociará un estabilizador del ánimo o un antipsicótico atípico. Si presenta otros trastornos del eje I del DSM-IV, estos pueden ser un factor de pobre respuesta si no se tratan correctamente.

La comorbilidad con trastornos de ansiedad es un predictor de resistencia. También deberá evaluarse si existen trastornos médicos (por ejemplo, el hipotiroidismo), que deberán ser tratados específicamente.

**CUADRO 1. FACTORES A CONSIDERAR EN PACIENTES QUE FRACASAN CON EL PRIMER ANTIDEPRESIVO EN MONOTERAPIA**



## ¿Cómo se define la resistencia al tratamiento?

Si bien no existe consenso definitivo, diversos autores han delineado criterios que consideran estadios o grados crecientes de resistencia.

En general, el primer antidepresivo con el que se inicia el tratamiento pertenece a la familia de los IRSS. En el estadio siguiente, es común el uso de un antidepresivo de distinta clase, como por ejemplo un IRSN (inhibidor de serotonina-noradrenalina), como la venlafaxina o duloxetine o IRDA (Inhibidor de Noradrenalina-Dopamina) como el bupropión.

La OMS considera resistentes a los pacientes que no responden a un tricíclico (3<sup>er</sup> estadio) o a un IMAO (4<sup>o</sup> estadio).

El último estadio está representado por los pacientes que no responden al TEC. En este esquema, habría una jerarquía que implica que los IMAO serían los antidepresivos más potentes, seguidos por los tricíclicos y los antidepresivos duales. Además no se tiene en cuenta las potenciaciones o combinaciones posibles.

**CUADRO 2.** CRITERIOS PARA DEPRESIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO  
(Thase, 1997)

<b>ESTADIO I</b>
FRACASO DE $\geq 1$ ENSAYO ADECUADO DE MONOTERAPIA CON ANTIDEPRESIVO
<b>ESTADIO II</b>
ESTADIO I + FRACASO DE ENSAYO ADECUADO DE ANTIDEPRESIVO DE DIFERENTE CLASE
<b>ESTADIO III</b>
ESTADIO II + FRACASO DE ENSAYO ADECUADO CON TRICICLICO
<b>ESTADIO IV</b>
ESTADIO III + FRACASO DE ENSAYO ADECUADO CON IMAO
<b>ESTADIO V</b>
ESTADIO IV + FRACASO DE TEC

## Estrategias de tratamiento en la depresión resistente

Las estrategias utilizadas en el tratamiento de la depresión resistente son:

1. incremento de dosis;
2. sustitución;
3. combinación;
4. potenciación.

### 1. Incremento de dosis

Es el uso de dosis más altas que las consideradas estándar para un antidepresivo determinado.

La racionalidad es tratar de conseguir un nivel plasmático adecuado en metabolizadores rápidos o lograr un efecto neuroquímico diferente (por ej. con venlafaxina, que a mayor dosis presenta mayor afinidad por el transportador de noradrenalina).

Las ventajas del incremento de dosis son:

- a) se mantiene el beneficio parcial;
- b) es simple, fácilmente aceptable por el paciente;
- c) el perfil de efectos adversos ya es conocido.

Las desventajas del incremento de dosis son:

- a) un mayor costo de la medicación;
- b) los efectos adversos pueden resultar excesivos;
- c) se debe monitorear la presión arterial (en el caso de la venlafaxina);
- d) se deben realizar controles electrocardiográficos en el caso de los antidepresivos tricíclicos.

Existen numerosos estudios abiertos de incremento de dosis con tricíclicos y con IMAO, que demuestran que esta estrategia es muy útil, pero con estos fármacos los efectos adversos (incremento de peso, efectos anticolinérgicos, toxicidad cardíaca) pueden ser muy conflictivos en el control metódico de los pacientes.

En general, las dosis altas de IRSS se toleran bien y hay estudios con 400-600 mg de venlafaxina, con buena respuesta y tolerancia.

El incremento de dosis de antidepresivos es la primera recomendación de la guía de tratamiento del trastorno depresivo mayor frente a respuesta parcial o falta de respuesta.

También puede ocurrir que un paciente que haya respondido adecuadamente a un antidepresivo recaiga en el curso del tratamiento. Varios estudios muestran que en estos casos, los pacientes se recuperan con el aumento de las dosis, por lo que se considera el primer paso en caso de recaídas.

Se recomienda que el incremento de las dosis se efectúe de manera gradual, al 50-100%. Se deberán esperar 4 semanas para evaluar los resultados de esta estrategia. Si no aparecen efectos adversos importantes, se pueden considerar mayores incrementos de dosis.



## 2. Sustitución

La segunda estrategia es la sustitución, o sea el cambio por otro antidepresivo. En este caso, se puede cambiar dentro de la misma clase (ej. de un IRSS a otro IRSS) o a una clase diferente de antidepresivos.

Los objetivos del cambio por otro antidepresivo son los siguientes

- a) para aliviar efectos adversos durante la fase aguda (insomnio, inquietud, agitación) o en el largo plazo (disfunción sexual, aumento de peso);
- b) para mejorar los resultados en pacientes no respondedores o en pacientes con respuesta parcial pero con efectos adversos significativos.

Es recomendable el cambio del antidepresivo:

- a) si existe intolerancia durante la fase aguda;
- b) si la intolerancia aparece en el largo plazo, se recomienda comenzar con el nuevo fármaco mientras se disminuye lentamente el antidepresivo no tolerado.
- c) si el cambio se debe a falta de respuesta con el primer antidepresivo, se recomienda o bien suspenderlo y comenzar con el nuevo fármaco, o ir bajando el antidepresivo que fracasó mientras se aumenta gradualmente el siguiente antidepresivo. Se deberá tener en cuenta que si están involucrados los IMAO, se deberá hacer un *wash-out* obligatorio de dos semanas.

### Cambio dentro de la misma clase

Racionalidad: numerosos estudios demuestran que pacientes intolerantes a un IRSS pueden tolerar otro IRSS, así como pacientes que no responden a un IRSS pueden responder a otro IRSS, ya que existen diferencias farmacológicas y farmacocinéticas dentro de los miembros de una misma clase. (CUADRO 3)

### Cambiar a una clase diferente de antidepresivo

Racionalidad: para obtener un efecto neuroquímico diferente (por ej. de un fármaco selectivo a uno de acción dual). Los pacientes que no toleran un fármaco podrían tolerar mejor otro, con perfil diferente de efectos adversos.

En un meta-análisis reciente, de 1.490 pacientes el 28% remitió al cambiar por un no-IRSS (venlafaxina, bupropión, mirtazapina) vs. el 23,5% que remitió al cambiar por otro IRSS.

### CUADRO 3. SUSTITUCIÓN DE UN IRSS POR OTRO IRSS

(Poirier, 1999)

<b>EN ESTUDIOS ABIERTOS SE ENCONTRO UN 50-60% DE TASAS DE RESPUESTA AL CAMBIAR:</b>	
FLUOXETINA > SERTRALINA	71% (79/112)
FLUOXETINA > SERTRALINA	42% (13/31)
SERTRALINA > FLUOXETINA	63% (13/31)
FLUOXETINA > CITALOPRAM	62% (35/57)
PAROXETINA > CITALOPRAM	62% (32/51)
FLUOXETINA > CITALOPRAM	65% (36/55)
<b>VENTAJAS</b>	
CAMBIO INMEDIATO BIEN TOLERADO	
<b>DESVENTAJAS</b>	
POSIBLE MENOR EFECTIVIDAD QUE AL CAMBIAR POR UN NO-IRSS	

### Ventajas y desventajas de la sustitución de antidepresivo

Ventajas:

- a) es un abordaje aceptable para el paciente;
- b) el costo de la medicación generalmente se reduce en comparación con el incremento de dosis o la polifarmacia;
- c) el nuevo fármaco puede tener un perfil de efectos adversos más aceptable.

Desventajas:

- a) pérdida potencial del beneficio parcial;
- b) los efectos adversos pueden ser diferentes pero no mejores;
- c) pueden aparecer síntomas severos de discontinuación del primer antidepresivo (sobre todo con paroxetina o venlafaxina).

Al cambiar a una clase diferente, existen diversas alternativas:

**Duales:** inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina: venlafaxina, duloxetine o mirtazapina, que aumenta la liberación de noradrenalina y serotonina por bloqueo presináptico.

Racionalidad: poseen acción dual sobre serotonina y noradrenalina, que presentan roles diferentes en el sistema nervioso central, y esto podría conferirles efectos sinérgicos. Existen evidencias que indican superioridad en los pacientes con depresión melancólica, severa.

En general la tasa de respuesta en los estudios abiertos en los que los pacientes no habían respondido a 1-3 antidepresivos previos y se cambió por venlafaxina, fue del 30 al 70%. En cuanto a los estudios doble-ciego, se realizó un metaanálisis sobre 34 de ellos (2007): 4.191 pacientes tratados con venlafaxina (dosis promedio: 150mg/día), vs. 3.621 pacientes tratados con diferentes IRSS (fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina y citalopram). El resultado mostró un 5,9% de mayor remisión en los pacientes tratados con venlafaxina. Otros estudios con duloxetina en 1.500 pacientes muestran tasas similares, con un 5% de mayor remisión respecto de los pacientes tratados con un antidepresivo IRSS.

### Sustitución por Mirtazapina

El 47% de los pacientes que no toleraron o no respondieron a un IRSS, mostraron buena respuesta a la mirtazapina. El bloqueo de los receptores 5HT2 y 5HT3 puede prevenir los síntomas de discontinuación (ansiedad y náuseas) y en general el cambio inmediato es bien tolerado. Las desventajas serían el aumento de apetito y peso y la sedación diurna.

### Sustitución por bupropión

Es una de las sustituciones más utilizadas, ya que el bupropión es un antidepresivo con menor incidencia de aumento de peso y de efectos adversos sexuales que los IRSS. Pueden aparecer síntomas de discontinuación con algunos IRSS.

### Sustitución por tricíclicos o IMAO

Si bien el 50-60% de los pacientes responden a esta estrategia, y el costo es bajo, no suelen utilizarse estos fármacos por su perfil de efectos adversos (tricíclicos: sedación, somnolencia, aumento de apetito y peso, efectos anticolinérgicos, letalidad en sobredosis; IMAO: restricciones dietéticas, riesgo de crisis hipertensivas y síndrome serotoninérgico). En EE.UU. recientemente ha comenzado a comercializarse la selegilina (IMAOB) en parches transdermales, en pacientes con depresión atípica.

El CUADRO 4 muestra en qué situaciones se recomienda el incremento de dosis o la sustitución por otro antidepresivo.

**CUADRO 4.** FACTORES QUE FAVORECEN EL INCREMENTO DE DOSIS VS. LA SUSTITUCIÓN DEL ANTIDEPRESIVO

FACTORES QUE FAVORECEN EL INCREMENTO DE DOSIS	FACTORES QUE FAVORECEN LA SUSTITUCIÓN
RESPUESTA PARCIAL	NO RESPUESTA
RESPUESTA SIN REMISIÓN	RESPUESTA PARCIAL CON EFECTOS ADVERSOS SIGNIFICATIVOS
NO RESPUESTA EN AUSENCIA DE EFECTOS ADVERSOS	RESPUESTA SIN REMISIÓN CON EFECTOS ADVERSOS INTOLERABLES

### 3. Combinación

Es el uso concomitante de más de un antidepresivo. En general se usan antidepresivos de diferente clase, con diferentes mecanismos de acción.

Racionalidad: algunas combinaciones de antidepresivos pueden beneficiarse de sinergismos farmacológicos y moleculares. Hay numerosos estudios que demuestran la seguridad y eficacia de algunas combinaciones de antidepresivos. Las combinaciones de fármacos se usan en otras áreas de la medicina (cáncer, hipertensión, Sida, tuberculosis). En casos de intolerancia se puede agregar otro antidepresivo que neutralice los efectos adversos no tolerados.

Combinaciones estudiadas:

- IRSS + bupropión
- IRSN + bupropión
- IRSS + IRSN
- IRSN + IRSN
- IRSS + tricíclicos
- IRSN + tricíclicos

En la búsqueda en Medline, de los últimos 15 años se encontraron 27 estudios en depresión resistente, de los cuales sólo 5 eran de características doble-ciego y los 22 restantes eran estudios abiertos. La tasa

promedio de respuesta para la combinación de antidepresivos en depresión resistente es del 62,2%.

La combinación de IRSS/IRSN + bupropión es útil en la apatía, disfunción sexual y respuesta parcial. Se utiliza el Bupropión en dosis de 150-300mg. La tasa promedio de respuesta en los estudios abiertos es del 40-83% y se la considera una combinación segura y eficaz.

La combinación de IRSS/IRSN + mirtazapina es útil para mejorar el sueño, el apetito y la función sexual. El antagonismo 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>3</sub> mejora el insomnio y las náuseas de los IRSS/IRSN. La dosis de mirtazapina varía entre 15-30mg a la noche. La tasa promedio de respuesta en los estudios fue del 64%.

**4. Potenciación**

Consiste en el agregado de fármacos o precursores que, sin ser antidepresivos *per se*, potencian su acción y pueden revertir la ineficacia o la eficacia parcial de un antidepresivo en curso.

Son objetivos de la potenciación:

- a) al final de un tratamiento ineficaz: para aumentar la respuesta en un respondedor parcial o para lograr respuesta en un no respondedor;
- b) al inicio de un tratamiento: para acelerar la respuesta o aumentar la frecuencia de respuesta.

Diversos fármacos han sido estudiados para la estrategia de potenciación. En el CUADRO 5 se observan los niveles de evidencia o eficacia para la depresión resistente al tratamiento.

**Litio**

Fue utilizado por primera vez en 1982, en pacientes que no respondieron a un tratamiento de 4 semanas con imipramina. Se postula como mecanismo de acción un efecto potenciador sobre la serotonina o sobre el ciclo del fosfoinositol. Generalmente se utiliza una dosis de 300-900mg/día y sería efectivo a partir de una litemia de 0,4mEq/l. La respuesta puede aparecer ya a las 48-72 horas o a las 2 semanas. Es la estrategia de potenciación más estudiada, pero fundamentalmente cuando no hay respuesta a tricíclicos. Debe mantenerse durante 1 año como mínimo. Existen aproximadamente 28 estudios clínicos, en 838 pacientes (10 estudios doble-ciego, 4 de comparación y 14 estudios abiertos), con una respuesta del 50% a las 2 semanas.

**CUADRO 5. FÁRMACOS UTILIZADOS EN POTENCIACIÓN EN LA DEPRESIÓN RESISTENTE (Nemeroff, 2007)**

Fármaco	Nivel de eficacia o evidencia en DRT
LITIO	A (CON TRICÍCLICOS)
	C (CON IRSS)
BUPROPIÓN O MIRTAZAPINA	B
ANTICONSULSIVANTES (lamotrigina, divalproato, carbamazepina)	B
T3	B (CON TRICÍCLICOS)
	C (CON IRSS)
ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS	A (ARIPIRAZOL)
	B (OLANZAPINA)
	C (OTROS ATÍPICOS)
AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS (pramipexole)	C
PINDOLOL	C
ESTIMULANTES	C
BUSPIRONA	B
MODAFINILO	B/C
TESTOSTERONA, ESTRÓGENOS	C
OTROS (SAME, omega 3, inositol)	C

A: ≥ 2 estudios doble-ciego controlados con placebo con número adecuado.  
 B: ≥ 1 estudio doble-ciego controlado con placebo. (o múltiples estudios menores)  
 C: evidencia positiva de estudios abiertos o series de casos.

**Hormona tiroidea**

Existen evidencias tanto de aceleración de respuesta como de eficacia en depresión resistente al tratamiento, sobre todo con T3, que es la más utilizada, en dosis de 10-75mcg/día. Se desconoce con exactitud el mecanismo de acción de esta potenciación. Es una potenciación segura, eficaz y de bajo costo, pero faltan estudios controlados. En un estudio se observó que los pacientes con el subtipo de depresión atípica, presentaban 100% de respuesta y 80% de remisión con esta estrategia, vs. el 13% en el subtipo melancólico. (CUADRO 6)

**CUADRO 6. POTENCIACIÓN CON HORMONAS TIROIDEAS EN DEPRESIÓN RESISTENTE**

REVISIÓN DE 5 RCT Y 3 ESTUDIOS ABIERTOS <sup>1</sup>	ESTUDIO ABIERTO DE 3 SEMANAS EN 12 PACIENTES (8 M Y 4V) QUE NO RESPONDIERON A IRSS 6 SEMANAS <sup>2</sup>	ESTUDIO ABIERTO DE 4 SEMANAS EN 20 PACIENTES QUE NO REPODIERON A IRSS 8 SEMANAS <sup>3</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>3 RCT SE COMENZO CON T3 DESDE EL INICIO</li> <li>-1+</li> <li>-1-</li> <li>-TENDENCIA +</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>5 SERT 130 MG/D</li> <li>4 CIT 50 MG/D</li> <li>2 FLUOX 150 MG/D</li> <li>1 PAROX 40 MG/D</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>50 µG DE T3</li> <li>RESPUESTA 35% (7)</li> <li>REMISIÓN 30% (6)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>2 RCT SE AGREGO T3 EN DRT</li> <li>-BUENA RESPUESTA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RESPUESTA 42% (5)</li> <li>REMISIÓN (3) A LAS 3 SEMANAS (25 A 50 µG)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SUBTIPO ATÍPICO (5)</li> <li>-RESPUESTA 100%</li> <li>-REMISIÓN 80%</li> <li>SUBTIPO MELANCÓLICO (15)</li> <li>-RESPUESTA 13,3%</li> <li>-REMISIÓN 13,3%</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>3 ESTUDIOS ABIERTOS MOSTRARON BUENA RESPUESTA</li> </ul>		

<sup>1</sup> Cooper-Kazar R. Int. J. Neuropsychopharmacol, 2008 Aug. 11 (5) 685-699.  
<sup>2</sup> Abraham G et al. J. Affect Disord, 2006 Apr 91 (2-3): 211-215.  
<sup>3</sup> Iosifescu DV et al. J. Clin. Psychiatry, 2006 Oct. 51(12):791-793.

**CUADRO 7. POTENCIACIÓN CON LAMOTRIGINA EN DEPRESIÓN RESISTENTE**

ESTUDIOS ABIERTOS	ESTUDIO DOBLE CIEGO CONTROLADO CON PBO	ESTUDIO DOBLE CIEGO CONTROLADO CON PBO
<ul style="list-style-type: none"> <li>15/31 (48%) PACIENTES QUE TERMINARON UN ESTUDIO DE 6 SEMANAS FUERON CONSIDERADOS "MEJORADOS O MUY MEJORADOS" <sup>1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>40 PACIENTES CON PAROXETINA + 200 MG DE LAMOTRIGINA O PBO DURANTE 9 SEMANAS <sup>3</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>23 PACIENTES BIPOLARES II (8) Y CON DM (15) CON DRT <sup>4</sup></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>76% DE PACIENTES CON DEPRESIÓN UNIPOLAR, DRT, MOSTRARON MEJORÍA <sup>2</sup></li> </ul>	<p><b>MEJORÍA EN SÍNTOMAS ESPECÍFICOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ANIMO DEPRIMIDO</li> <li>- SENTIMIENTOS DE CULPA</li> <li>- TRABAJO E INTERESES</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>20 MG DE FLUO + LAMOTRIGINA</li> <li>25-100 MG (13)</li> <li>FLUO + PBO (10)</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>AGREGADO DE LAMOTRIGINA FUE SUPERIOR AL PBO EN CGI FINAL (6 SEMANAS)</li> <li>84% VS. 30%</li> </ul>

<sup>1</sup> J.G. and Jamhour N.J. J. Clin. Psychiatry, 2002.  
<sup>2</sup> Rocha Barbe F.L. and Hara C. Int. Clin. Psychopharmacol, 2003.  
<sup>3</sup> Normann et al. J. Clin. Psychiatry, 2002.  
<sup>4</sup> Barbosa L. et al. J. Clin. Psychiatry, 2003.

**CUADRO 8. POTENCIACIÓN CON LAMOTRIGINA EN DEPRESIÓN RESISTENTE**

ESTUDIO ABIERTO LITIO VS. LAMOTRIGINA 8 SEMANAS	ESTUDIO ABIERTO A 6 MESES	ESTUDIO ABIERTO A 1 AÑO
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>34 PACIENTES CON DRT</b></li> <li>RESPUESTA</li> <li>- 53% LAMOTRIGINA</li> <li>- 41% LITIO</li> <li>REMISION</li> <li>- 23% LAMOTRIGINA</li> <li>- 18% LITIO</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>14 PACIENTES CON DRT SE AGREGO LAMOTRIGINA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>34 PACIENTES CON DRT</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>NO HUBO DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ENTRE AMBOS GRUPOS <sup>1</sup></b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A LAS 8 SEMANAS HUBO MEJORÍAS EN EL CGI QUE SE MANTUVIERON <sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>MEJORIA EN SÍNTOMAS DE DEPRESIÓN, ANSIEDAD, PÉRDIDA DE INTERÉS, BAJA ENERGÍA, IRRITABILIDAD <sup>3</sup></li> </ul>

**Lamotrigina**

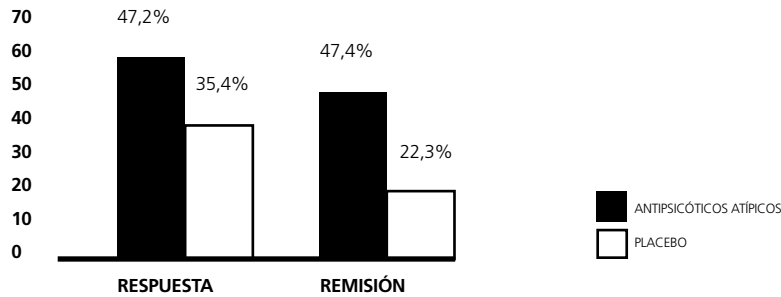
Si bien existen pocos estudios en depresión resistente al tratamiento, es una estrategia de potenciación con tasas de respuesta y remisión similares al litio, pero sin los efectos adversos (temblor, hipotiroidismo, aumento de peso). (CUADROS 7 Y 8)

**Antipsicóticos atípicos**

Esta estrategia de potenciación es una de las más utilizadas. El mecanismo de acción que se postula sería un incremento de liberación de noradrenalina, por desensibilización de los autorreceptores presinápticos -2 en el soma de las neuronas noradrenérgicas y potenciación del bloqueo de los receptores 5-HT2a. (que se encuentran en interneuronas gabaérgicas que inhiben a las neuronas noradrenérgicas)

Las tasas de respuesta son del 57,2% y las tasas de remisión del 47,4%, según un meta-análisis realizado sobre 10 estudios doble-ciego controlados con placebo, con 1.500 pacientes. (CUADRO 9)

**CUADRO 9. POTENCIACIÓN CON ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS EN DEPRESIÓN RESISTENTE.** (Papakostas, 2007)



El aripiprazol es el único psicofármaco que ha sido aprobado por la FDA como adyuvante en el tratamiento de la depresión mayor unipolar resistente, asociado a un antidepresivo. La dosis recomendada es de 2-5 mg (2-15mg) por la mañana. Existen dos estudios recientes, doble-ciego, controlados con placebo, de 362 y 381 pacientes, de 6 semanas de duración, que avalan la eficacia de esta estrategia de potenciación. Los pacientes recibieron durante 8 semanas fluoxetina, paroxetina, escitalopram, sertralina o venlafaxina XR. Los pacientes que no respondieron entraron en la fase doble-ciego, donde recibieron aripiprazol o placebo durante 6 semanas. En estos estudios las dosis de aripiprazol utilizadas fueron de 2-15mg cuando se agregó a fluoxetina o paroxetina y de 2-20mg cuando se agregó al resto de los antidepresivos. Con fluoxetina o paroxetina se requieren dosis menores ya que ambos antidepresivos son potentes inhibidores del CYP 2D6, que metaboliza al aripiprazol, por lo se incrementa su nivel plasmático. Los efectos adversos más frecuentes del aripiprazol son: insomnio, acatisia, inquietud, síntomas extrapiramidales. Las tasas de respuesta fueron del 33,7% para el aripiprazol vs. el 23,8% para el placebo y las tasas de remisión fueron del 26% vs. el 15,7% en un estudio, y del 32,4% vs. el 17,4% y 25,4% vs. el 15,2% en el otro estudio. También hay un estudio con bupropión asociado al aripiprazol con buena respuesta en 1-2 semanas. (CUADRO 10)

Con los otros antipsicóticos atípicos hay varios estudios. La combinación fluoxetina-olanzapina muestra tasas de respuesta del 40% y de remisión del 27%. La risperidona muestra tasas similares de respuesta y remisión. Hay un estudio que demuestra un efecto antisuicida con el

agregado de risperidona (0,25-2mg), observado a partir de la segunda semana de tratamiento. Con quetiapina y ziprasidona hasta el momento se han publicado estudios abiertos, con pocos pacientes que muestran mejoría en la ansiedad, depresión e insomnio.

**CUADRO 10. POTENCIACIÓN CON ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS: ARIPIPAZOL EN DEPRESIÓN RESISTENTE**

ESTUDIO DOBLE CIEGO CON PBO DE 6 SEMANAS EN PACIENTES QUE FRACASARON A 1-3	PACIENTES QUE FRACASARON A 1-3 ESTUDIOS PREVIOS	ESTUDIO ABIERTO DE POTENCIACION 8 SEMANAS
<p>SE INDICO DURANTE 8 SEMANAS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- VENLAFAXINA XR</li> <li>- PAROXETINA CR</li> <li>- FLUOXETINA</li> <li>- SERTRALINA</li> <li>- ESCITALOPRAM</li> </ul>	<p>SE INDICÓ DURANTE 8 SEMANAS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- VENTALAFAXINA XR</li> <li>- PAROXETINA CR</li> <li>- FLUOXETINA</li> <li>- SERTRALINA</li> <li>- ESCITALOPRAM</li> </ul>	<p>15 PACIENTES QUE NO RESPONDIERON A MONOTERAPIA CON IRSS, VENLAFAXINA O BUPROPION 8 SEMANAS</p>
<p><b>FASE DOBLE CIEGO</b> (N=362)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ARIPIPAZOL (2-15 MG) + FLUOXETINA O PAROXETINA</li> <li>- ARIPIPAZOL (2-20 MG) + RESTO DE ANTIDEPRESIVOS</li> <li>- PBO + ANTIDEPRESIVOS</li> </ul>	<p><b>FASE DOBLE CIEGO</b> (N=362)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ARIPIPAZOL (2-15 MG) + FLUOXETINA O PAROXETINA</li> <li>- ARIPIPAZOL (2-20 MG) + RESTO DE ANTIDEPRESIVOS</li> <li>- PBO + ANTIDEPRESIVOS</li> </ul>	<p>SE AGREGÓ ARIPIPAZOL (2,5-10 MG)</p>
<p>RESPUESTA: 33,7% VS. 23,8%</p> <p>REMISION: 26% VS. 15,7%</p>	<p>RESPUESTA: 32,4% VS. 17,4%</p> <p>REMISION: 25,4% VS. 15,2%</p>	<p>REMISION 6/15 EN LA SEMANA 1 Y 9/15 EN LA SEMANA 2</p>

### Modafinilo

Es un fármaco que promueve el alerta y se utiliza fundamentalmente en narcolepsia y excesiva somnolencia diurna. Muestra un mínimo potencial de abuso en dosis terapéuticas, siendo su mecanismo de acción probablemente histaminérgico. Los efectos adversos son leves: cefaleas, ansiedad, insomnio y es efectivo en el alivio de la fatiga y somnolencia residual. Hay dos estudios doble-ciego, controlados con placebo, asociado a IRSS, en dosis de 100-400mg, en 348 pacientes. Las diferencias no fueron significativas (Modafinilo 42% vs. placebo 32%). También ha sido estudiado en pacientes con fatiga por Parkinson, esclerosis múltiple, demencia con abulia, HIV, con buenos resultados.

### Pramipexol

Es un agonista dopaminérgico, indicado en la enfermedad de Parkinson. Tendría un efecto activador, y algunos estudios en pocos pacientes muestran buena respuesta en depresión resistente al tratamiento. Presenta efectos adversos leves, como náuseas e hipotensión, que se minimizan con titulación lenta. Las dosis recomendadas son de 1,5-4,5mg en 3 tomas (1ª semana: 0,125mg tres veces por día, 2ª semana: 0,25mg tres veces al día y 3ª semana: 0,5mg tres veces al día). También puede mejorar las disfunciones sexuales y el síndrome de piernas inquietas.

En el CUADRO 11 se observan las ventajas y desventajas de las estrategias de combinación y potenciación.

Los objetivos del estudio STAR-D (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression* <http://www.edc.gsph.pitt.edu./stard>) fueron: determinar el “mejor próximo paso” en el tratamiento de los pacientes deprimidos que fracasan en responder satisfactoriamente y comparar la eficacia relativa y la aceptación de los pacientes a las diferentes estrategias terapéuticas.

Participaron 2.876 pacientes, de 18-75 años, con depresión mayor no psicótica, con una duración de 7 años (octubre 1999 a septiembre 2006), con fondos del National Institute of Mental Health de EE.UU. Muestra pasos alternativos de tratamientos en caso de fracaso del primer antidepresivo. (ver Actualizaciones 2008, Psicofarmacología Psicodinámica IV, págs. 11-42)

Las lecciones del estudio STAR-D son que 1 de cada 3 pacientes remite con un IRSS y lo mismo ocurre en la combinación con bupropión. Dado que con cada paso la tasa de remisión decae, la intolerancia

se incrementa y las recaídas son más frecuentes, se recomienda comenzar directamente con la combinación en los pacientes más severos y recurrentes. Una remisión acumulada del 50% luego de 2 tratamientos y del 70% luego de 4 es un argumento para persistir en el manejo de la depresión resistente.

CUADRO 11. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA COMBINACIÓN/POTENCIACIÓN

#### VENTAJAS

PUEDE ACELERAR LA RESPUESTA

PUEDE SER MAS RAPIDO QUE SUSTITUIR

EVITA EL TIEMPO PERDIDO EN DISMINUIR UN FARMACO Y COMENZAR CON OTRO

NO REQUIERE "WASH OUT"

PERMITE QUE LOS PACIENTES CON RESPUESTA PARCIAL MANTENGAN SU MEJORIA

FACIL DE IMPLEMENTAR

#### DESVENTAJAS

PUEDE SER MAS COMPLICADO TRATAR A UN PACIENTE CON DOS O MAS FARMACOS QUE CON UNO

PUEDE HABER MAS INTERACCIONES

PUEDE HABER MAS EFECTOS ADVERSOS

PUEDE RESULTAR MAS COSTOSO

## Conclusiones

1. Existen diversas estrategias que permiten mejorar la respuesta y la remisión en un mayor número de pacientes.
2. La eficacia es similar para las distintas estrategias, ligeramente superior para la potenciación/combinación.
3. El “optimismo terapéutico” en la búsqueda de más opciones de tratamiento genera beneficios en los pacientes con depresiones previamente consideradas resistentes o refractarias.
4. El agregado de psicoterapias también debe ser considerada.

## Bibliografía

**American Psychiatric Association:** Guías Clínicas para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos. Compendio 2008.

**Barbee J. G. and Jamhour N. J.:** "Lamotrigine as an augmentation agent in treatment resistant depression". J. Clin. Psychiatry 2002; 63: 737-741.

**Barbosa L. et al.:** "A double blind, randomized, placebo-controlled trial of augmentation with lamotrigina or placebo in patients concomitantly treated with fluoxetina for resistant major depressive episodes". J. Clin. Psychiatry 2003; 64: 403-407.

**Berman et al.:** "The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double blind, placebo controlled study". J. Clin. Psychiatry 2007; 68: 843-853.

**Dunner D. L. et al.:** "Efficacy and tolerability of adjunctive ziprasidona in treatment-resistant depression: a randomized, open label, pilot study". J. Clin. Psychiatry 2007; 68: 1.071-1.077.

**Fava M.:** "Management of nonresponse and intolerance: switching strategies". J. Clin. Psychiatry 2000; 61 suppl. 11: 37-41.

**Fava M. et al.:** "Efficacy and safety of mirtazapina in major depressive disorder patients after SSRI treatment failure: an open label trial". J. Clin. Psychiatry 2001; 6: 413-420.

**Gabriel A.:** "Lamotrigine adjunctive treatment in resistant unipolar depression: an open, descriptive study". Depres. Anxiety 2006; 23(8): 485-488.

**Gutiérrez R. L., Jamison K. et al.:** "Lamotrigine augmentation strategy for patients with treatment-resistant depression". CNS Spectr. 2005; 10 (10): 800-805.

**Lam R. W., Wan D. D., Cohen N. L. et al.:** "Combining antidepressants for treatment-resistant depression: a review". J. Clin. Psychiatry 2002; 63: 685-693.

**Marcus R. N. et al.:** "The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double blind, placebo controlled study". J. Clin. Psychopharmacol. 2008 April; 28 (2): 156-165.

**Moizeszowicz J. y col.:** "Módulo interactivo: mundo real e intereses en conflicto. Prescripción de psicofármacos"; en Psicofarmacología Psicodinámica IV, Actualizaciones 2008, págs.11-42.

**Nemeroff C. B.:** "Prevalence and Management of Treatment-Resistant Depression". J. Clin. Psychiatry 2007; 68 (suppl 8): 17-25.

**Normann C. et al.:** "Lamotrigine as adjunct to paroxetina in acute depression: a placebo controlled, double blind study". J. Clin. Psychiatry 2002; 63: 337-344.

**Papakostas G. L., Fava M., Thase M. E.:** "Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics". Biol. Psychiatry 2008; April 63 (7): 699-704.

**Poirier M. F. and Broyer P.:** "Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression: double blind, randomized comparison". Br. J. Psychiatry 1999; Jul. 175: 12-16.

**Schindler F.:** "Lithium versus lamotrigine augmentation in treatment resistant unipolar depression: a randomized, open label study". Int. Clin. Psychopharmacol. 2007; 22 (3): 179-82.

**Simon J. S., Nemeroff C. B.:** "Aripiprazole augmentation of antidepressants for the treatment of partially responding and nonresponding patients with major depressive disorder". J. Clin. Psychiatry 2005; 66 (10): 1.216-1.220.

**Thase M. E., Rush A. J.:** "When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders". J. Clin. Psychiatry 1997; 58 (suppl 13): 23-29.

# La mujer y sus circunstancias

## c3.

### Consecuencias del estrés y de los trastornos mentales durante el embarazo

MYRIAM MONCZOR

La depresión en la mujer es estadísticamente, en frecuencia, el doble del de los hombres; por lo tanto, en el curso de la edad fértil femenina, la incidencia de depresión en la mujer será alta y relacionada con los cambios hormonales.

La consulta de una paciente con un trastorno psicopatológico con o sin tratamiento psicofarmacológico, durante el embarazo, puede suscitarse en diferentes momentos:

1. que realice la consulta antes del embarazo, lo cual da la posibilidad de planificación del embarazo y de la mejor estrategia terapéutica posible;
2. que realice la consulta con un embarazo inadvertido, con lo cual no se van a tener en cuenta factores importantes;
3. que se desencadene un trastorno psiquiátrico durante el embarazo y que se tomen las decisiones de acuerdo a los riesgos/beneficios para la madre y el bebé;
4. en la situación de tener que hacer profilaxis posparto;
5. por un trastorno de comienzo en el posparto, que implica generalmente a pacientes con trastornos afectivos.



### El curso de los trastornos psicopatológicos durante el embarazo

Algunos estudios publicados en la década pasada sugerían que el embarazo podía ser protector frente al desencadenamiento de cuadros psiquiátricos. Hoy se sabe que del 10 al 20% de las mujeres embarazadas sufren depresión.

Los síntomas habituales son: anhedonia, tristeza, desesperanza, ideas de suicidio y asociación con ansiedad. Todo ello aumenta significativamente el riesgo de depresión en el posparto.

Hay mayor riesgo en mujeres que presentan antecedentes de depresión y/o recurrencias frecuentes con la discontinuación del antidepresivo. Según el estudio de Cohen de 2006, un 43% de las mujeres embarazadas presentan recurrencias depresivas: 68% de las mujeres que discontinúan el antidepresivo durante el embarazo y 26% con continuación del tratamiento.

Los factores de riesgo son:

1. la falta de contención socio-familiar;
2. ser madre adolescente y/o soltera;
3. bajo nivel de educación y/o desempleo;
4. historia personal y/o familiar de trastornos afectivos;
5. ambivalencia con relación al embarazo y los eventos negativos recientes.

El trastorno bipolar es también recurrente durante el embarazo. En un estudio de Viguera con 89 pacientes, de la cuales el 69% presentaba trastorno bipolar I y el 31% trastorno bipolar II, se observó que aún cuando estaban eutímicas, al momento de la concepción, el 71% tuvieron recurrencia, de las que el 74,1% presentaron depresión o disforia mixta. El 70% de las mujeres comprendidas en el estudio habían discontinuado el estabilizante del ánimo al comienzo del embarazo por decisión del profesional tratante.

Los predictores de recurrencia fueron:

1. **Inherentes a la historia de la enfermedad:** más de cinco años de enfermedad, edad temprana de comienzo, trastorno bipolar II, ciclo rápido, estabilidad clínica corta antes de la concepción, presencia de episodios mixtos, antecedente de intentos de suicidio y comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos.
2. **Asociados al embarazo:** cursar un embarazo no deseado.

3. **Asociados al tratamiento:** polifarmacoterapia, uso de antidepresivos, utilización de un estabilizador diferente al litio, antecedentes de switch con antidepresivos y discontinuación brusca del estabilizante del ánimo.

Con respecto a los trastornos por ansiedad, éstos tienen diferentes evoluciones durante el embarazo: pueden ser protectores o no: pueden exacerbar al pánico, al trastorno obsesivo-compulsivo y al trastorno por estrés postraumático.

El trastorno por pánico tiene un curso variable durante el embarazo. Los estudios son controvertidos: algunos muestran que el embarazo aumenta el riesgo de crisis de pánico, mientras que otros indican que las crisis de pánico son poco frecuentes en el embarazo y más frecuentes en el posparto.

Con respecto al trastorno obsesivo-compulsivo y al trastorno por estrés postraumático el embarazo no es protector, sino por el contrario, puede exacerbar o ser el comienzo de este tipo de trastornos.

Hay mayor riesgo de comienzo del trastorno obsesivo-compulsivo en el posparto que en el embarazo, generalmente asociado a depresión.

Se deben considerar diferentes variables para limitar la exposición a la enfermedad y al tratamiento de las pacientes embarazadas, para ayudarles a decidir cual es la exposición de menor riesgo. (CUADRO 1)

**CUADRO 1.** IMPACTOS DE LOS TRASTORNOS PSICOPATOLÓGICOS EN EL EMBARAZO VS. RIESGOS/BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO PSICOFARMACOLÓGICO (Altschuler, 2001)



## Los mecanismos biológicos del estrés durante el embarazo

Factores neuroendocrinos están implicados en el inicio, la continuación y la terminación del embarazo.

El estrés materno aumenta la liberación del cortisol y de las catecolaminas, que estimulan la producción del factor liberador de corticotrofina placentario (CRH). Hay hiperreactividad del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA).

La placenta es una unidad transitoria endocrina dentro del eje HPA materno: secreta CRH que amplifica la respuesta fetal y materna al estrés, estimulando la liberación del cortisol. El miometrio tiene receptores para CRH, resultando un aumento del *binding* a receptores. Hay una fuerte correlación entre el aumento del cortisol en plasma materno y el fetal.

Aunque el cortisol se metaboliza al atravesar placenta, por la enzima 11-beta-hidroxiesteroide-dehidrogenasa (11-BHSD-2), a cortisona, pasa suficiente cantidad de cortisol como para influir en el desarrollo del cerebro fetal. El estrés aumenta los glucocorticoides y el CRH en el cerebro fetal (hipocampo, hipotálamo, pituitaria, corteza cingulada y amígdala). Las diferentes áreas parecen ser más vulnerables en diferentes momentos del desarrollo.

Las alteraciones producidas por el estrés materno dependen del estadio del desarrollo de sistemas neuronales particulares y de la presencia de receptores a glucocorticoides y mineralocorticoides al momento del estrés. Los receptores a glucocorticoides están presentes en hipocampo en la semana 24 de la gestación. Los polimorfismos de receptores a glucocorticoides están asociados a diferentes respuestas frente a los estresores.

La alteración en el circuito límbico junto con la disregulación del eje HPA durante el desarrollo explicarían los trastornos depresivos y por ansiedad posteriores.

Mientras bajas concentraciones de hormonas pueden tener un efecto beneficioso en el desarrollo neuronal, el exceso puede causar una disminución de la actividad de los canales iónicos y de la actividad sináptica.

Los factores que explican el adelanto del parto son el aumento de CRH, que interactúa con ocitocina y prostaglandinas -que son mediadores de la contractilidad uterina en el parto-. El aumento de las catecolaminas está relacionado con el menor crecimiento fetal, ya que produce vasoconstricción e hipoxia, con disminución de la perfusión útero-placentaria.

“Programación fetal” es un concepto que describe los cambios adaptativos fisiológicos fetales al medio materno uterino en el cual se está desarrollando. Estos cambios adaptativos pueden llevar a alteraciones del desarrollo.

El exceso de hormonas maternas relacionadas con el estrés altera la programación de neuronas fetales: puede interactuar con los receptores del cerebro fetal e influenciar la diferenciación neuronal y la función en diferentes estadios del desarrollo.

El desarrollo prenatal está caracterizado por períodos sensibles, ventanas del desarrollo, en los cuales el organismo está particularmente vulnerable a los efectos del entorno. Hay una combinación de factores del niño y de la madre que confluyen en el aumento de la vulnerabilidad: una suma de factores genéticos con las modificaciones que los factores del entorno generan en la expresión génica.

Ejemplo de los diferentes momentos de exposición:

1. una madre que tiene ansiedad durante el embarazo seguramente tuvo ansiedad antes del embarazo: vulnerabilidad genética;
2. si tiene ansiedad en el posparto, ésta puede afectar las percepciones de la madre acerca de la conducta del bebé;
3. otros factores: consumo de tabaco, drogas y alcohol.

Las adaptaciones al estrés pueden generar vulnerabilidad, que se sostiene a lo largo de la vida. (CUADRO 2)

Los déficit cognitivos en niños y adolescentes se relacionan con la ansiedad materna entre la 12<sup>a</sup>-22<sup>a</sup> semanas, cuando el cerebro está susceptible, ya que está en proceso de proliferación neuronal, migración y diferenciación temprana. Se produce una mayor frecuencia de problemas emocionales, si el estrés materno ocurre en la gestación avanzada, cuando el cerebro está en rápido crecimiento y es particularmente susceptible a la reducción de oxígeno y nutrientes, entre las semanas 28 y 30.

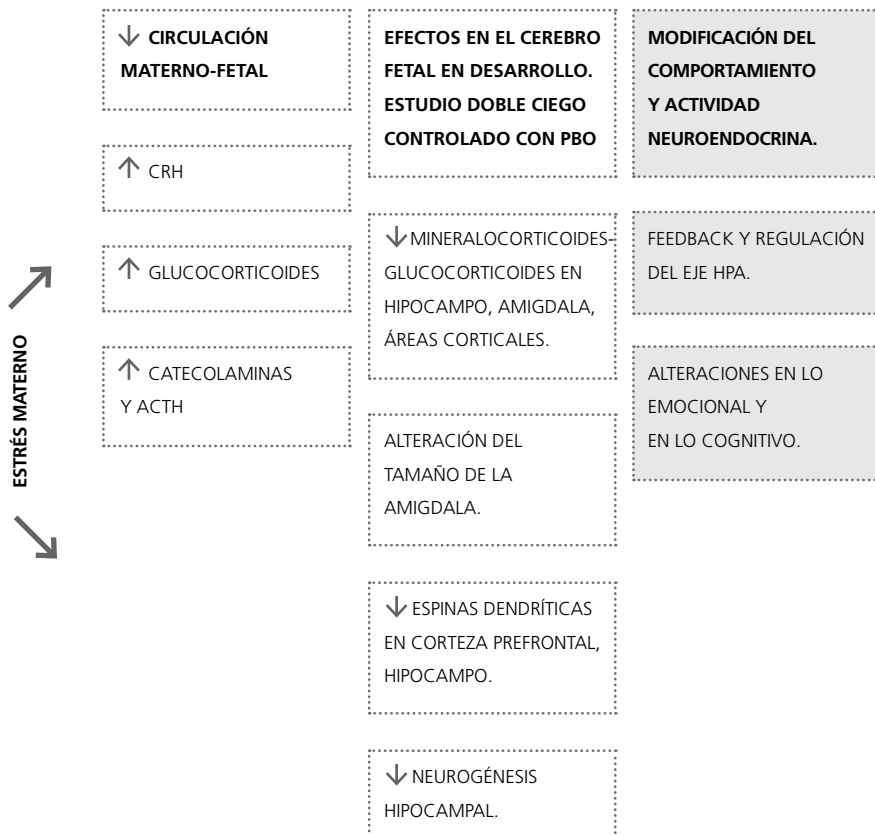
El estrés crónico disminuye la densidad de espinas dendríticas y modifica la morfología de la corteza prefrontal medial en ratas, mientras que el estrés prenatal disminuye la vulnerabilidad a este efecto, lo cual mostraría una respuesta adaptativa: el entorno prenatal influencia el riesgo a enfermar posnatal y la habilidad para adaptarse al entorno. (CUADRO 3)

Otra vertiente de las condiciones *in útero*, es que los eventos tempranos juegan un rol importante en la susceptibilidad posterior a determinadas enfermedades crónicas. La plasticidad del desarrollo requiere una

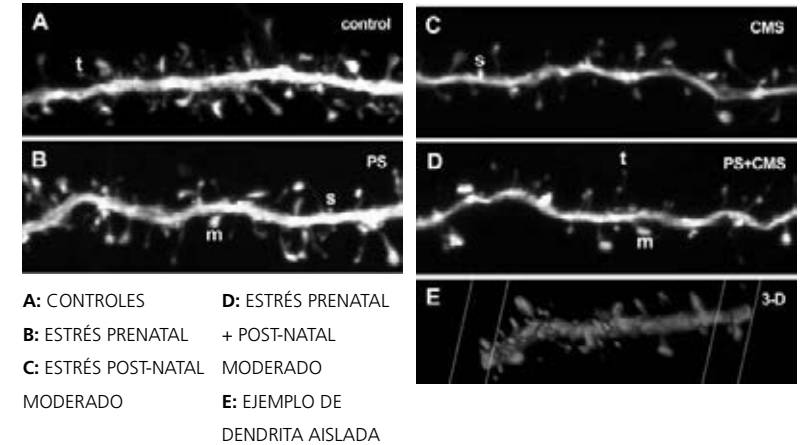
modulación genética estable que está mediada en parte por procesos epigenéticos. El genoma y el epigenoma influyen interactivamente el fenotipo maduro y determinan la sensibilidad a factores posteriores del entorno y el consecuente riesgo de enfermar.

La nutrición desbalanceada aumenta los niveles de cortisol fetal y altera la expresión de receptores a glucocorticoides. Con la malnutrición se generan cambios epigenéticos al activarse regiones promotoras de genes asociados con cambios globales en la metilación del ADN, por ejemplo del factor PPAR- (regulador de adipogénesis) y de la expresión de receptores a vitamina D. Aún no está claro si estos cambios son transgeneracionales.

**CUADRO 2. MECANISMOS HORMONALES QUE INDUCEN CAMBIOS EN EL CEREBRO FETAL PROVOCADOS POR EL ESTRÉS PRENATAL (Weinstock, 2008)**



**CUADRO 3. DENSIDAD DE LAS ESPINAS DENDRÍTICAS EN LA CORTEZA PREFRONTAL MEDIAL EN RATAS, SUBSECUENTE A LA EXPOSICIÓN DEL ESTRÉS CRÓNICO (Michelsen, 2007)**



### Las consecuencias del estrés durante el embarazo en las diferentes etapas de la vida

#### 1. En la etapa neonatal y en la infancia

Los datos evidencian altas tasas de complicaciones obstétricas y pobre evolución neonatal en mujeres embarazadas con ansiedad, trastornos del ánimo y esquizofrenia.

La depresión y la ansiedad maternas están asociadas a parto prematuro, bajo peso y menores puntajes de Apgar al nacimiento. También pueden producirse anomalías placentarias, hemorragias preparto y mayor exposición al tabaco, al alcohol y a las drogas en el embarazo, lo cual se asocia a una evolución negativa.

En el hospital de la Universidad de Dinamarca, donde se revisaron registros entre 1989 y 1998, se pudo observar que de 19.282 bebés nacidos, hubo 66 casos de muerte fetal (3,4/1.000) luego de la semana 28ª del embarazo. Mujeres con altos niveles de estrés tienen más riesgo de muerte fetal. A mujeres embarazadas durante el terremoto en Northridge se adelantó el parto 1 semana. Madres durante el atentado terrorista a las Torres Gemelas no mostraron parto prematuro. Sin embargo, los fetos tuvieron restricción del crecimiento y menor peso al nacer.

Bebés que han tenido madres con trastorno por estrés postraumático luego del atentado terrorista a las Torres Gemelas tuvieron niveles disminuidos de cortisol, sobre todo aquéllas que estuvieron expuestas en el tercer trimestre.

La exposición a la depresión intraútero produce anomalías electroencefalográficas frontales derechas en los recién nacidos, menor tono vagal y disminución de los reflejos.

Por exposición a ansiedad, estrés y depresión prenatal se observó hipereactividad, irritabilidad, niveles aumentados de afectos negativos y de la actividad motora, dificultades en el sueño y la alimentación.

Con respecto al área cognitiva, se observó una disminución del rendimiento cognitivo en bebés de madres con estrés en el embarazo avanzado. Hay reducción en el rendimiento escolar en niños con madres expuestas al estrés en embarazo temprano y dificultad en el desarrollo del lenguaje, e hiperactividad con déficit atencional a los 4-15 años.

En niños cuyas madres estuvieron expuestas a un tornado en Quebec, en 1998, fueron encontrados déficit en aprendizaje, memoria y lenguaje.

Se observó también problemas en la organización y en la lateralidad y duplicación del riesgo de trastornos de conducta a los 7 años.

## 2. En la adolescencia

En un estudio recientemente publicado, que relaciona la ansiedad prenatal y la depresión en 58 adolescentes entre 8 y 15 años de edad, en el cual se correlacionaron las determinaciones del cortisol en la saliva, con la escala de depresión (Children's Depression Symptoms Inventory) con las que presentaron ansiedad durante el embarazo se observó, entre las semanas 12<sup>a</sup> a 22<sup>a</sup> un aplanamiento de la curva de cortisol. En las hijas mujeres se observó, además, síntomas depresivos en la adolescencia. O sea, según éste estudio, la alta ansiedad durante el embarazo es un marcador de vulnerabilidad o una vía facilitada hacia la depresión para las hijas mujeres, que se hace evidente en la pubertad, cuando termina de madurar el eje HPA. Otra conclusión es que los síntomas de ansiedad a los 8-9 años relacionados con ansiedad materna prenatal en las semanas 12-22 pueden ser precursores de depresión posterior.

## 3. En la vida adulta

La exposición a eventos traumáticos prenatales aumenta el riesgo de desarrollar trastornos psiquiátricos a lo largo de la vida. Se puede generar un estado crónico de ansiedad en los adultos.

En hijos de madres embarazadas durante la invasión alemana a Holanda en 1940, hubo aumento de la incidencia de esquizofrenia, que se replicó en Alemania por la inundación en 1953.

En China hubo mayor incidencia de trastornos del ánimo a largo plazo por un terremoto ocurrido en 1976.

## Tratamiento de los trastornos psicopatológicos en el embarazo

La decisión de medicar a una mujer embarazada implica riesgos y beneficios diferentes a los de otra etapa. No medicar implica la posibilidad de complicaciones para la madre y el hijo. Medicar, a su vez, tiene el riesgo de pérdida del embarazo, de teratogenia, de teratogenia funcional y de complicaciones perinatales, dependiendo de la droga y del momento del embarazo.

El embarazo es un inductor fisiológico del citocromo P450 CYP2D6 y la placenta tiene enzimas del citocromo, lo cual provoca una aceleración del metabolismo que trae la necesidad de utilizar dosis altas en la segunda mitad de embarazo, como muestra un estudio recientemente publicado con citalopram, escitalopram y sertralina.

## Tratamiento antidepresivo

Los antidepresivos tricíclicos han mostrado en diferentes estudios ser seguros en cuanto a su potencial teratogénico. Hay algunos reportes aislados de anomalías de miembros superiores e inferiores.

El seguimiento a 7 años no mostró alteraciones neuroconductuales. Los efectos perinatales pueden ser de toxicidad y abstinencia: letargia, hipotonía, mioclonías, convulsiones, taquicardia, cianosis, distrés respiratorio, pobre alimentación e irritabilidad. Puede haber efectos anticolinérgicos, como constipación y retención urinaria. Es aconsejable la disminución gradual 15 días antes del parto.

Los inhibidores de la monoaminoxidasa están contraindicados durante el embarazo, ya que se observó un aumento de malformaciones congénitas con su utilización. Además, aumentan la posibilidad de crisis hipertensivas por interacción medicamentosa en caso de necesidad de medicar a la madre durante o después del parto.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) han sido los más estudiados en los últimos años. Desde 2005 se publicaron estudios que alertaron sobre los posibles riesgos de los IRSS y estudios que los subestimaron.

En diciembre de 2005 hubo un alerta de Glaxo Smith Kline, Health

Canadá y la Food and Drug Administration (FDA) sobre las malformaciones cardíacas por utilización de paroxetina en el primer trimestre del embarazo.

En 2006 se publicó un estudio en el que se observó un 1/1.000 de hipertensión pulmonar persistente por utilización de IRSS en el tercer trimestre del embarazo. En el 2005-2007 se publicaron estudios sobre el Síndrome de Pobre Adaptación Fetal al nacimiento por utilización en el mismo trimestre y parto prematuro y bajo peso al nacer por IRSS.

Recientemente se evaluaron a 1.174 bebés de 8 centros de teratología: Italia, Suiza, Australia, Canadá, Alemania, Israel, EE.UU., Suecia (casos no publicados) y 2.061 bebés de una base de datos de estudios publicados (N: 3.000). Se observó 0,7% de defectos cardíacos en bebés expuestos y 0,7% en bebés no expuestos. Dado que la incidencia de defectos cardíacos en la población general es de 0.96%, la conclusión fue que la paroxetina no aumenta el riesgo de defectos cardíacos.

Los registros de teratogenia de otra base de datos de Québec sobre 2.329 mujeres embarazadas registraron 189 bebés con malformaciones congénitas. Se tuvo en cuenta la cantidad de días de exposición y el tipo de antidepresivo (IRSS, tricíclicos y nuevos antidepresivos). Los diagnósticos que se testearon fueron ansiedad, depresión mayor y distimia, durante y antes del embarazo. No se observó aumento de malformaciones congénitas con exposición a antidepresivos en el primer trimestre, ni hipertensión pulmonar persistente por exposición posterior a la semana 20ª del embarazo.

En 2008 se realizó un análisis del Registro en la Universidad de British Columbia, en Canadá, de 119.547 bebés nacidos entre 1998 y 2001. Se estudiaron las medicaciones recibidas por las madres de IRSS o benzodiazepinas en monoterapia o en asociación.

Se observó aumento del riesgo de anomalías congénitas cardíacas con la asociación IRSS y BDZ, y con IRSS en monoterapia un aumento del riesgo de defectos del tabique interauricular, pero no de otras malformaciones cardíacas. No se observaron diferencias significativas entre IRSS.

Berard y colaboradores, en 2007, observaron aumento del riesgo de malformaciones cardíacas con paroxetina (1,7%) sólo con dosis mayores a 25 mg/día. Este es el primer estudio sobre la dosis-dependencia de los efectos teratogénicos.

Con respecto a los efectos perinatales, Pearson estudió, en 2007, a 84 recién nacidos cuyas madres habían tomado antidepresivos en el tercer

trimestre y no observaron síntomas perinatales significativos con la utilización de IRSS ni con antidepresivos tricíclicos. Sí, en cambio, una leve disminución (1 punto) y transitoria del Apgar al nacimiento.

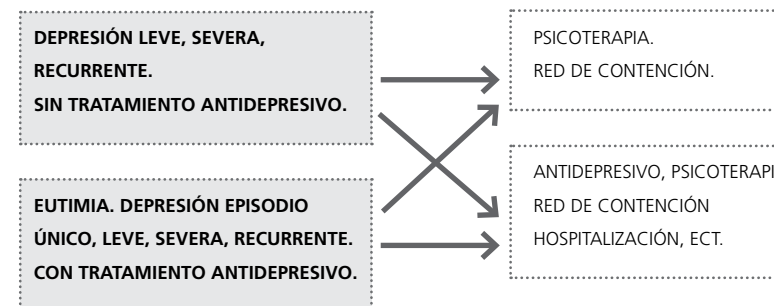
Otros estudios reportaron síntomas perinatales con necesidad de cuidados en unidades especiales, parto prematuro y bajo peso al nacer.

Con respecto a: venlafaxina, bupropión, mirtazapina, milnacipran y reboxetina existen escasos datos, los que no demuestran un aumento del riesgo de malformaciones congénitas. En un estudio se comprobó un aumento de abortos espontáneos con mirtazapina y en otro una pobre adaptación fetal transitoria con la venlafaxina.

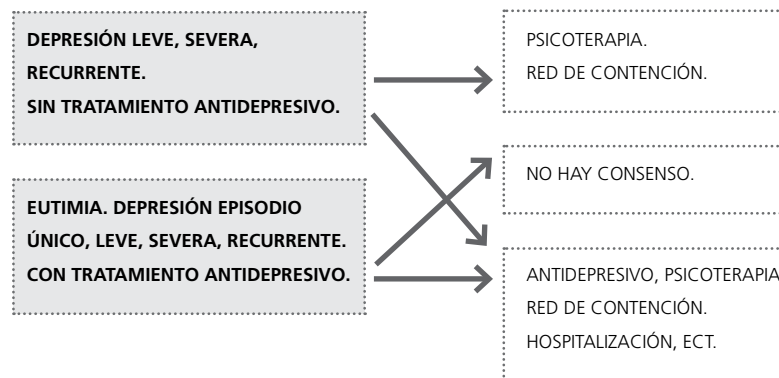
Para evaluar las consecuencias a largo plazo de la medicación, se comparó la evolución de niños de 4 años con exposición a IRSS en monoterapia o asociados a benzodiazepinas intraútero (N: 22) con la de niños no expuestos de madres controles (N: 14), a 3 meses, 8 meses y 4 años. Se evaluaron los síntomas de reactividad emocional, ansiedad, depresión y quejas somáticas no observándose diferencias emocionales ni en actividad y atención entre niños expuestos y no expuestos. En cambio hubo un incremento sintomático emocional en niños de madres con depresión o ansiedad al momento de la evaluación.

En los CUADROS 4 Y 5 se observan las guías para el tratamiento de la depresión del Consenso de Expertos de 2002.

**CUADRO 4.** GUÍA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN EN EL EMBARAZO EN EL 1ER TRIMESTRE (Consenso de expertos, 2002)



**CUADRO 5. GUÍA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN EN EL EMBARAZO EN EL 2º - 3ER TRIMESTRES (Consenso de expertos, 2002)**



### Benzodiazepinas

Los datos sobre efectos teratogénicos con benzodiazepinas son controvertidos. Algunos estudios de casos observaron aumento de malformaciones del paladar y labio leporino en 11/10.000 vs. 6/10.000 en población general, pero no son estudios de cohorte.

Se observó retraso del crecimiento con diazepam, pero no con lorazepam o clonazepam. Datos de varios estudios son inconcluyentes por asociación con otros psicofármacos.

En el Swedish Medical Birth Register se estudió a 1.979 niños de madres (N: 1.944) que reportaron uso de BZD y/o agonistas del receptor benzodiazepínico en el embarazo temprano y a 401 niños de 390 madres con uso de BZD y/o ARBZ en embarazo avanzado. Se observó aumento de incidencia de parto de pretérmino y bajo peso al nacer. No se observó aumento significativo de malformaciones congénitas, aunque se reportaron algunos casos de estenosis pilórica y atresia gastrointestinal. Se necesitan más estudios para poder evaluar si estos defectos fueron por efecto de las BDZ.

Se debe discontinuar las benzodiazepinas lentamente unos días antes del parto para evitar estos síndromes, o disminuir la dosis. Durante los días previos al parto considerar la administración de compuestos de vida media corta.

### Estabilizantes del ánimo y antimaníacos

El litio demostró, en diferentes estudios, aumentar el riesgo de

malformaciones congénitas del 4-12% (población general 2-4%). En el primer trimestre del embarazo la exposición al litio produce aumento de riesgo de enfermedad de Ebstein 20-40 veces vs. la población general (1/1.000-2/1.000 Vs. 1/20.000).

La enfermedad de Ebstein presenta insuficiencia de la válvula tricúspide con hipotrofia de ventrículo derecho. En el segundo y tercer trimestre puede producir bocio, arritmias cardíacas y diabetes insípida.

Presenta potenciales efectos perinatales como son la hipotonía, el pobre reflejo de succión, la cianosis, la hipoglucemia, la diabetes insípida nefrogénica y el aumento de peso.

No se describieron secuelas neuroconductuales en estudios de seguimiento. (Register of Lithium Babies)

Si la madre ha tomado litio durante el embarazo se debe solicitar una ecocardiografía fetal en las semanas 16ª a 18ª. Si fuera indispensable su indicación, se debe administrar en 3-4 tomas diarias con controles estrictos de la litemia. Durante el embarazo se requiere aumento de dosis para llegar a la litemia útil por aumento de eliminación renal.

Se debe reducir la dosis antes del parto para evitar efectos perinatales y cuidar especialmente la hidratación durante el parto para evitar cuadros de intoxicación.

Los datos sobre el uso de anticonvulsivantes durante el embarazo se obtuvieron básicamente de pacientes con epilepsia. Los anticonvulsivantes son teratogénicos y el riesgo de teratogénesis se incrementa con la politerapia.

El divalproato produce un 11% de malformaciones congénitas. En el primer trimestre aumenta el riesgo de malformaciones del tubo neural: 5%-9% de riesgo de espina bífida vs. 0,03% en la población general.

Puede producir malformaciones cardíacas, alteración de las funciones plaquetarias, malformaciones craneofaciales e hipoplasia ungueal.

Con su utilización se han observado trastornos del desarrollo con retraso mental (síndrome fetal de valproato). Sus potenciales efectos perinatales son síndrome de abstinencia, bradicardia, hipoglucemia, hepatotoxicidad y disminución del fibrinógeno. De indicarse, aclarados los riesgos/beneficios a la paciente, las dosis deben ser menores a 1.000 mg/día.

Se debe administrar ácido fólico 5 mg/día desde antes de la concepción a la semana 14ª (lo antes posible), solicitar una ecografía dosaje de alfa-fetoproteína o amniocentesis entre las semanas 16ª a 18ª. En el posparto se deberá administrar vitamina K, para evitar cuadros hemorrágicos.

La carbamazepina aumenta el riesgo de 5 a 7% de malformaciones congénitas. Su administración en el primer trimestre produce 0,5 a 1%

de aumento de riesgo de espina bífida. Puede producir malformaciones craneofaciales, microcefalia, malformaciones cardíacas y urinarias e hipoplasia ungueal.

Sus potenciales efectos perinatales son el bajo peso y disminución del perímetro cefálico, hepatitis colestásica e hiperbilirrubinemia directa. Se describió retraso del desarrollo.

Las indicaciones pre y posparto son iguales a las indicadas con la administración de divalproato.

Sobre la indicación y riesgos de los nuevos anticonvulsivantes hay pocos datos. Glaxo Smith Kline y el Ministerio de Salud de Canadá transmitieron un alerta en 2006 en función del aumento de malformaciones palatinas por la utilización de lamotrigina.

En un estudio reciente realizado con lamotrigina se observó hendidura palatina en el 7,3/1.000 de 684 bebés del North American AED Pregnancy Registry, mientras que un estudio basado en el EUROCAT Central Registry con los 3,9 millones de nacimientos entre 1995 y 2005 y 72 niños expuestos: 40 con monoterapia y 32 con politerapia, no obtuvo evidencia de malformaciones oro-faciales palatinas con lamotrigina.

Con gabapentín y topiramato hay pocos datos, que no muestran aumento del riesgo de malformaciones congénitas ni efectos perinatales.

### Tratamiento con antipsicóticos

Los antipsicóticos típicos: clorpromazina, trifluoperazina, perfenazina y haloperidol han demostrado no producir aumento del riesgo de malformaciones congénitas.

Hay 2 reportes de malformaciones de miembros con la utilización de haloperidol, lo que no se reprodujo en estudios posteriores, inclusive en un estudio reciente con 215 pacientes, en el que no se observaron malformaciones congénitas. Se observó aumento de partos prematuros, aumento de partos prematuros programados y bajo peso al nacer. El seguimiento a 5 años no mostró alteraciones neuroconductuales.

Los potenciales efectos perinatales son un síndrome de agitación transitoria, temblor, hipotonía, hiperreflexia, irritabilidad y pobre reflejo de succión que puede durar varios meses.

Las fenotiazinas pueden causar ictericia.

Con respecto a los antipsicóticos atípicos, hay pocos datos sobre clozapina, risperidona, olanzapina y quetiapina; no se observó aumento de incidencia de malformaciones congénitas. Con ziprasidona y aripiprazol no hay datos.

Algunas preguntas que surgieron con su indicación se refieren a la posibilidad de la relación entre obesidad, hiperglucemia y malformaciones congénitas y el riesgo de diabetes gestacional, resistencia insulínica y preclampsia.

Es un estudio reciente en 151 pacientes embarazadas (de centros en Toronto, Jerusalén y Southampton), donde 60 pacientes fueron medicados con olanzapina, 49 con risperidona, 36 con quetiapina y 6 con clozapina, no se observó aumento del riesgo de malformaciones congénitas, ni diabetes gestacional, ni hipertensión arterial por el aumento de peso.

Por el contrario, en el estudio de Newport de 2007 se observó una mayor incidencia de bajo peso al nacer (30,8%) y necesidad de cuidados especiales con olanzapina (30,8%). El pasaje a través de la placenta fue mayor para la olanzapina, seguida por el haloperidol, la risperidona y la quetiapina, que fue la de menor pasaje placentario.

Los datos obtenidos del *Benefit Risk Management Worldwide Safety*, sobre la evolución fetal-neonatal con uso de risperidona desde 1993 a 2004 en 713 mujeres embarazadas, comprobaron que la exposición a risperidona no aumentó el riesgo de abortos ni malformaciones. Sólo se observaron síntomas extrapiramidales transitorios en recién nacidos que fueron expuestos a su uso durante el tercer trimestre.

Con la utilización de clozapina se describió riesgo de *floppy syndrome* (hipotonía) y convulsiones en el recién nacido.

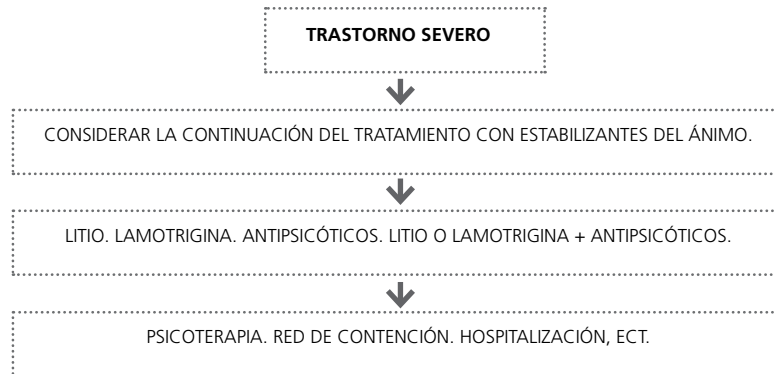
Se deben realizar controles de la glucemia y de la presión arterial a mujeres embarazadas medicadas con antipsicóticos atípicos.

La electroconvulsivoterapia puede ser un tratamiento de elección en situaciones de sumo riesgo como son la manía aguda o la psicosis con resistencia farmacológica. No aumenta el riesgo de malformaciones congénitas, no produce retraso del desarrollo como tampoco efectos adversos perinatales, aunque no hay estudios de seguimiento para determinar sus efectos neuroconductuales en el largo plazo. Se debe monitorear al feto con ultrasonido antes y después de la electroconvulsivoterapia. Puede aumentar transitoriamente la contractilidad uterina. Hay pobre información sobre su utilización en el posparto.

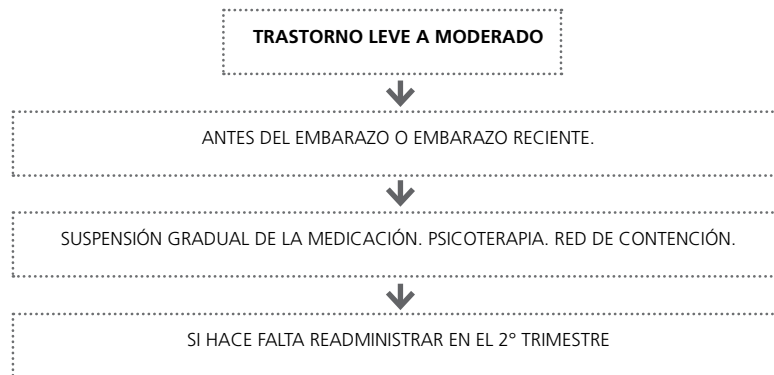
En los CUADROS 6 Y 7 se observan las guías para el tratamiento del trastorno bipolar del Consenso de Expertos de 2004.

Indicar un tratamiento psicofarmacológico a una paciente embarazada implica tener que tomar decisiones en las que los riesgos están siempre presentes. Estas decisiones deben estar basadas en la evidencia médica, en el trabajo interdisciplinario y en la decisión de la paciente y su pareja.

**CUADRO 6. GUÍA PARA EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO BIPOLAR EN EL EMBARAZO (Consenso de expertos, 2004)**



**CUADRO 7. GUÍA PARA EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO BIPOLAR EN EL EMBARAZO (Consenso de expertos, 2004)**



**Conclusiones**

1. El concepto de plasticidad del desarrollo puede contribuir a un modelo adaptativo que incluya el efecto de factores del entorno durante el desarrollo temprano.
2. La evolución del embarazo puede ser considerada en términos de salud materna y fetal, el crecimiento y desarrollo cognitivo del niño,

- su salud adulta y en generaciones subsiguientes.
3. La psicopatología materna durante el embarazo puede considerarse el primer evento negativo en la vida.
4. Las decisiones se deben tomar de acuerdo a la severidad sintomática y los antecedentes psicopatológicos y de respuesta farmacológica.

**Bibliografía**

**Alwan S., Reefhuis J., Rasmussen S. A. y col.:** "Use of Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors in Pregnancy and the Risk of Birth Defects". *N. Engl. J. Med.*, 2007; 356:26: 2.684-2.692.

**Barker D. J. P., Osmond C., Forsén T. J. y col.:** "Trajectories of growth among children who have coronary events as adults". *N. Engl. J. Med.*, 2005; 353: 1.802-1.809.

**Bennedsen B. E., Mortensen P. B., Olesen A. V. y col.:** "Preterm birth and intra-uterine growth retardation among children of women with schizophrenia". *Br. J. Psychiatry*, 1999; 175: 239-245.

**Chambers C. D., Hernández-Díaz S., Van Marter L. J. y col.:** "Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hipertensión of the newborn". *N. Engl. J. Med.*, 2006; 354: 579-587.

**Cohen L., Friedman J., Jefferson J. y col.:** "A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium". *JAMA*, 1994; 12;271 (2): 146-50.

**Davis E. P., Glynn L. M., Scetter C. D. y col.:** "Prenatal exposure to maternal depression and cortisol influences infant temperament". *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 2007; 46: 737-746.

**Djulus J., Koren G., Einarson T. R. y col.:** "Exposure to Mirtazapine During Pregnancy: A Prospective, Comparative Study of Birth Outcomes". *J. Clin. Psychiatry*, 2006; 67: 1.280-1.284.

**Dole N., Savitz D. A., Siega-Riz A. M. y col.:** "Maternal stress and preterm birth". *American Journal of Epidemiology*, 2003; 157: 14-24.

**Einarson A., Pistelli A., De Santis M. y col.:** "Evaluation of Risk of Congenital Cardiovascular Defects Associated With Use of Paroxetine During Pregnancy". *Am. J. Psychiatry*, 2008; 165: 749-752.

**Eriksson J. G., Forsen T. J., Osmond C. y col.:** "Pathways of infant and childhood growth that lead to type two diabetes". *Diabetes Care*, 2003; 26: 3.006-3.010.

**Ferreira E., Carceller A. M., Agogué C. y col.:** "Effects of selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine during pregnancy in term and preterm neonates". *Pediatrics*, 2007; 19(1): 52-9.

**Gitau R., Fisk N. M., Teixeira J. M. y col.:** "Fetal hypothalamic-pituitary-adrenal stress responses to invasive procedures are independent of maternal responses". *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001; 86: 104-109.

**GlaxoSmithKline:** "Dear healthcare professional": important prescribing information". Philadelphia, GlaxoSmithKline, 2005.

**Jaquet D., Leger J., Levy-Marchal C. y col.:** Low birth weight: effect on insulin sensitivity and lipid metabolism". *Horm. Res.*, 2003; 56: 1-9.

**Halligan S. L., Herbert J., Goodyer I. M. y col.:** "Exposure to postnatal depression predicts elevated cortisol in adolescent offspring". *Biol. Psychiatry*, 2004; 55: 376-381.



**Holmes L., Harvey E., Coul B. y col.:** "The teratogenicity of anticonvulsant drugs". *N. Engl. J. Med.*, 2001; 344(15): 1.132-1.138.

**Holmes L. B., Baldwin E. J., Smith C. R. y col.:** "Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy". *Neurology*, 2008; 27; 70(22 Pt 2): 2.152.

**Howard L. M., Kirkwood G., Latinovic R.:** "Sudden infant death syndrome and maternal depression". *J. Clin. Psychiatry*, 2007; 68(8): 1.279-83.

**Koenig J. I., Kirkpatrick B. y Lee P.:** "Glucocorticoid hormones and early brain development in schizophrenia". *Neuropsychopharmacology*, 2002; 27: 309-318.

**Laplante D. P., Barr R. G., Brunet A. y col.:** "Stress during pregnancy affects general intellectual and language functioning in human toddlers". *Pediatric Research*, 2004; 56: 400-410.

**Levine S. L.:** "Developmental determinants of sensitivity and resistance to stress". *Psychoneuroendocrinology*, 2005; 30: 939-946.

**Louik C., Lin A. E., Werler M. M. y col.:** "First-Trimester Use of Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors and the Risk of Birth Defects". *N. Engl. J. Med.*, 2007; 356:26: 2.675-2.683.

**Mancuso R. A., Dunkel-Schetter C., Rini C. M. y col.:** "Maternal Prenatal Anxiety and Corticotropin-Releasing Hormone Associated with Timing of Delivery". *Psychosomatic Medicine*, 2004; 66: 762-769.

**McKenna K., Koren G., Tetelbaum M. y col.:** "Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study". *J. Clin. Psychiatry*, 2005; 66: 444-449.

**Moses-Kolko E. L., Bogen D., Perel J. y col.:** "Neonatal signs alter late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors: literature review and implications for clinical applications". *JAMA*, 2005; 293: 2.372-2.383.

**Newport D. J., Calamaras M. R., De Vane C. L. y col.:** "Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcomes". *Am. J. Psychiatry*, 2007; 164(8): 1.214-1.220.

**Niederhofer H. y Reiter A.:** "Prenatal maternal stress, prenatal fetal movements and perinatal temperament factors influence behavior and school marks at the age of 6 years". *Fetal Diagnosis and Therapy*, 2004; 19: 160-162.

**Nilsson E., Lichtenstein P., Cnattingius S. y col.:** "Women with schizophrenia: pregnancy outcome and infant death among their offspring". *Schizophr. Res.*, 2002; 58: 221-229.

**Oberlander T. F., Misri S., Fitzgerald C. E. y col.:** "Pharmacologic Factors Associated With Transient Neonatal Symptoms Following Prenatal Psychotropic Medication Exposure". *J. Clin. Psychiatry*, 2004; 64: 230-237.

**Oberlander T. F., Warburton W., Misri S. y col.:** "Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data". *Arch. Gen. Psychiatry*, 2006; 63: 898-906.

**O'Connor T. G., Heron J., Golding y col.:** "Maternal antenatal anxiety and behavioural/emotional problems in children: a test of a programming hypothesis". *J. Child. Psychol. Psychiat.*, 2003; 44: 1.025-1.036.

**Reynolds S.:** "Postpartum psychiatric illness: can women recognise the onset?" *The official journal of the Royal College of Midwives*, 2005; 8: 342-345.

**Rice F., Jones I. y Thapar A.:** "The impact of gestational stress and prenatal growth on emotional problems in offspring: a review". *Acta. Psychiatr. Scand.*, 2007; 115: 171-183

**Suri R., Altshuler L., Helleman G. y col.:** "Effects of Antenatal Depression and Antidepressant Treatment on Gestational Age at Birth and Risk of Preterm Birth". *Am. J. Psychiatry*, 2007; 164: 1.206-1.213.

**Talge N. M., Neal C., Glover V. y col.:** "Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why?" *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2007; 48:3/4: 245-261.

**Van den Bergh B. R. H., Van Calster B., Smits T. y col.:** "Antenatal Maternal Anxiety is Related to HPA-Axis Dysregulation and Self-Reported Depressive Symptoms in Adolescence: A Prospective Study on the Fetal Origins of Depressive Mood". *Neuropsychopharmacology*, 2008; 33: 536-545.

**Van Os J, y Selten J. P.:** "Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia. The may 1940 invasion of the Netherlands". *Br. J. Psychiatry*, 1998; 172: 324-326.

**Viguera A. C., Whitfield T., Baldessarini R. J. y col.:** "Risk of Recurrence in Women with Bipolar Disorder During Pregnancy: Prospective Study of Mood Stabilizer Discontinuation". *Am. J. Psychiatry*, 2007; 164: 1.817-1.824.

**Weinstock M.:** "The long-term behavioural consequences of prenatal stress". *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2008; 32: 1.073-1.086.

**Wikner B. N., Stiller C. O., Bergman U. y col.:** "Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations". *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 2007; 16(11): 1.203-10.

**Yehuda R., Engel S. M., Brand S. R. y col.:** "Transgenerational effects of PTSD in babies of mothers exposed to the WTC attacks during pregnancy". *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2005; 90: 4.115-4.118.

**Yonkers K. A., Wisner K. L., Stowe Z. y col.:** "Management of Bipolar Disorder During Pregnancy and the Postpartum Period". *Am. J. Psychiatry*, 2004; 161: 808-620.

**Young E. A., Vázquez D., Jiang H. y col.:** "Saliva cortisol and response to dexamethasone in children of depressed parents". *Biol. Psychiatry*, 2006; 60: 831-836.

# c4.

## Manejo de las alteraciones psíquicas en la transición periposmenopáusica

MIGUEL MARQUEZ

### Introducción

La idea de esta presentación en particular es la de revisar el manejo de las alteraciones psíquicas en la transición postmenopáusica, pero hacerlo intentando relacionarlas con otros cuadros afectivos con los que puedan compartir algún tipo de explicaciones fisiopatológicas, para así llegar a conclusiones más generales.

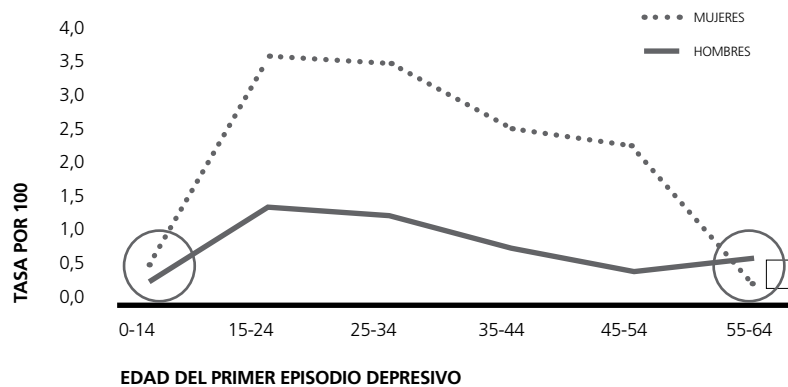
Es sabido que la prevalencia de la depresión es mayor en las mujeres que en los hombres y la relación es de alrededor de 2:1 (o 21,3% en la mujer y 12% en el hombre), sea donde fuera que se hayan realizado los estudios epidemiológicos, siempre que se tomen poblaciones que incluyan a pacientes de todas las edades.

También se sabe que la diferencia en la prevalencia del primer episodio depresivo entre los géneros empieza a hacerse evidente en la pubertad y continúa a través de la vida adulta hasta el momento que la menopausia indica el fin de la vida reproductiva de las mujeres. De manera que el mayor riesgo de padecer el primer episodio depresivo coincide con el comienzo de

las fluctuaciones mensuales de las hormonas ováricas y muchos investigadores se han preguntado si estas fluctuaciones no juegan algún rol en el desarrollo de esta marcada diferencia que hay entre los géneros.

Por lo tanto, cuando se discrimina la prevalencia de la depresión por edades aparecen datos que llaman la atención. Efectivamente, la diferencia entre varones y mujeres es notable, pero si se excluye la etapa fértil de la mujer y hablamos de la prevalencia antes de la pubertad y después de la menopausia, no hay mayores diferencias en la frecuencia del primer episodio depresivo en la mujer y en el hombre, lo que sugiere que la distinta calidad de la presencia hormonal en hombres y mujeres podría tener algo que ver en esta cuestión. (CUADRO 1)

**CUADRO 1.** EDAD DE COMIENZO DE LA DEPRESIÓN MAYOR EN EE.UU. (DATOS DEL ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO *CATCHMENT* ÁREA (Weissman, 1996)



Al menos un grupo importante de mujeres muestra un aumento de vulnerabilidad depresiva ligado a la fase luteal tardía, al periodo posparto y al periodo perimenopáusicos.

En la pubertad se produce una inundación hormonal en el organismo, tanto de hombres cuanto de mujeres; los cerebros masculino y femenino tienen que adecuarse a este nuevo contexto, pero resulta muy distinto adaptarse a niveles hormonales que van a permanecer más o menos estables a través del tiempo que adecuarse a niveles hormonales que van a tener amplias variaciones y fluctuaciones, mensuales en el caso del ciclo menstrual, única y abrupta cuando una brutal disminución de los estrógenos se produce al desprender la placenta del útero materno

durante el alumbramiento o por períodos prolongados, que se extienden por años, como en la perimenopausia.

Resumiendo, antes de la pubertad y después de la transición menopáusica la incidencia de la depresión entre hombres y mujeres es perfectamente idéntica. Excluiré los temas del estado de ánimo y el embarazo e intentaré revisar en esta presentación el trastorno disfórico premenstrual, la depresión durante el posparto y la depresión durante el periodo perimenopáusicos. Todos estos hallazgos sugieren una mayor vulnerabilidad ligada a procesos neurofisiológicos que parecen responsables del mantenimiento de la homeostasis, los cuales son impactados cuando oscilaciones y fluctuaciones violentas en los niveles hormonales “desacomodan” esta homeostasis.

## Las hormonas y los neurotransmisores

Los estrógenos son potentes neuromoduladores de los sistemas de neurotransmisores, incluyendo aquellos que tienen algún tipo de relación con la depresión, como el de la serotonina. Incrementan la actividad de la serotonina disminuyendo la expresión de la MAO, que la destruye, e incrementando la acción de la tiroxina-hidroxilasa, que es la enzima crítica dentro de su proceso metabólico. Regulan, además, el tono serotoninérgico, modulando la expresión del transportador de serotonina y, aunque nadie sabe exactamente como se produce esta modulación, los estudios son consistentes en que variaciones impredecibles de los niveles hormonales afectan la expresión del transportador el que, a su vez, limita la disponibilidad de serotonina por las mujeres.

Al examinar el metabolismo de la serotonina se comprueba que hay muchas diferencias entre hombres y mujeres y también entre mujeres con y sin trastornos afectivos, como el disfórico premenstrual.

Hay que mencionar, entre otros estudios:

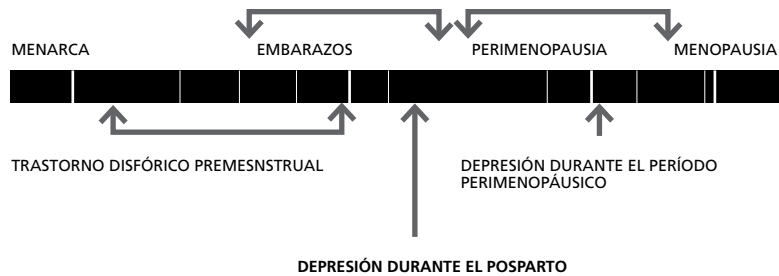
- de pacientes deprimidos que han remitido y a quienes se le produce una depleción de triptófano, con un mayor porcentaje de recaídas en las mujeres que en los hombres;
- que muestran que la tasa de síntesis de 5-HT, siguiendo a la depleción de triptófano, es inferior en las mujeres que en los hombres;
- que prueban que pacientes con trastorno disfórico premenstrual tienen una curva de respuesta más achatada a la infusión de triptófano cuando se las compara con mujeres sin esta patología.

### Disforia premenstrual

Se trata de un trastorno que, como toda disforia, no sólo presenta síntomas depresivos, sino también de ansiedad, fatiga e irritabilidad, pero su relación con el trastorno depresivo mayor está probada.

En la pubertad, la influencia de las hormonas se ejerce tanto en los cerebros masculinos cuanto en los femeninos, pero lo que pasa después es totalmente diferente. (CUADRO 2)

CUADRO 2. DEPRESIÓN A TRAVÉS DEL CICLO REPRODUCTIVO FEMENINO



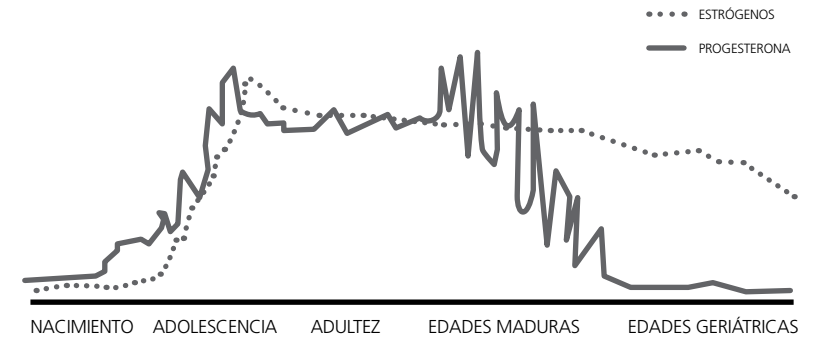
Las neuronas del cerebro femenino tienen que adaptarse a cambios muy marcados y por más plásticas o flexibles que sean, aún con una proverbial flexibilidad del cerebro femenino, la adaptación a esta hormono-terapia cambiante no es fácil. Altas y bajas impredecibles y dramáticas de las hormonas ováricas pueden predisponer a las mujeres a un mayor riesgo de desarrollar cuadros depresivos.

En los CUADROS 3 Y 4 puede observarse la severidad de las modificaciones hormonales a través del ciclo menstrual. En un principio los niveles de estrógeno son bajos, tan bajos como los que se presentan en un hombre, luego aumentan hasta un 200% para disminuir hasta un 100% y volver, en la menstruación, a sus niveles más bajos.

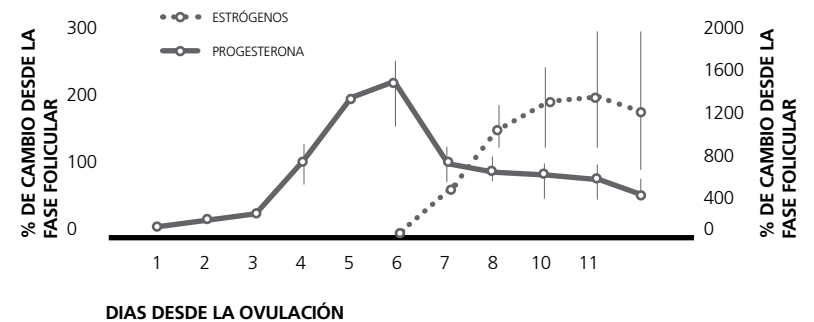
La progesterona tiene modificaciones más dramáticas todavía; los cambios que se producen desde la aparición de la progesterona, generada por los folículos ováricos, en adelante modifican en un 1.400% los niveles de progesterona en el curso de 4 semanas. (CUADRO 4)

Por lo tanto, el cerebro masculino como el femenino reciben en la pubertad un impacto hormonal, pero cada mes hay oscilaciones de hasta un 1.400% en los niveles hormonales de las mujeres.

CUADRO 3. CICLOS VITALES Y NIVELES DE ESTRÓGENOS Y PROGESTERONA



CUADRO 4. CAMBIOS EN LOS NIVELES DE ESTRÓGENO Y DE PROGESTERONA DURANTE EL CICLO MESTRUAL



La exacerbación premenstrual no es solamente de la depresión, sino también de la ansiedad, de los trastornos de la conducta alimentaria, de las convulsiones, del abuso de sustancias, de la migraña y del asma, con lo cual parece razonable pensar que las modificaciones cíclicas periódicas cada cuatro semanas generen una inestabilidad que puede conducir a diferentes cuadros psiquiátricos, entre ellos los depresivos.

Queda claro, entonces, que hay depresiones que pueden relacionarse con cambios hormonales ligados al ciclo menstrual, como el trastorno disfórico premenstrual.

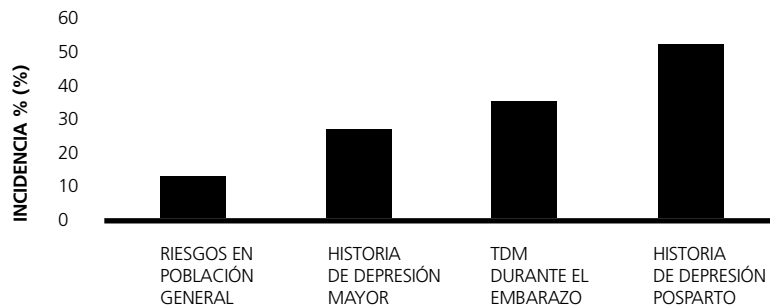
### Depresiones posparto

También la depresión posparto puede relacionarse con la vulnerabilidad dependiente de cambios hormonales. En un estudio presentado en el Congreso Mundial de Psiquiatría realizado en Hamburgo, hace varios años, se hizo un seguimiento de los niveles hormonales de mujeres tanto en las semanas previas al parto cuanto después del alumbramiento. En ellos se mostraba que la deprivación hormonal casi absoluta que se producía en el transcurso de pocos minutos o pocas horas luego de que la placenta era retirada del útero y la lentitud con la que se reponían los niveles hormonales ováricos, en varios días o semanas, ya que la placenta funcionaba, por muchos meses, como un inhibidor de la actividad hipofisaria estimulante.

Los cuadros eran tan impresionantes que sorprendía que el médico de referencia propusiera una terapia de reemplazo hormonal en el posparto inmediato, a los efectos de mitigar la posibilidad de tener trastornos del estado de ánimo en ese período.

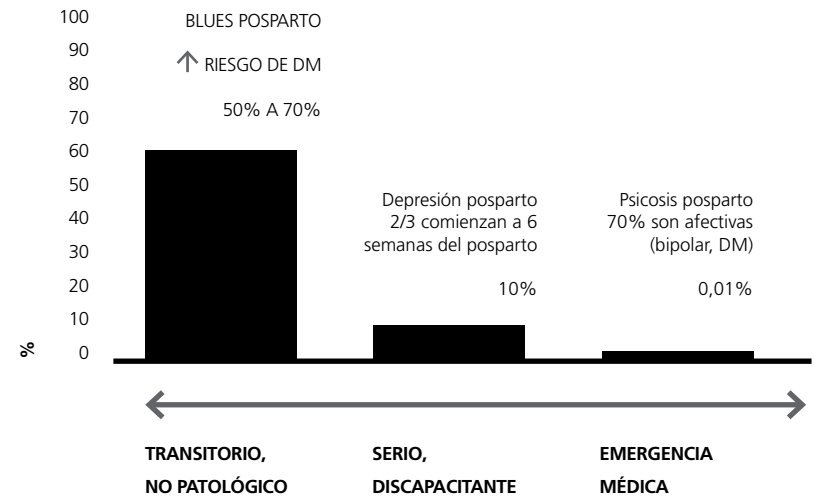
Al revisar estudios epidemiológicos queda claro que, si bien los *blues* son relativamente mucho más frecuentes que la depresión, la prevalencia de un 10% de depresión posparto es definitiva para decir que este es un momento crítico en la vida de las mujeres. (CUADRO 5)

**CUADRO 5. HISTORIA PSIQUIÁTRICA COMO PREDICTOR DE RIESGO DE DEPRESIÓN MAYOR EN EL PERÍODO POSPARTO (O'Hara, 1984)**



Examinando la historia psiquiátrica de las mujeres con depresiones posparto se encuentra que, son factores de riesgo para el desarrollo de esa patología el hecho de haber tenido una depresión mayor durante el embarazo, una historia de depresión mayor y una historia de depresión luego de partos anteriores. A veces la probabilidad llega a acercarse al 60%, lo que hace que este tema sea preocupante. (CUADRO 6)

**CUADRO 6. ESPECTRO DE CAMBIOS DEL HUMOR EN EL POSPARTO (Cohen, 1998)**

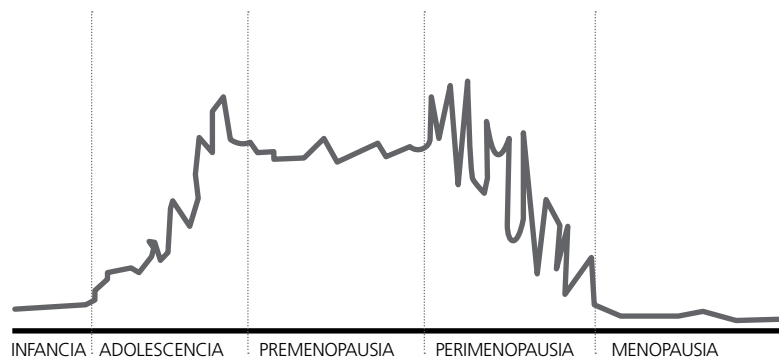


### Perimenopausia: no sólo biología

Son evidentes las oscilaciones hormonales bruscas y cambiantes en la perimenopausia, por lo que de inmediato surge la cuestión de si podrían relacionarse con la vulnerabilidad a la depresión en esta particular etapa de la vida femenina. (CUADRO 7)

Muchas mujeres se sienten deprimidas en la perimenopausia y esto se ha asociado con la disminución de los estrógenos y con las adaptaciones que tiene que realizar el cerebro femenino a los cambios hormonales. Otra asociación entre la depresión y la menopausia o la perimenopausia puede darse a través de las tufaradas, la fatiga y los síntomas vasomotores que tanto afectan a las mujeres, o través de una combinación de todas estas causas.

**CUADRO 7. CAMBIOS EN LOS NIVELES DEL ESTRÓGENO OVÁRICO DURANTE LA VIDA SEXUAL FEMENINA**



Hay un enorme listado de cuestiones por las cuales una mujer puede tener problemas psicológicos en la menopausia o la perimenopausia: por ejemplo, haber tenido una depresión anterior, una historia personal de trastornos de ansiedad/depresión, un trastorno disfórico premenstrual, depresiones posparto, sentimientos negativos acerca de la menopausia, sentirse vieja, tener un aumento significativo del estrés físico y social, no estar activa, carecer de trabajo, de dinero, sentirse sola, disminución de la autoestima o tenerla baja, etcétera.

Todas o algunas de estas cosas les ocurren en ocasiones a las mujeres menopáusicas o perimenopáusicas. ¿Quién no estaría deprimida así?

En 1996, tres estudios, y no casualmente dirigido por mujeres, llegaron a la conclusión de que la menopausia no tiene nada que ver con la depresión.

Nicole Smith, Myra Hunter y Ana Woods decían que las evidencias para sostener que la menopausia se relaciona causalmente con la depresión eran insuficientes. Consideraron que los aspectos biológicos y que los factores psicosociales son los predisponentes más importantes de la depresión durante la menopausia.

Así, los patrones depresivos durante la menopausia se relacionarían con una vida contextual estresante, un estado de salud pasado y presente que no es bueno y un aprendizaje social deficiente acerca de la mitad de la vida.

Hay una tercera posibilidad. La menopausia la tienen todas las señoras que alcanzan una edad suficiente y la depresión es altamente frecuente en las mujeres, mucho más frecuente que en los hombres. Con

lo que, ante dos situaciones de alta prevalencia, el solapamiento casual y no causal también es posible.

No hay que dejar de tener en cuenta estas cuestiones, pero lo que interesa es remarcar ahora las consideraciones de tipo biológico, especialmente las fluctuaciones hormonales y las modificaciones que éstas producen; lo que es el tema central de esta presentación.

Durante la perimenopausia los ciclos se hacen irregulares y los niveles de hormonas son impredecibles, demandando la máxima flexibilidad al cerebro femenino. Independientemente de los niveles son la inestabilidad, los cambios y las fluctuaciones, los que aparecen como factores de riesgo para la depresión. Para colmo, las estimaciones menos optimistas hablan de que la perimenopausia puede durar entre diez y quince años.

En la perimenopausia temprana los ciclos menstruales son típicamente más frecuentes y tienen fluctuaciones todavía más extremas de los niveles de estradiol y progesterona que las que ocurren en los años reproductivos. (CUADRO 7)

En la perimenopausia tardía los ciclos son impredecibles y disminuyen en número exponiendo a mujeres a períodos más prolongados de carencia de estrógenos, los que alternan con picos estrogénicos en el caso en los que las menstruaciones aparezcan nuevamente.

Si bien la mayoría de las mujeres no experimentan un trastorno o síntomas depresivos durante esta transición, hay un mayor riesgo de tener un primer episodio depresivo en esa etapa en un rango que oscila, según distintos estudios, entre más de 2 y 3 veces.

Una historia de depresión es el más fuerte predictor de la aparición de la depresión en esta etapa. El mayor riesgo de presentar el primer episodio depresivo acontece en la perimenopausia y no se extiende a la posmenopausia, si es que no se han tenido episodios depresivos con anterioridad.

Lo más interesante es que cuanto más se prolonga la perimenopausia más aumenta el riesgo de depresión y esto parece tener que ver con el mayor tiempo que la mujer experimenta la inestabilidad de la impredecible fluctuación hormonal.

En la perimenopausia hay severas oscilaciones en los niveles hormonales, pero probablemente las mujeres estén genéticamente preparadas y tengan una mayor flexibilidad para adaptarse a estos cambios. Luego aparece la calma posmenopáusica, que no necesariamente quiere decir que esta liberada de la depresión pero, por lo menos, no está ligada a estos sobresaltos permanentes a nivel hormonal.

Pareciera ser que las relaciones son bidireccionales. Si bien es cierto que los cambios hormonales aumentan el riesgo de la depresión en la perimenopausia, las mujeres con historia de depresión mayor tienen mayores probabilidades de tener menopausia precoz, probablemente, por una inhibición del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, inactivando al eje hipotálamo-hipófiso-ovárico. La fluctuación de los esteroides ováricos durante las fases específicas puede explicar esta vulnerabilidad.

### Depresión y síntomas vasomotores

Adicionalmente, hay una relación entre depresión y síntomas vasomotores, de manera que tienen un mayor riesgo de tener depresiones las mujeres que presentan un mayor incremento de síntomas vasomotores. Más de un tercio de las mujeres que los refieren también tienen síntomas depresivos y en el 20% de esas mujeres los síntomas llegan a tener un nivel suficiente como para reunir los criterios de trastorno depresivo mayor de nuestras clasificaciones.

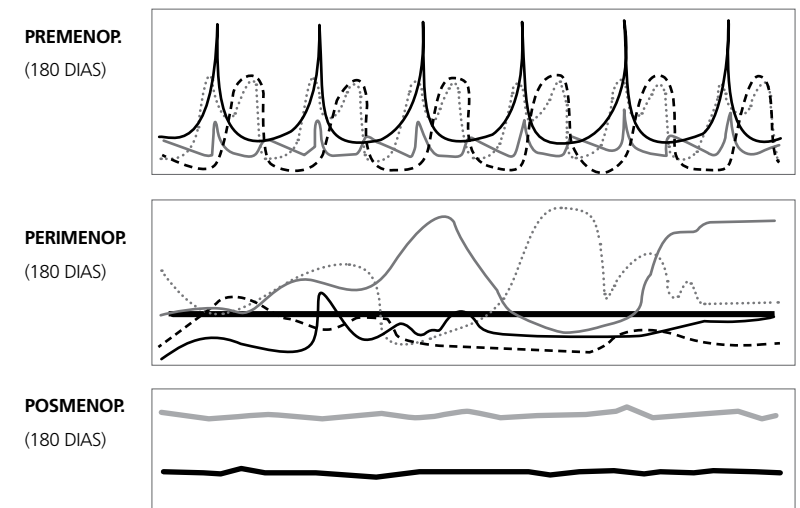
Desde hace tiempo se conoce esta asociación y estudios epidemiológicos repetidos muestran una posibilidad cuatro veces mayor de que mujeres con síntomas vasomotores intensos presenten cuadros depresivos, en comparación con mujeres que no los tienen o los tienen en un nivel muy leve. Hace un tiempo la explicación era dada por la teoría del dominó, es decir, que los iniciales síntomas vasomotores generaban una respuesta depresiva mayor, más tarde. La idea actual no es esa sino que por debajo de los síntomas vasomotores están los mismos factores biológicos que subyacen a la depresión, de manera tal, que cuando uno puede atacar eficazmente la depresión también podría mejorar los síntomas vasomotores y viceversa.

### Los ritmos circadianos

En la vulnerabilidad a la depresión existen, obviamente, factores neuroendocrinos y ligados a neurotransmisores, que tienen que ver con la influencia hormonal sobre los niveles de serotonina. Además, parece que las hormonas son responsables del mantenimiento de alguno de los ritmos circadianos y un mecanismo a través del cual se puede producir o sostener el cuadro depresivo es por la alteración de esos ritmos.

Expertos en patología del sueño dicen, en un trabajo de ya más de 20 años, que como las hormonas reproductivas modulan la sincronía y coherencia entre distintos componentes de los sistemas circadianos, que no son solamente los del sueño y la vigilia, sino también los del cortisol o la temperatura corporal, entre otros, se puede hipotetizar que "...los niveles cambiantes de hormonas durante los periodos premenstrual, posparto y perimenopáusico pueden desestabilizar el ritmo circadiano y contribuir al desarrollo de trastornos del estado del ánimo en esta etapa y en mujeres predispuestas...". (CUADRO 8)

**CUADRO 8.** RELACIÓN ENTE EL PERÍODO PERIMENOPÁUSICO HORMONAL Y LA DEPRESIÓN



CUANTO MÁS SE PROLONGUE LA PERIMENOPAUSIA (INESTABLE PERÍODO HORMONAL) MAYOR ES EL RIESGO DE DEPRESIÓN.

ESTROGENO      PROGESTERONA  
 FSH      LH

Otros autores afirman que las hormonas reproductivas sostienen los ritmos circadianos y éste ha sido el fundamento de las hipótesis de que la terapia estrogénica, como coadyuvante, puede mejorar el efecto de los antidepresivos. La misma hipótesis de disregulación de los ritmos circadianos que se aplica a la perimenopausia, puede aplicarse a los trastornos disfóricos premenstruales o a las depresiones posparto.

## Tratamiento de la depresión en la transición perimenopáusica

Las recomendaciones terapéuticas han cambiado mucho en los últimos 10-15 años y lo que era una regla en su momento hoy ha dejado de serlo.

Pese a que el tratamiento psiquiátrico es el indicado y el de elección para la depresión perimenopáusica, menopáusica y posmenopáusica, y se debería considerar en el tratamiento no solamente los síntomas de la depresión, sino también los síntomas vasomotores y ese largo listado de circunstancias psicosociales que acompañan el fin del ciclo reproductivo de las mujeres, no hay tantos estudios clínicos que sustentan esa afirmación.

En cambio, hay muchos estudios que promueven la terapia de reemplazo hormonal como tratamiento de elección en mujeres con trastornos depresivos en la perimenopausia.

Aunque esta sea una jornada en la que se actualiza la psicofarmacología cuando se habla de tratamiento psiquiátrico debe mencionarse, en primera instancia, a los tratamientos psicoterapéuticos, estructurados como dice la academia que hay que decir, o no tan estructurados y tan reglados.

Siempre hay que proponer el tratamiento farmacológico con algún tipo de acompañamiento psicoterapéutico. No se podría recomendar ningún tratamiento que se base exclusivamente en un fármaco para resolver este problema.

En los últimos tiempos, se han hecho ensayos con prácticamente todos los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y con los duales.

Existe un gran signo de interrogación en la **terapia hormonal de reemplazo** y creo que poco o nada tiene que hacer en el tratamiento de los verdaderos trastornos depresivos, mayores o distímicos, en la perimenopausia.

Les agradezco el silencio, ya que tuve la oportunidad de decir lo mismo en el Congreso Mundial sobre Menopausia, en Buenos Aires, y los ginecólogos hacían cola para decirme cosas -como era un mundial me lo decían en todos los idiomas-. Me explicaron que era el tratamiento de elección, el único tratamiento y que no había otra forma de tratar a una mujer menopáusica deprimida, que no fuera con terapia hormonal de reemplazo aunque sea en dosis insignificantes.

Lo que los ginecólogos hacían era tomar toda la bibliografía del MEDLINE, la que afirmaba que “hay sugestiva evidencia” de que la terapia con estrógenos era un tratamiento apropiado para la depresión

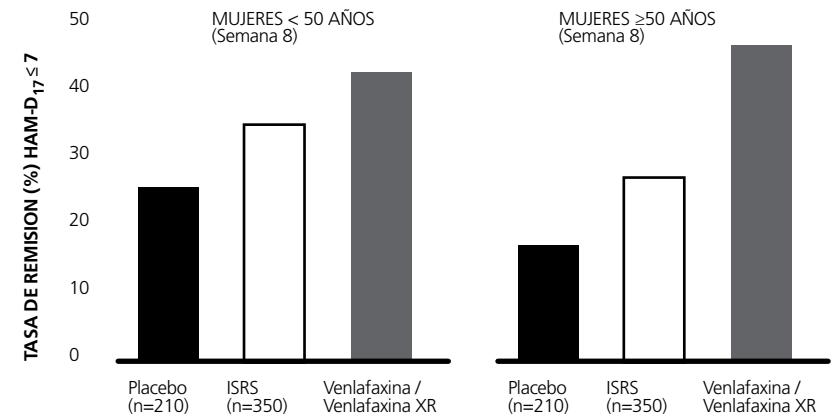
leve o moderada en la peri o posmenopausia. Esta era la voz cantante de los estudios que aparecían en los '90, probablemente ligados a lo que se hacía en los '80.

En los '80 el tratamiento de elección en la totalidad práctica de las depresiones era con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS); aunque algunos estudios sugerían que estos fármacos tienen una menor eficacia en alguna etapa de la vida de la mujer.

No hay certezas acerca del mecanismo, pero si se comparan los **ISRS con antidepresivos duales** y placebo y se evalúa la respuesta o las tasas de remisión en hombres y en mujeres, el placebo es superado por los ISRS y todavía un poco más por los duales, en ambos géneros.

Sin embargo, un estudio tomó en cuenta sólo a mujeres con depresión mayor y las dividió por edad (más o menos de 50 años) y encontró que la diferencia entre las tasas de remisión de los ISRS y los duales se amplía notablemente a favor de estos últimos después de los 50 años. (CUADRO 9)

**CUADRO 9. ANÁLISIS COMPARATIVO DE REMISIÓN POR GÉNERO: VENLAFAXINA / VENLAFAXINA XR VS. ISRS (Thase, 2001)**



Esto no permite sacar conclusiones definitivas sobre el tema que nos ocupa, porque no se usó ningún criterio de inclusión que certifique que se trataba de mujeres perimenopáusicas o menopáusicas, aunque se utilizó como línea de corte una edad que está bastante cerca de cuando uno supondría que debería acontecer la perimenopausia.



Esto dio origen a la hipótesis de que los ISRS necesitan de un cierto nivel hormonal estrogénico, como el que hay previo a los 50 años, para producir su efecto, mientras que los antidepresivos duales funcionarían de la misma manera durante toda la vida, no importa el nivel estrogénico del momento. A fines de los '80 y durante los '90 los antidepresivos duales, especialmente la venlafaxina, se posicionaron como el tratamiento de elección dentro de la patología afectiva perimenopáusicas, mostrándose no solamente eficaces en los síntomas depresivos sino también en los síntomas vasomotores.

En un estudio realizado por Joffe, Soares y col. en Harvard, en el que se tomaron mujeres posmenopáusicas y además de la depresión se evaluaron otros síntomas, las conclusiones fueron que las mujeres posmenopáusicas con depresión y síntomas vasomotores tienen significativa mejoría en la depresión, en los síntomas vasomotores, en el sueño, en la ansiedad y en el dolor, evidente ya en la primera semana, utilizando duloxetina, un antidepresivo dual.

Entonces, la recomendación sería psicoterapia, mejorar las condiciones psicosociales que acompañan a las pacientes en las etapas del fin del ciclo reproductivo -atención especial a esto-, y el agregado de antidepresivos duales o ISRS como primera medida.

## Nuevas alternativas

A principios de 2007 se anunció la aparición de la desvenlafaxina, un antidepresivo dual que tiene indicaciones puntuales para el tratamiento de la depresión mayor, para lo que fue aprobado recién este año, y para el tratamiento de los síntomas vasomotores para lo que ya fue aprobado también por la FDA el año pasado.

La desvenlafaxina, lanzada recientemente en Brasil, es el metabolito más importante de la venlafaxina y fue activo en ensayos preclínicos y neuroquímicos. Inhibe potente y selectivamente la recaptación neuronal de serotonina y norepinefrina y, en menor grado la de dopamina. No tiene una actividad inhibitoria sobre la mono-amino-oxidasa y no muestra prácticamente ningún tipo de afinidad por receptores muscarínicos, colinérgicos, de histamina alfa-1 adrenérgicos, en el cerebro de ratas.

En el desarrollo de la desvenlafaxina se estudiaron algunos *targets* particulares que tal vez son comunes a todos los duales. La desvenlafaxina actúa sobre el cerebro e incrementa el nivel de transmisores claves en

el hipotálamo, un área crítica involucrada en la regulación del humor, la temperatura y las sensaciones dolorosas. Adicionalmente el hipotálamo es importante en la regulación del ciclo del sueño, la respuesta al estrés y la conducta sexual.

El aumento de actividad de neurotransmisores que a través del tiempo genera la desvenlafaxina en distintas regiones del cerebro, con un predominio en regiones hipotalámicas que pueden estar ligadas a los síntomas vasomotores, o al sueño y a la regulación de los ritmos circadianos.

Otra novedad que podría tener utilidad en este momento es la **agomelatina**, un nuevo antidepresivo que será presentado próximamente. La agomelatina es un antidepresivo que es un agonista de los receptores melatonérgicos 1 y 2 (MT1 y MT2) y un antagonista 5-HT<sub>2c</sub>, sin ninguna afinidad por otros receptores o transportadores y ninguna influencia sobre la serotonina. Aparece con una eficacia comparable a la venlafaxina y otros IRSS, con escasos efectos secundarios ligados a los tradicionales mecanismos de acción que conocemos de los antidepresivos serotoninérgicos y noradrenérgicos.

Lo importante de este fármaco es que involucra a receptores MT1, MT2 y 5-HT<sub>2c</sub>, muy abundantes en el núcleo supraquiasmático que es el que regula los ritmos circadianos.

Su eficacia parece depender de la sinergia entre los tres receptores, ya que la melatonina, que actúa sobre los receptores MT1 y MT2, no tiene ningún tipo de efecto antidepresivo. Sería un antidepresivo que apunta a la regulación de los ritmos circadianos. Estos mecanismos, a través del cual se consiguen mejorías en la depresión tendrían una importante función como reguladores de los ritmos circadianos, ya que la disminución de la regulación estrogénica podría ser uno de los potenciales mecanismos de generación de síntomas depresivos en la perimenopausia.

## Conclusiones

Revisados algunos aspectos fisiopatológicos y terapéuticos quisiera completar esta presentación con un par de referencias a la clínica y a la psicopatología.

Primero, es necesario un esfuerzo clínico para diferenciar determinados síntomas menopáusicos como la disforia, la fatiga y la ansiedad, de los síntomas de la depresión, que incluyen tristeza, anhedonia o cambio de

los ritmos circadianos. No toda oscilación mínima del ánimo, de disforia, que aparece con las alteraciones en la menstruación habilita para el diagnóstico de un trastorno depresivo mayor en la perimenopausia.

También es necesario distinguir las características de determinados síntomas, tales como la pérdida de la capacidad de concentración, la disminución de la vitalidad o el insomnio, que aparecen algunas veces como respuesta natural a condiciones de ese periodo de la vida y otras, como síntomas de los cuadros depresivos.

De esta manera es necesario hacer el esfuerzo que supone un diagnóstico diferencial entre los síntomas emocionales y cognitivos que acompañan a estos periodos de los síntomas de la depresión. Cuando aparece a la consulta una mujer de determinada edad, con oscilaciones irregulares en los ritmos de sus menstruaciones y síntomas como los descritos, se corre el riesgo de diagnosticar un trastorno depresivo mayor con demasiada ligereza, de “psiquiatrizar” un momento del ciclo vital femenino y de recetar más de lo que se debería recetar.

También es necesario diferenciar los síntomas vegetativos de la menopausia -tufaradas o sudores nocturnos- de los síntomas somáticos de la depresión y considerar con cuidado los antecedentes personales y familiares de trastornos afectivos en cada paciente, así como la situación personal y psicosocial por la que está atravesando.

De esta manera se podrá diagnosticar correctamente la depresión mayor o la distimia en la mujer peri y posmenopáusica, y se evitará que los trastornos emocionales y los síntomas físicos que acompañan naturalmente este periodo no generen un sobrediagnóstico.

Asegurado el diagnóstico de trastorno depresivo mayor o trastorno distímico, es recomendable tratarlos enérgicamente con fármacos, psicoterapia y modificación de las condiciones psicosociales. Seguramente los fármacos antidepressivos ayudarán a mejorar otro tipo de síntomas concomitantes: emocionales como la ansiedad, los síntomas vasomotores o el insomnio.

Los antidepressivos duales parecen hoy una opción algo superior a los IRSS, aunque éstos pueden tener muy buenos rendimientos en algunos casos. Hay expectativas en herramientas farmacológicas nuevas, algunas ligadas a los duales como la desvenlafaxina y la duloxetina y otros con mecanismos totalmente distintos como la agomelatina.

En el marco de un tratamiento integrado como el descrito no parece que la terapia hormonal de reemplazo tenga un lugar significativo. Seguramente no es ni el tratamiento de elección ni un componente

adicional obligatorio en todos los casos. Si algún tipo de terapia hormonal es necesaria puntualmente, mi recomendación más calurosa es indicarla trabajando en equipo con endocrinólogos u otros especialistas con capacidad para manejar hormonas y sus repercusiones somáticas.

## Bibliografía

- Archer J. S. M.:** “Menopause. Relationship between estrogen, serotonin, and depression”. J. North American Menopause Society, 1999; 6: 71-78.
- Cohen L.S.:** “Pharmacologic treatment of depression in women: PNS, pregnancy an the postpartum period”, Depression and Anxiety 1998; 8 (1): 18-26.
- Joffe A., Soares C.N. y col.:** “Treatment of depression and menopause related-symptoms with the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor duloxetine”, Journal Cl. Psychiatry 2007; 68: 943-950.
- O'Hara y col.:** “Postpartum depression: Causes and consequences”, J. Abnormal Psychology 1984; 93: 158-171.
- Sayar K. y col.:** “Venlafaxine treatment in fibromialgia”, Annals of Pharmacotherapy, 2003; 37 (11): 1561-1565.
- Schober C. y col.:** “Venlafaxine hydrochloride for the treatment of hot flashes”, Annals of Pharmacotherapy, 37 (11): 1.703-1.707.
- Thase M. y col.:** “Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors”, British J. Psychiatry, 2001; 178: 234-241.
- Weissman, M. y col.:** “Cross national epidemiology of mood disorders: an update”, JAMA 1996; 276: 293-299.

## c5.

### Ventajas de prevención del parto pretérmino sobre el manejo del recién nacido prematuro: costos y beneficios

RICARDO SAVRANSKY

El incremento de la mortalidad infantil en la Argentina es a expensas, puntualmente, de la neonatal, y la prematuridad tiene un peso muy importante en esa cifra.

Resulta muy preocupante el deterioro progresivo con relación a la salud perinatal en nuestro país, producto de diferentes factores que influyen en estos resultados: carencia nutricional, inadecuado control prenatal y de inversión en áreas críticas, etcétera.

En la Argentina existen alrededor de 700.000 partos por año. Casi el 10% de ellos son prematuros, de los cuales el 10% son muy prematuros. Esto contribuye a un índice elevado de morbi-mortalidad perinatal y un alto impacto emocional familiar y económico-social.

En edades gestacionales muy tempranas, 24 semanas, existe un 80% de mortalidad; pero, ¿cuáles son los límites de la viabilidad? (CUADRO 1)

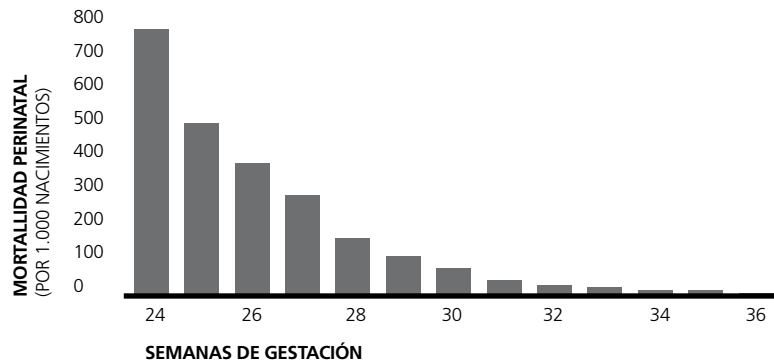
La Organización Mundial de la Salud define como límite de la viabilidad fetal 22 semanas o 500 gramos y la Asociación Europea de Medicina Perinatal 22 semanas más 7 días posnatales. Dado que el

alvéolo pulmonar recién se desarrolla a la semana 24 parece bastante lógico que se lo aumente a 23 semanas y 7 días post natales. Estas definiciones tienen implicancias médicas, legales, éticas, sociales, económicas, religiosas, etc., de manera tal que exige una reevaluación.

La prematurez se la puede clasificar en:

- Extrema: de la 20<sup>a</sup> a 27<sup>a</sup> de gestación.
- Severa: de la 28<sup>a</sup> a 31<sup>a</sup> de gestación.
- Moderada: de la 32<sup>a</sup> a 34<sup>a</sup> de gestación.
- Leve: de la 34<sup>a</sup> a 36<sup>a</sup> de gestación.

CUADRO 1. MORTALIDAD PERINATAL DEL PARTO PRETÉRMINO (Magowan, 2003)



La Real Academia Española define viables a las criaturas que nacidas o no a tiempo salen a luz con robustez o fuerza bastante para seguir viviendo. La enciclopedia Webster define “al nacido vivo y suficientemente desarrollado para ser capaz de vivir y crecer”.

Sin embargo el recién nacido de 22-24 semanas no tiene robustez ni fuerza suficiente para seguir viviendo, ni tampoco es capaz de vivir y crecer por sí sólo.

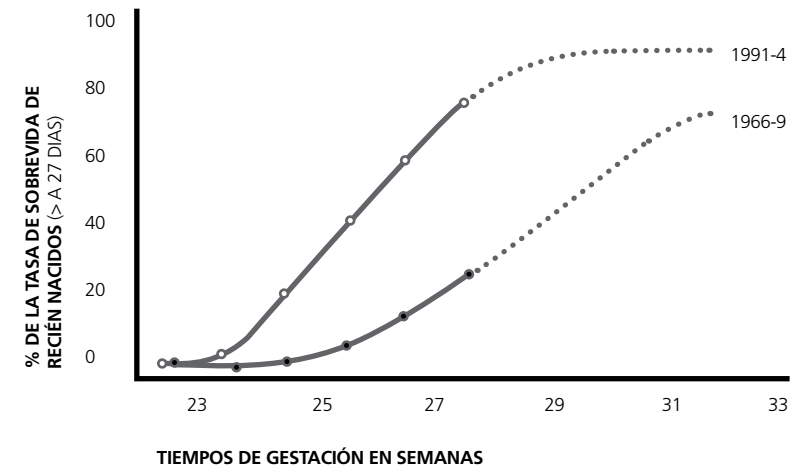
Se ha desarrollado una biotecnología muy importante alrededor de estos recién nacidos de pretérmino como son las incubadoras, oxímetros, óxido nítrico, surfactantes etc., que han permitido un mejor sostén para esas situaciones.

En el transcurso del tiempo ha habido cambios asistenciales importantes para que un recién nacido de estas edades gestacionales extremas tenga un 50% de chance de sobrevivir. En los '60 la sobrevida era a

partir de las 30<sup>a</sup>-31<sup>a</sup> semanas, en los '80 se pasó a las 26<sup>a</sup>-27<sup>a</sup> semanas y en los 2000 se han mejorado aún más los índices de sobrevida.

En estos 25 años hubo una mejoría importante pero para el segmento de 22-23 semanas. (CUADRO 2)

CUADRO 2. TASA DE SOBREVIDA DE RECIÉN NACIDOS EN INGLATERRA (Win, 1997)



En el estudio Epicure efectuado en Inglaterra se analiza desde lo neurológico la evolución de los recién nacidos de edades gestacionales muy tempranas. La evidencia es que murieron antes de entrar a la unidad de cuidados intensivos neonatal el 80%, antes del alta el 12%, antes de los 2 años el 1% y sobrevivió el 8% con una incapacidad severa del 50%.

Con estas referencias muchos países están adoptando actitudes de acuerdo a sus posibilidades asistenciales. Un factor que ha contribuido notablemente al incremento de estas edades gestacionales extremas han sido todos los procedimientos de fertilización asistida, donde hay una mayor incidencia de embarazos múltiples y como consecuencia un aumento en la mortalidad perinatal, en los recién nacidos muertos y en la mortalidad infantil. (CUADROS 3 Y 4)

**CUADRO 3.** SOBREVIDA A LOS 18 MESES DE RECIÉN NACIDOS DE 23-28 SEMANAS DE GESTACIÓN (Lefevre, 1998)

EDAD GESTACIONAL (semanas)	EVOLUCION ADVERSA (muerte o anormalidad a los 2 años)
23-24	92%
25	64%
26	35%
27-32	18%

**CUADRO 4.** SOBREVIDA A LOS 18 MESES DE RECIÉN NACIDOS DE 23-28 SEMANAS DE GESTACIÓN (Lefevre, 1998)

SEMANAS	PESO	SOBREVIDA
23	631 G	0%
24	702 G	19%
25	811 G	45%
26	910 G	61%
27	1.013 G	73%
28	1.167 G	69%

Interesa conocer que va a pasar con ese niño dentro de 1 y 2 años. En un estudio con nacimientos en la semana 23, medidos al año ó al año y medio presentan 0% de sobrevida. Existe, por supuesto, un índice mayor de sobrevida al aumentar la edad gestacional. De los que sobrevivieron después de las 24 semanas, el 67% tuvo retinopatía, hemorragia intraventricular en sus estados más severos y parálisis cerebral. (CUADRO 5)

Otra evaluación realizada en el año 2000 habla de enfermedad pulmonar crónica, que es la asistencia y necesidad de vivir con oxígeno domiciliario durante una muy buena parte de la vida, anomalías demostradas ecográficamente en el cerebro y severa parálisis cerebral en las distintas edades gestacionales.

**CUADRO 5.** ÍNDICES DE DISCAPACIDAD A LOS 18 MESES DE RECIÉN NACIDOS DE 23-28 SEMANAS DE GESTACIÓN (Lefevre, 1998)

SEMANAS	RETINOPATIA	HIV 3-4	LEUCO-MALASIA	PARALISIS CEREBRAL
24	67%	22%	0%	11%
25	29%	21%	17%	25%
26	22%	2%	2%	27%
27	10%	7%	4%	10%
28	8%	3%	5%	17%

En otro estudio donde se efectuó resonancia magnética nuclear cerebral a los 18 años, se observó que el volumen cortical regional fue significativamente menor en los nacidos de pretérmino.

Cuando nace un bebé en situaciones tan extremas se ha comprobado que los de mejor pronóstico son aquellos que:

- son de sexo femenino;
- tuvieron algo de retardo de crecimiento intra-uterino, menor tamaño, desnutrición;
- han recibido corticoides prenatalmente;
- nacimiento por cesárea.

La liberación de catecolaminas, que permiten una mayor tolerancia a los eventos hipóxicos, y la cesárea ayudan a disminuir el traumatismo de nacimiento.

Por lo tanto, diferentes países comienzan a tomar definiciones sobre que tipo de asistencia brindar en estos casos. Cuando un bebé es grande y muy maduro (25 semanas en adelante) la conducta es de intervención activa y hacer todo lo necesario para su sobrevida. En cambio entre la semanas 22 y 23 sólo se recomiendan cuidados paliativos.

En Holanda, por ejemplo, justifican la reanimación con 25 semanas, la no-reanimación con 22 semanas y entre 23 y 24 analizar con los padres la morbi-mortalidad y en función de ello tomar definiciones.

Por lo tanto no existen dudas de que cada argumento será razonable. Quizás lo que se impone en una sociedad es el diálogo de todos los sectores para tomar definiciones adecuadas frente a este problema realmente severo y dar una franca importancia al rol de los padres.

En el estudio Euronic, realizado en Europa con 1.400 neonatólogos y 3.400 enfermeras, se les preguntó por carta que harían con un bebé de 24

semanas que pesa 560 gramos y tiene un Apgar de 1 al minuto. La mayoría de los neonatólogos consideraron viable al prematuro extremo.

A la semana siguiente, se les preguntó que harían con ese bebé, que ahora tiene convulsiones, mayores requerimientos de oxígeno y la punción lumbar efectuada presenta líquido cefalorraquídeo hemorrágico. Hubo diferencia de un país a otro en la toma de decisiones y, las enfermeras fueron las más propensas a preguntarle a los padres e interrumpir la reanimación.

Sergio Cecchetto, bioeticista, investigador del Conicet, en su libro *Curar o cuidar*, afirma que:

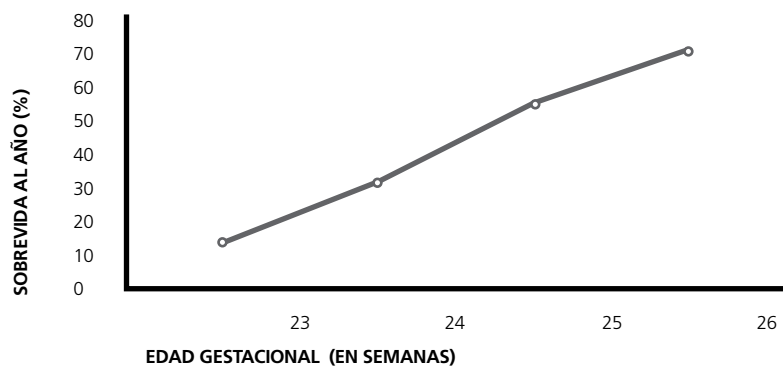
*“...defender la vida y la calidad de vida...y decidir por los recién nacidos no es un problema exclusivamente técnico-administrativo-jurídico, sino que involucra al reino de la afectividad y la ética: esto entorpece el razonamiento de los allegados y expertos...decisiones moralmente justificables y defendibles...”*

Otro aspecto dilemático es no transpolar los datos de lo que sucede en centros del exterior y asesorar a los padres con cifras propias de la maternidad, donde han solicitado la atención médica.

Numerosos países han tomado la decisión de que son los padres los que deben definir sus deseos de no intervenir activamente en razón de esta situación y esto debe ser respetado. O, por el contrario, los padres optan por una intervención activa o remitirse a la evolución médica.

Cada día que el bebé pueda estar intra-útero aumenta la sobrevida en un 3%. (CUADRO 6)

**CUADRO 6.** AUMENTO DE LA SOBREVIDA EN LA PREMATURIDAD EXTREMA CON EL RETRASO DEL PARTO (Finnstrom, 1997)



Según un estudio realizado por la organización no-gubernamental March of Dimes, dedicada en los EE.UU. a la protección de la embarazada y de la salud del bebé recién nacido, demostraron que las poblaciones latinoamericanas (mejicanas, portorriqueñas, cubanas, etc.) en los EE.UU. presentaban un prematuridad superior al 13% entre 1993-2003, el objetivo para el año 2010 es disminuirla al 7,6%. Otro estudio establece que la población mejicana que vive en EE.UU. tiene más partos prematuros que las que viven en su país de origen.

### ¿Es posible tener una capacidad predictiva y efectuar una intervención adecuada?

En pacientes con depresión y estrés ello es posible, en adolescentes es dudoso y en solteras es muy difícil. Es necesario corregir numerosas variables, como son la violencia doméstica, el estado socio-económico y las condiciones sanitarias.

Con respecto al bajo peso la capacidad predictiva es en algunas ocasiones positivo. Con respecto a la fertilización *in-vitro* las posibilidades de embarazo múltiple son altas y con placenta previa no existen intervenciones posibles.

Numerosas causas son las que se atribuyen como origen del parto prematuro:

- infecciones;
- causas vasculares;
- embarazos múltiples, con distensión uterina, con aumento de las contracciones uterinas;
- enfermedad cervical por incompetencia en el cuello del útero y la necesidad de cerrar el cuello a través del cerclaje;
- factores hormonales;
- factores inmunológicos;
- factores genéticos.

Existen cambios en el ARN mensajero, que se expresa con cambios proteicos en el líquido amniótico en los partos de pretérmino en comparación con los normales. En el parto prematuro intervienen todos estos componentes ligados, de alguna manera, al cuello del útero, a la competencia cervical, al miometrio y a las posibilidades de contracciones que se puedan llegar a generar y, por supuesto, el parto prematuro y la rotura temprana de las membranas fetales. De todos estos componentes el más frecuente es el de la rotura prematura de las membranas.

Existen situaciones donde el parto es electivo, ya que el bebé debe

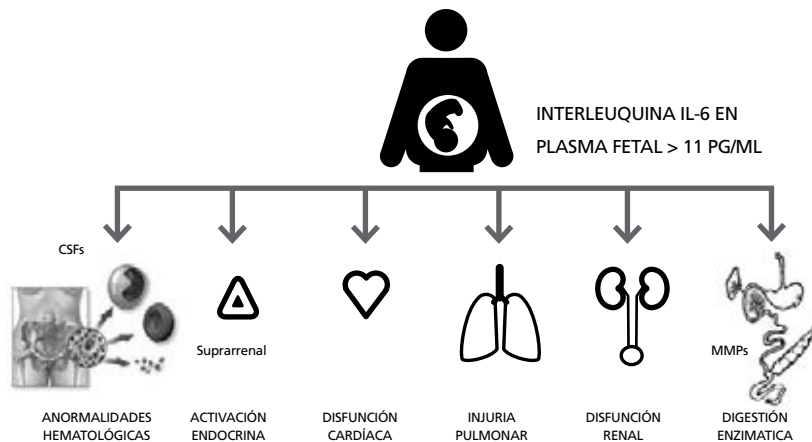
nacer antes, es decir, deben ser prematuros porque un día más sería lesivo para ellos, como son:

- desprendimiento de placenta;
- placenta previa;
- crecimiento intra-uterino, o restricción del crecimiento;
- hipertensión;
- diabetes, etcétera.

Ello se debe a que se activan prematura o patológicamente los mecanismos que desencadenan el parto. Ambas formas tienen una vía común de terminación.

En este cuadro, llamado **síndrome de respuesta inflamatoria fetal**, a punto de partida de una infección en el cuello del útero se desarrolla la invasión de esta infección a una corioamnionitis, que pasa al líquido amniótico, es deglutido por el bebé intra-útero y sucede el cuadro denominado **FIRS** (*Fetal Inflammatory Response*). (CUADRO 7)

**CUADRO 7.** SINDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA FETAL.  
*FIRS (Fetal Inflammatory Response)*



Un investigador coreano descubrió un marcador que puede llegar a definir si realmente el bebé está afectado o no. Lo más importante es que en este pasaje hacia el bebé atraviesa la barrera hemato-encefálica, las citoquinas penetran en el cerebro y producen vasoconstricción, con

menor irrigación, y generan una necrosis. Tras la necrosis aparece un quiste y se produce la llamada leucomalasia periventricular, en los cerebros de los recién nacidos.

El diagnóstico de amenaza de parto prematuro es difícil de diagnosticar, debe reunir condiciones de más de 22 semanas, menos de 37, que haya contractilidad, ¿pero es ésta una amenaza de parto prematuro?

Los **síntomas de amenaza de parto prematuro** entre las semanas 20<sup>a</sup> y 37<sup>a</sup> son los siguientes:

- dolor sordo en el bajo vientre;
- molestias similares a las menstruales;
- presión pélvica: sensación de que el bebé está empujando hacia abajo;
- dolor crónico abdominal;
- percepción de contracciones uterinas;
- salidas de líquido por los genitales;
- cambio del color del flujo o sangrado vaginal;
- contracciones: 4 en 20 minutos, 8 en 60 minutos;
- dilatación: borramiento > 80%, dilatación > 2cm.

Debe tenerse en cuenta el estado materno, el del bebé, la edad gestacional, el peso fetal, las medidas estrictamente fidedignas desde la ecografía. Es necesario estar comunicado con el pediatra e informar a los padres desde lo más elemental a la complejidad de las limitaciones que pueden llegar a tener estas situaciones, como son el traslado materno, el tratamiento farmacológico y la asistencia al parto.

Todos estos son síntomas lícitos, ocurren, pero sin embargo no son amenazas de parto prematuro.

Las contracciones no tienen tratamiento alguno en el 62 % de las embarazadas, un 13% continúa con tratamiento farmacológico de útero-inhibidores y un 25% tiene el parto a las 48 horas con o sin tratamiento.

En la maternidad donde trabajó hubo 96 internaciones por amenaza de parto prematuro, que ocuparon 886 días/cama, en general injustificadas, o sea, que existe un sobre-diagnóstico.

Los **indicadores más importantes de la amenaza de parto prematuro** son los siguientes:

- la longitud cervical uterina medida por ultrasonografía;
- los marcadores bioquímicos: fibronectina fetal, hormona liberadora de corticotrofina (CRH), estriol en la saliva;
- los marcadores etiológicos de infección: citoquinas en secreciones cérvico-vaginales.

Existen marcadores ecográficos y biológicos que permiten tener una definición sumamente adecuada de cómo está el cuello del útero mucho más útiles y económicos, que recomendar la internación preventiva.

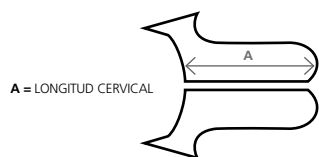
Un cuello uterino normal y la medición de la cabeza del bebé se pueden evaluar de forma adecuada. El síndrome del embudo (cuello más corto) permite hacer las diferencias.

Se debería capacitar al personal para que pueda tomar las medidas adecuadas y poder realizar un diagnóstico más certero para evitar internaciones innecesarias. En muchos países del mundo se está usando el ultrasonido como método de detección precoz.

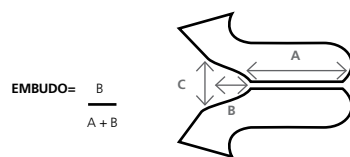
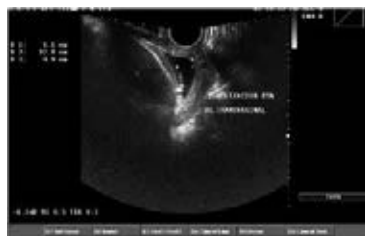
El investigador chileno Ricardo Gómez afirma que la longitud cervical menor a 15 milímetros a las 28 semanas produce mayor probabilidad de invasión microbiana a la cavidad amniótica. La posibilidad de parto prematuro se reduce a 0% cuando la longitud de cuello es mayor. (CUADRO 8)

**CUADRO 8. LONGITUD CERVICAL EN LA PREDICCIÓN DEL NACIMIENTO PRETÉRMINO POR ULTRASONOGRAFIA**

**LONGITUD CERVICAL NORMAL**



**LONGITUD CERVICAL CORTA**



El Colegio de Obstetras y Ginecólogos de EE.UU. recomienda a las mujeres con síntomas de parto prematuro efectuar la prueba de la detección de fibronectina fetal en las secreciones cérvico-vaginales.

La fibronectina es una glicoproteína que se produce durante el embarazo, involucrada en la adhesión celular, la opsonización (unión de la

opsonina a la pared celular) y la remodelación tisular. El parto prematuro presenta mayor actividad proteolítica coriónica decidual y liberación de componentes específicos de la matriz extracelular coriónica en las secreciones cérvico-vaginales.

La fibronectina, que aparece hasta la semana 22<sup>a</sup> y reaparece nuevamente 3 semanas antes del parto, se la puede determinar en el ectocérvix o la vagina mediante inmuno-ensayo (ELISA). En Chile, por ejemplo, en una mujer embarazada que presenta un cuello uterino corto y un dosaje de fibronectina vaginal positiva, se dedican todos los esfuerzos para lograr la mejor sobrevida para su bebé.

El dilema de actuar demasiado pronto tiene beneficios y riesgos. El riesgo consiste en hacer un tratamiento no necesario, pero si se actúa demasiado tarde el tratamiento se complejiza.

Una capacidad preventiva del parto prematuro es la **progesterona**. Su desbalance es capaz de comenzar un trabajo de parto dado por el bloqueo de los canales de calcio y aumento de la contractilidad uterina.

En las revisiones Cochrane se aprecia una disminución del parto prematuro, el bajo peso y la hemorragia interventricular, si bien se requieren estudios adicionales.

Existe un estudio multicéntrico con origen en Canadá y Australia, cuyos resultados se prevén para el año 2013, con interesantes posibilidades.

Otra posibilidad de prevención es el examen odontológico, ya que la periodontitis que aparece en el embarazo presenta un aumento de probabilidad de parto prematuro. Se debe recomendar una buena higiene dental con buen lavado y cepillado de dientes.

Las terapéuticas útero-inhedoras presentan acciones con efectos deseados y otros adversos, hacia el objetivo de frenar las contracciones uterinas y poder administrar corticoides antenatales para lograr una rápida maduración pulmonar fetal. El objetivo del uso de corticoides entre las semanas 23<sup>a</sup> y 34<sup>a</sup> es controlar el síndrome de dificultad respiratoria, la hemorragia intraventricular y la enterocolitis necrotizante.

Los tocolíticos retrasan el nacimiento para poder permitir el transporte materno-fetal si ello llega a ser necesario:

- **Progestágenos.**
- **Alcohol.**
- **Oxido nítrico (NO).**
- **β-agonistas:** isoxuprina, ritodrina, terbutalina, salbutamol, fenoterol.
- **Inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas:** indometacina,



- sulindac, nimesulide.
- **Sulfato de magnesio.**
- **Bloqueadores de los canales del Ca:** nifedipina, nicardipina, prenilamina, findilina, verapamilo, diltiazem, perhexilina.
- **Antagonistas de la ocitocina:** atosigan.
- **Antiprostaglandínicos:** ácido acetilsalicílico, derivados pirazolónicos, derivados del ácido indolacético, derivados del ácido fenilpropiónico, derivados del ácido benzoico, derivados del ácido fenilacético, etcétera.

Los más utilizados son la isoxuprina (Duvadilan®) y la ritodrina (Ritopar®). Tienen contraindicaciones obstétricas y clínicas como, por ejemplo, para enfermas diabéticas, hipertiroideas, con cardiopatías, con asma, por sus acciones beta-agonistas que al unirse al adrenoreceptor beta-1 producen efectos cardiovasculares (taquicardia, hipotensión, edema pulmonar, dolor precordial, metabólicos (hiperglucemia, náuseas, vómitos), y en el nivel fetal taquicardia. Existen 25 casos mortales publicados y en nuestro país 4 casos sin publicar.

Los **antagonistas del calcio**, como la nifedipina (Adalat®), producen vasodilatación y una cardio-depresión con riesgo de hipotensión en el nivel fetal y muerte consecuente.

Los **antiprostaglandínicos**, como la indometacina (IM75®), presentan numerosas contraindicaciones para su uso en el embarazo.

El **sulfato de magnesio** también presenta una alta incidencia de mortalidad fetal.

A los **antibióticos** se los puede indicar en aquellas pacientes con riesgo con ruptura prematura de membranas.

Los **antagonistas de la ocitocina** como el atosiban (Tractocile®), tienen un modo de acción bastante específica y una serie de elementos que representan efectividad. Bloquea el receptor y actúa, comparado con los betamiméticos, con una buena seguridad terapéutica.

Las mujeres opinaron que al no generar taquicardia y ningún otro efecto era mucho más favorable, con resultado benéfico en relación a un anticipado tratamiento.

En algunos países el parto de pretérmino tiene un aumento de frecuencia de presentaciones anormales, están en diferentes posiciones, tienen un mayor riesgo de traumatismo, menor tolerancia, aumento de la sensibilidad a la asfixia -menos en el sexo fuerte- pero su objetivo es disminuir el riesgo de asfixia y traumatismo.

En edades menores a 22 semanas, donde hoy se conoce que no hay

supervivencia, habrá que decidir en función de la salud materna y los cuidados paliativos.

Hablar de decisión en función de la salud materna, es considerar si tiene sentido instrumentar una cesárea y generar una intervención quirúrgica y un hándicap distinto a esta mujer para el futuro, cuando realmente no va a tener grandes posibilidades de sobrevivir.

Entre las semanas 23<sup>a</sup> y 24<sup>a</sup> sobreviven entre el 4-17%, sin lesión de 2-10%; se debe decidir en función de la salud materna.

Entre las semanas 25<sup>a</sup> y 26<sup>a</sup> existe mayor supervivencia. Ello se debe a que en el periodo prenatal precoz el problema lo constituye el síndrome de dificultad respiratorio o la hemorragia intraventricular.

La gravedad de la prematuridad en el largo plazo está dominada por la displasia broncopulmonar, el daño cerebral de la sustancia blanca, la dificultad en el desarrollo neurológico y la enfermedad pulmonar crónica.

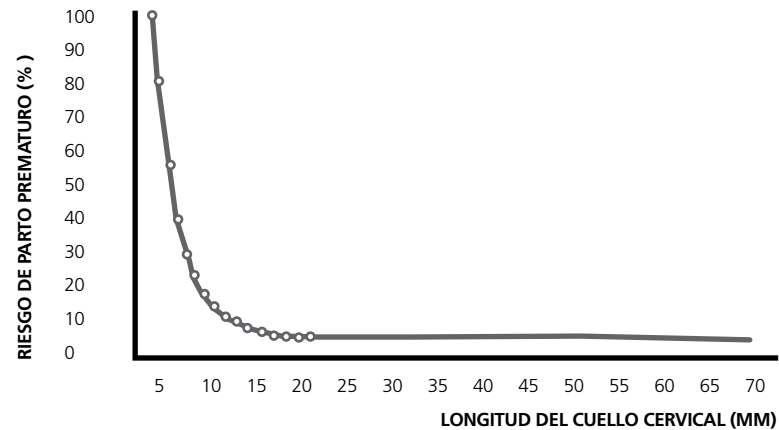
**Las complicaciones neonatales de la prematuridad son:**

- síndrome de dificultad respiratoria;
- hemorragia intraventricular;
- enterocolitis necrotizante;
- leucomalacia periventricular;
- displasia broncopulmonar;
- sepsis;
- persistencia del conducto arterioso;
- retinopatía de la premadurez;
- discapacidades de largo plazo: parálisis cerebral, retardo mental, ceguera y pérdida de la audición;
- muerte.

En el CUADRO 9 se pueden observar las diferencias en internación y económicas en nuestro país.

En EE.UU. un prematuro de 25 semanas cuesta alrededor de 200.000 dólares, en Costa Rica el 66% del presupuesto hospitalario se lo llevan 306 prematuros y ellos atienden a partir de la semana 26. En Inglaterra el costo es de 22.000 libras, pero a 10 años, el que sobrevivió cuesta el 443% de ese valor debido a las complicaciones del síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, etcétera.

**CUADRO 9. LONGITUD CERVICAL Y RIESGO DE PARTO PRETERMINO A LAS 24 SEMANAS**



## c6.

### Sobre genes, genomas, lo heredado y lo adquirido

ALBERTO KORNBLIHTT

### Bibliografía

- Buhimschi C. S. y col.:** "Fetal inflammatory response in women with proteomic biomarkers characteristics of intra-amniotic inflammation and preterm birth". *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2009; 116 (2): 257-267.
- Kagan K. O. y col.:** "Preterm birth: the value of sonographic measurement of cervical length". *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2006; 113 (3): 52-56.
- Honest H. y col.:** "Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test predicting risk of spontaneous preterm birth: systematic review". *British Medical Journal*, 2002; 325: 301-304.
- Magowan B. A. y col.:** "Obstetrics and Gynaecology". Elsevier Health Service Publications, 2003.
- Montenegro D. y col.:** "Expression patterns of microRNA in the chorioamniotic membranes: a role for micro RNAs in human pregnancy and parturition". *Journal of Pathology*, 2009; 217: 113-121.
- Ovalle S., Gómez R. y col.:** "Invasión microbiana de la cavidad amniótica en la rotura de membranas de pretérmino. Resultados materno neonatales y patología placentaria según microorganismo aislado". *Revista Médica de Chile*, 2005; 133: 51-61.
- Pschirrer R.:** "Risk factors for preterm labor". *British Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 2000; 43 (4): 727-734.
- Savransky R.:** "Labor de parto pretérmino". Congreso Internacional de Medicina Materno-Infantil, ciudad de Panamá, diciembre 2008.
- Win T. y col.:** "Changing prognosis for babies of less than 28 weeks' gestations in North of England between 1983 and 1994". *British Medical Journal*, 1997; 312: 107-112.

En esta presentación se desarrollarán algunos conceptos de biología molecular, genética molecular y su relación con la medicina. Todos los seres vivos están compuestos por células, no existe ningún ser vivo que no esté compuesto de ellas.

Las células llamadas eucariotas se dividen en un citoplasma y un núcleo, dentro del cual se encuentra el material genético. La sustancia química que posee la información genética es el ADN, que se encuentra dentro de los cromosomas.

¿Cuál es la diferencia entre un gen, un cromosoma y un genoma?

La sustancia química que contiene la información genética es el ADN, que está formado por dos hebras y en su interior se encuentran las bases o letras químicas, ATCG, que, de acuerdo al orden en que se ubican, codifican determinada información.

La biología molecular nació en la segunda mitad del siglo XX y hoy domina varias actividades del hombre, la biología molecular y celular y la genética moderna. La primera mitad del siglo XX estuvo dominada por la física; fundamentalmente por la física nuclear, atómica y la que estudiaba el microcosmos y el espacio.

Los físicos, después de descubrir los secretos de la materia empezaron a interesarse por la materia viva, por entender cuáles eran las bases físicas y químicas que determinaban que los seres vivos se reprodujeran y perpetuaran en el tiempo.

Erwin Schwendinger, fue un famoso físico, que en 1944 escribió un libro de divulgación llamado “Qué es la vida”. Estaba interesado en una fuerza especial, no física o sobrenatural, llamada entelequia, que según algunos pensadores, operaba en el organismo. Estos consideraban que los seres vivos tenían propiedades que no respondían a la física y a la química, que existía una fuerza vital, de la naturaleza, propia de los seres vivos, responsable de sus características.

Persisten en la actualidad pensadores que plantean algo similar con la teoría del diseño inteligente, que pretende remplazar la teoría de la evolución por selección natural. Aquella teoría propone que los seres humanos, en particular, son tan perfectos, poseen una adaptación tan ajustada y tan extraordinaria a sus capacidades y habilidades que sólo podría haber sido así si un “diseñador inteligente” hubiera diseñado esas capacidades, que no serían el resultado de la evolución y la selección natural.

Esta discusión tiene mucho peso en EE.UU., sobre todo en los estados del sur ultrarreligiosos, en los que se pretende reemplazar la teoría de la evolución por la teoría del diseño inteligente en la enseñanza de la biología en los colegios.

Otro físico muy influyente fue Niels Bohr, quien postuló el modelo del átomo con un núcleo pequeño que posee neutrones, protones y electrones que giran alrededor del núcleo, como si fueran planetas que giran alrededor del sol.

Bohr era danés y entre sus discípulos estaba el alemán Max Delbruck, quien estaba interesado en la biología y se asoció con el microbiólogo italiano Salvador Luria. Ambos eran judíos y cuando el nazismo apareció en Europa emigraron a los EE.UU.

Delbruck emigró en 1937 y Luria en 1940. En los EE.UU. establecieron una colectividad científica conocida como el grupo del FAGO, que intentaba conocer las bases físicas y químicas de la vida y de la herencia estudiando los bacteriófagos (de ahí el nombre FAGO, que corresponde a los virus que atacan bacterias).

Ese grupo fue muy reconocido, publicaron estudios muy importantes y ambos investigadores ganaron el premio Nobel. Un discípulo joven, Jim Watson, fue enviado por Luria en 1952 a EE.UU. para tratar de

investigar cuál era la estructura de una sustancia química llamada ADN, que sospechaban era portadora de la información genética.

El ADN es una fibra y había un motivo económico para realizar el estudio, ya que era la época donde aparecieron fibras sintéticas, como el nylon, en reemplazo de la seda. Existía mucho interés en conocer otras fibras naturales, quizás para usos tecnológicos. El estudio del ADN se englobó entonces, tanto en lo biológico cuanto en lo tecnológico.

Cuando Watson regresa a Inglaterra se asocia con Francis Crick y en el año 1953 producen el gran hito de la historia de la humanidad, que fue descubrir la estructura tridimensional del ADN, ya que el mismo era conocido desde el año 1869.

Postularon por primera vez un mecanismo, después comprobado, por el cual el ADN puede duplicar y repartir la información genética entre las células hijas.

Antes de 1953 se ignoraba porque a menudo los hijos se nos parecen, a pesar de que había muchas hipótesis. Sólo a partir del descubrimiento de que existe una molécula capaz de autoduplicarse pudo entenderse dicho proceso.

Crick falleció en 2004 y Watson, que aún vive, ha sido testigo por estos casi 60 años desde el descubrimiento de la estructura del ADN, de una revolución en la ciencia biológica, en la medicina, en la industria, en la industria farmacéutica, en la agricultura. Por ejemplo, la Argentina es el segundo país en el mundo en extensión que cultiva una planta que ha sido modificada genéticamente gracias al descubrimiento de Watson.

La molécula de ADN posee las bases adenina, timina, citosina y guanina.

Cuando la doble hélice del ADN se abre y se separa, cada hebra es capaz de formar una hebra complementaria y duplicar la información, porque siempre frente a una A se va a ubicar una T, y siempre frente a G se va a ubicar una C. (para la Argentina la regla nemotécnica es Aníbal Troilo, Carlos Gardel)

Un cromosoma al microscopio electrónico mide 1.400 nanómetros de ancho (un nanómetro es la mil millonésima parte de un metro). Cada cromosoma está formado por dos hebras, llamadas cromátidas, enrolladas sobre sí mismas, y cada una mide 700 nanómetros, o sea la mitad del ancho.

Al estirar esta hebra se forma una estructura digitiforme; dedos de 300 nanómetros de ancho compuestos por proteínas y ADN enrollado alrededor de estas proteínas. Esta fibra mide 30 nanómetros de ancho.

Estas proteínas se llaman histonas. El segmento de ADN con la doble hélice de Watson y Crick, mide 2 nanómetros de ancho, 700 veces más pequeño que el cromosoma.

En cada célula humana hay 46 cromátidas. En la larga molécula de ADN hay espacios con genes, de diferentes tamaños, y regiones intergénicas que no son genes. Lo que determina el límite entre un gen y una región no-génica, lo que determina lo que es gen y lo que no es gen en el ADN es la secuencia de letras, es decir, la información.

Un gen tiene una secuencia dada de bases que lo convierte en gen y una región no-génica tiene otra secuencia dada de bases que la convierte en no-gen, el orden de las bases es distinto y eso le indica a la célula que tipo de proceso debe cumplir.

Cada gen es aquella porción del ADN de un cromosoma que es capaz de dar origen a un ARN. El ARN mensajero sale del núcleo al citoplasma donde se fabricará el producto final que es la proteína. Hay genes cuyo producto final no son proteínas, cuyos ARN no son mensajeros y que tienen función en sí mismos.

O sea que, básicamente, **gen es toda porción del ADN capaz de ser expresada, capaz de ser transcripta, para formar un ARN.**

La mayor parte de los genes forman ARN mensajeros y luego en el citoplasma fabrican proteínas, que constituyen parte de sus membranas, otras son secretadas como hormonas, como enzimas, que intervienen en el metabolismo. Actualmente se sabe que no todas las enzimas son proteínas, algunas son moléculas de ARN; fueron descubiertas por el premio Nobel Thomas Cech y se llaman ribozimas.

**Al ADN de una célula de un individuo lo llamamos genoma,** con sus genes y sus regiones intergénicas. Los genes y las regiones intergénicas dependen de la especie, pero en los seres humanos, las regiones intergénicas constituyen la mayor parte.

Se ha descifrado la secuencia del **genoma humano, lo que implica que se ha determinado la secuencia exacta de las letras de las bases en todo el ADN de una célula humana.** Para ello, hubo que secuenciar 24 cromosomas distintos (porque hay 22 autosomas, el X y el Y), leer 3.000 millones de letras experimentalmente. Esto se realizó en el transcurso de 10 años, pero con la tecnología actual, se haría en el transcurso de 2 días. El genoma humano fue el segundo genoma de un animal que se descifró. El primero fue el de un gusano. **El 70% de las regiones de los genomas son regiones no-génicas, el 30% son genes, el 1,5% son regiones codificantes. Existen unos 23.000 genes.**

En los humanos existe el 0,037% de variabilidad intraespecífica. Esto significa que si se considera una secuencia en una región intergénica que no está sujeta a selección natural porque no es un gen, no importa que varíe la secuencia porque no tiene una función biológica, y si se la compara entre individuos de distintas partes del mundo, cada 10.000 letras se van a encontrar 4 cambios, 4 letras distintas; esa es la variabilidad que tienen los seres humanos entre sí, es una variabilidad muy baja, o sea, que es una especie muy homogénea.

En cambio en los chimpancés, que son la especie viva más cercana genéticamente a los seres humanos, es 4 veces mayor: 0,16%. Eso indica que los chimpancés son mucho más distintos entre sí que la especie humana.

Esto no se debe al número de poblaciones, porque los chimpancés son solo 150.000 (contando los zoológicos y los del Africa), en cambio los humanos somos 6.000 millones.

### **¿A qué se debe que la variabilidad intraespecífica en los humanos sea menor que la de los chimpancés?**

La acumulación de cambios de bases en regiones no sujetas a selección ocurre al azar y esos cambios se van acumulando a través del tiempo, por lo tanto, lo que refleja la diferencia de variabilidad es que la especie humana es más joven que la del chimpancé.

La especie homo-sapiens-sapiens tiene solo 200.000 años y la especie chimpancé (hay 2 especies) tiene 5 millones de años.

**La especie se define por libre flujo génico, o sea la capacidad de dar descendencia fértil.** El caballo y el burro son 2 especies distintas porque dan como descendencia la mula, que es estéril.

Hace unos 5 millones de años había un ancestro común; el hombre apareció en Africa hace 200.000 años. La vieja disputa sobre si el hombre desciende del mono está saldada, el hombre no desciende del mono, el hombre es un mono. Es un mono africano (el orangután es un simio asiático) y el ancestro común entre el simio asiático y todos los grandes simios africanos es de 12 a 15 millones de años, y esta rama dio origen a todos los simios africanos, entre ellos al homo-sapiens-sapiens.

El pitecantropus, el antropopitecus, el hombre de neandertal, el hombre de cromañón, fueron especies que existieron pero que se extinguieron.

El hombre de neandertal, de quien se pensó que era un ancestro del homo-sapiens-sapiens moderno, se extinguió hace 30.000 años y el sapiens-sapiens se originó hace 200.000.

Por estudios recientes del ADN en fósiles de neandertal, se ha demostrado que no fueron ancestros sino que era otra especie de hombre que coexistió temporalmente durante unos 170.000 años. Cuando neandertal se extinguió, hace 30.000 años, no había historia, ni cuevas, ni pintura, ni escritura, y no quedaron registros de la coexistencia con neandertal, pero eran 2 especies distintas.

El neandertal vivía en las mismas zonas, en Eurasia, en el Cáucaso y hoy se sabe que el neandertal tenía cultura, vida social, utensilios. En algún momento, en este planeta hubo 2 especies de humanos que coexistieron y una desapareció y la otra no. Probablemente no daban híbridos fértiles, aunque hay discusiones sobre el tema. Este conocimiento se obtuvo al estudiar el ADN del neandertal. El ADN es una molécula altamente estable aunque se va degradando por bacterias; se rasparon huesos de los fósiles de neandertal y se pudo recuperar ADN, estudiar su secuencia y compararla con la secuencia de los hombres modernos y hacer estudios evolutivos.

El experto en estos temas es Svante Paavo, un genetista molecular humano evolutivo muy importante.

Paavo hizo también estudios para comparar las diferencias genéticas entre el hombre y el chimpancé y los monos con cola o macacos, que son más antiguos que ambos.

En biología no se considera que una especie sea más o menos evolucionada, porque es un criterio antropocéntrico subjetivo. Se considera si es una especie más o menos antigua, ya que la golondrina es muy evolucionada para volar y el hombre es muy evolucionado para hablar y para pensar, pero uno no es más evolucionado que el otro.

La distancia genética entre el hombre y el chimpancé es menor que la distancia entre ambos y el macaco.

Todas las células de un individuo tienen los mismos genes, la misma información genética, por consiguiente, cualquier célula de un individuo adulto sería capaz de generar un organismo completo, y existen experimentos de clonación que lo demuestran por transferencia nuclear.

Este experimento ya se hizo varias veces, hace 20 años en ranas, pero trascendió a partir de la oveja Dolly.

Si se toma el óvulo de la oveja A, se le destruye su propio núcleo y se

le transfiere por inyección un núcleo de un tejido adulto proveniente de la oveja B, se genera un nuevo cigoto que implantado en una madre adoptiva va a dar lugar a una oveja C que va a ser genéticamente idéntica a B, o sea C y B son clones porque son genéticamente idénticos.

Son 2 individuos distintos, no son coetáneos, no pasaron por el mismo ambiente uterino, tienen la misma información genética, como la tienen 2 gemelos univitelinos. La diferencia reside en que los 2 gemelos pasaron por el mismo ambiente uterino, por los mismos problemas o placeres que puede haber tenido la madre durante el embarazo, nacieron el mismo día, fueron criados generalmente por los mismos padres, educados, amados, odiados, vestidos, todo lo que pudo haber sido el medio, hasta mandados a la misma escuela y vestidos igual, y sin embargo son 2 individuos distintos, que tienen sentimientos, ideas políticas y afectos distintos.

No existe ningún motivo para clonar humanos, ni biológico, ni médico, ni en protocolos de fecundación asistida. Sin embargo, la oposición a la clonación de humanos no puede basarse en el mito de la fotocopia Xerox porque es una falacia, ya que eso implicaría darle a los genes un poder fantástico que no tienen, lo que es pensar que porque 2 individuos tienen exactamente los mismos genes van a tener el mismo destino socioeconómico, el mismo destino cultural y el mismo destino afectivo.

Por supuesto que si los 2 individuos que son gemelos o clonados tienen mutado el gen de la distrofina van a tener distrofia muscular de Duchenne o de Becker, pero eso es una enfermedad hereditaria que no forma parte de una amplitud de reacción del fenotipo.

**El fenotipo es la interacción de los genes con el medio ambiente,** y existen fenotipos para los cuales el componente genético es mayoritario y el ambiental es mínimo. Para otros fenotipos el componente genético es mínimo y el ambiental es máximo. En la mayor parte de los fenotipos, sobre todo de los humanos, no puede saberse con certeza la contribución proporcional de ambos. Por ejemplo, si los hijos de Bach fueron músicos no existen evidencias de si fueron buenos músicos porque heredaron los genes del oído absoluto de Bach, porque ambientalmente estuvieron identificados con el padre, o si el padre los obligó con un látigo a que tocaran el órgano.

Sobre la clonación hay consenso en que se debería permitir clonar células con transferencia nuclear de pacientes para generar distintos tipos de tejidos en el laboratorio que sirvan para terapias de reemplazo de células en enfermedades degenerativas.

## ¿Cómo es posible que se produzca la diferenciación celular si todas las células de un individuo tienen los mismos genes?

El gen de la insulina se encuentra en las células del páncreas donde se fabrica la insulina, pero también se encuentra en las células del cerebro, en las células del músculo liso, en el músculo esquelético, en el músculo cardíaco, o sea en todas las células del organismo. Sin embargo sólo en el páncreas el gen de la insulina se transcribe para fabricar ARN mensajero y ese mensajero se traduce para fabricar la proteína insulina.

Este gen se expresa en distintos tipos de células, pero en un determinado momento del desarrollo, de los 23.000 genes de nuestro genoma algunos están apagados y otros encendidos. Si bien el genoma es el mismo en todas las células, **el transcriptoma, que es el conjunto de todos los ARN** varía de un tipo celular a otro y **el proteoma, que es el conjunto de las proteínas** también varía de un tipo celular a otro.

Cada gen tiene regiones llamadas exones y regiones llamadas intrones, y cuando ese gen se transcribe fabrica un ARN que contiene los exones y los intrones, pero dentro del núcleo los intrones se eliminan y los exones se ligan entre sí para formar el ARN mensajero que sale al citoplasma y se traduce para formar la proteína.

La fracción que va a formar el mensajero que codifica la proteína es minoritaria, ya que la mayor parte son intrones. Sólo el 1 al 3% del genoma codifica.

Muchos genes cuando se copian y forman el ARN mensajero tienen la posibilidad de producir el fenómeno llamado *splicing* o empalme de 2 maneras distintas. El *splicing* alternativo permite que un mismo gen pueda dar 2 mensajeros distintos, por ejemplo donde un exón queda incluido y en el otro no.

Cada gen puede dar muchas proteínas distintas, el 60% de nuestros genes pueden dar muchas proteínas.

Esto significa que si existen 23.000 genes no se codifican 23.000 proteínas, ya que existen casi 200.000 proteínas distintas.

La expresión de los genes varía de célula a célula, implica distintos patrones de encendido y apagado de cada uno de los 23.000 genes, e implica a su vez regulación de cuales proteínas son capaces de fabricar los distintos genes, por este mecanismo de *splicing* alternativo.

Una pregunta que se hicieron los genetistas desde antes de que se secuenciara el genoma es sobre la existencia de razas humanas. El concepto racial es un concepto socio económico cultural, pero la pregunta es si existen fundamentos biológicos para ese concepto.

Todos tenemos los mismos genes, lo que nos diferencia es que variante o alelo de ese gen hemos heredado. Un gen es una categoría y sus alelos son ejemplares de esa categoría.

Hay diferencias genéticas entre los humanos, pero son entre individuos y no entre poblaciones.

Es decir que en la población de lo que llamamos raza negra hay una heterogeneidad interna tal que alguno de ellos puede ser genéticamente más cercano a un blanco que a otro de los negros de esa población.

La conclusión es que no hay evidencia genética para razas tal cual se las entiende para animales, las primeras diferencias son entre individuos y no entre poblaciones, el determinismo es pensar que todo está en los genes y es la base del racismo, de la discriminación económica, política y cultural.

Existe un estudio interesante de un cuervo (Betty) realizado por un biólogo argentino, Alex Kacelnik, en la Universidad de Oxford. (CUADROS 1 Y 2)

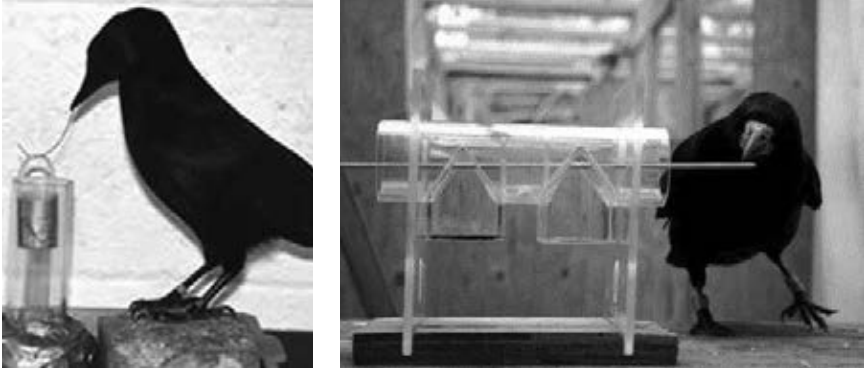
Betty nació en cautiverio y nunca aprendió nada de sus padres y se le planteó el siguiente experimento: se le proporcionó un alambre flexible y un alimento dentro de un tubo de vidrio al que no puede acceder con su pico. Betty trató de meter el alambre dentro para sacar el balde con las semillas pero no lo logró, lo intentó varias veces y luego lo extrajo, lo dobló, hizo un gancho, pescó el balde y obtuvo la comida.

Esto demuestra que la inteligencia no es privativa de la especie humana, Betty razonó, aprendió con la propia experiencia, no se lo enseñaron sus padres.

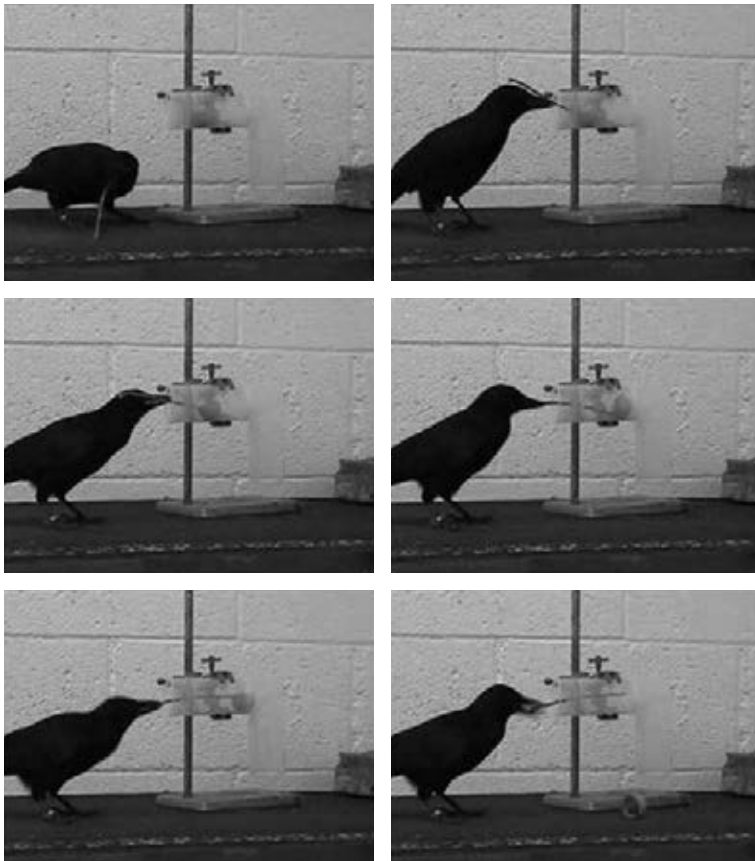
Cuando en el ensayo 13 se le planteó a Betty el mismo problema, lo resolvió mucho más rápido. En el ensayo 13 no hizo prueba y error, sabía que ese alambre no le servía, probó una vez y ya no necesitó seguir probando. La ciencia, a través de la observación y experimentación tiene capacidad de predecir.

La ciencia se basa fundamentalmente en que sus hallazgos, aunque sean transitorios, refutables y complicados, siempre permiten predecir un paso siguiente.

CUADRO 1. CUERVOS MONEDULOIDES (Chappell &amp; Kalcenik, 2004)



CUADRO 2. CUERVOS MONEDULOIDES (Chappell &amp; Kalcenik, 2004)



## Bibliografía

**Kornblihtt A. R., Pesce C. G., Alonso C. R., Srebrow A., Werbajh S., Muro A. F.:** "The fibronectin gene as a model for Splicing and transcription study". *The Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 1996; 10: 248-257.

**Srebrow A., Kornblihtt A. R.:** "The connection between splicing and cancer". *Journal of Cell Science*, 2006; 119: 2.635-2.641.

**Kacelnik, A.:** [caisdegaia.blogspot.com](http://caisdegaia.blogspot.com), 2009.

**Weir A. A. S., Kenward B., Chappell J., Kacelnik A.:** "Lateralization of tool use in New Caledonian crows (*corvus moneduloides*)". *Proceedings of the Royal Society of London B*, 2004; (Suppl.) 271: S344–S346. DOI 10.1098/rsbl.2004.0183.

Nuevos paradigmas  
entre lo heredado y  
lo adquirido



## c7.

### Dos puntos polémicos del trastorno bipolar. ¿Es hereditario?, ¿se usan antidepresivos?

MARCELO MARMER

#### Introducción

El concepto de enfermedad maniaco-depresiva tal como se conoce en la actualidad es el que ha interpretado la Psiquiatría Occidental del Siglo XX de Emil Kraepelin. Este autor describió cuadros en los que se sucedían manía y melancolía. Por un lado, aquéllos con depresión recurrente, que presentaban episodios de exaltación, lo que hoy se llama hipomanía; otros, en los que predominaba el temperamento de tipo ciclotímico, irritable o maniaco (también llamado hipertímico) o formas depresivas de presentación de pacientes con antecedentes familiares de enfermedad maniaco-depresiva.

En 1896, en la quinta edición de su tratado, engloba todos los cuadros afectivos en el círculo de la locura periódica, que puede presentar la forma de manía, de melancolía o circular. Sólo la melancolía involutiva es considerada aparte como un cuadro de aparición tardía.

En la edición de 1899 introduce el término locura maniaco-depresiva para el grupo de los trastornos afectivos, considerándolos con mayor o

menor grado de penetrancia, como un trastorno endógeno y genético. La enfermedad maníaco-depresiva propiamente dicha es la forma más grave dentro de ese grupo.

En la octava edición incluye la melancolía involutiva. De esta manera, el par antitético manía-melancolía deja lugar al par manía-depresión. Depresión va a designar todos los cuadros de tristeza y, por otro lado, melancolía a una forma que puede adoptar la depresión y que se caracteriza por tratarse de un trastorno primario del afecto, con una psicopatología estable, de naturaleza periódica, origen genético, personalidad predisponente y naturaleza endógena de los episodios.

Agrega Kraepelin que *“otra relación que une a todos estos estados patológicos..., es el carácter idéntico de su pronóstico”*.

También a principios del siglo XX se introduce la dicotomía entre trastornos endógenos y exógenos. Cabe destacar que fue el psiquiatra inglés Gillespie quién, influido por concepciones de Adolf Meyer, publica en 1927 un manual de psiquiatría utilizando el concepto de reacción y, en 1929, modifica la dicotomía exógeno-endógena de los trastornos afectivos a favor de la dicotomía autónomo-reactiva que tendría más en cuenta el comportamiento reactivo a estímulos exteriores. Esta concepción es la más aceptada en nuestro medio, en el que la formación psicoanalítica que ha alcanzado a los psiquiatras coincidiría con este tipo de categorías diagnósticas.

## Importancia del concepto de espectro bipolar

En 1977, a partir del estudio de pacientes ciclotímicos ambulatorios, Hagop Akiskal acuñó el concepto de espectro bipolar.

El antecedente de esta concepción es el trabajo de Kart Kleist que, en 1947 en el libro *“Progresos de la psiquiatría”*, delimita dentro de las psicosis fasofrénicas a dos grupos de enfermedades según la polaridad de los síntomas en las formas monofásicas o bifásicas. Se llaman fasofrenias, porque pasado el brote retornan a su estado premórbido.

Entonces, los criterios diagnósticos usuales tanto del DSM IV como del CIE-10 serían inapropiados para la bipolaridad. El diagnóstico correcto y teniendo en cuenta el **espectro bipolar** podría extender el territorio de los subtipos bipolares a más del 50 % de todos los desórdenes del humor.

En este sentido el concepto de trastorno leve bipolar (*soft bipolar disorder*), abarcaría a los pacientes con enfermedad bipolar II del DSM IV y

a los que presentan formas clínicas asociadas pero que exceden los criterios de bipolaridad tipo II.

La tasa de prevalencia se incrementa cuando se consideran los diagnósticos del espectro bipolar en relación al DSM IV. Jules Angst publicó en 1998 el Estudio Zurich con datos epidemiológicos que indicaban que al menos el 8,3% de la población cumpliría criterios diagnósticos para espectro bipolar.

El criterio convencional de incidencia de bipolaridad es de alrededor del 1% (0,4 a 1,6%). La diferencia es básicamente a expensas del diagnóstico de bipolaridad tipo II, que para el DSM IV debe cumplir el criterio de hipomanía de al menos 4 días de duración, en tanto que el espectro admite a la bipolaridad II con hipomanías de 2 días de duración.

Por otro lado el concepto de espectro implica una alteración genética común que puede dar lugar a expresiones fenotípicas diferentes pero con características en común.

El fenotipo, en un organismo, es la manifestación externa de un conjunto de caracteres hereditarios que dependen tanto de los genes como del ambiente.

El desorden bipolar se subdiagnostica actualmente a expensas de la depresión unipolar o del trastorno límite de la personalidad. Es en la etapa inicial del trastorno donde hay mayor riesgo de suicidios, de allí la importancia del diagnóstico para implementar un tratamiento eficaz.

## Uso de antidepresivos en el desorden bipolar

La depresión bipolar es más resistente al tratamiento que la manía; por otro lado, en el curso de la vida el paciente bipolar está más tiempo en depresión (32%) que en manía (8%).

Es necesario diferenciar la depresión bipolar de la unipolar, son enfermedades diferentes desde el punto de vista semiológico y fisiopatológico. La depresión unipolar es una enfermedad que se caracteriza por ansiedad, insomnio y retardo psicomotor, en cambio la depresión bipolar, tanto la forma I como la II se caracterizan más por la irritabilidad y hostilidad con agitación o retardo psicomotor. Existen, además, síntomas atípicos, como la hiperfagia y el hipersomnio y puede presentar también estados mixtos. Es más refractaria al tratamiento y tiene comorbilidad con rasgos de ansiedad que a veces la confunde a la depresión bipolar.

El paciente bipolar II se encuentra menos deprimido que el paciente con una depresión unipolar, pero eso disminuye el riesgo suicida. Los pacientes bipolares están la mayor cantidad del tiempo en depresión (tercera parte del tiempo de su vida) contra el casi 10% que están en manía.

Los psicofármacos aprobados por la FDA americana para el tratamiento de la depresión bipolar son: la quetiapina, la olanzapina en combinación con fluoxetina y la lamotrigina, es decir, que la FDA no ha aprobado el uso de antidepresivos como monoterapia en la depresión bipolar.

### Utilidad del litio en depresión bipolar

Existen numerosos estudios controlados con litio en la depresión bipolar, que demuestran que son capaces de prevenir los episodios depresivos. Se ha podido demostrar la efectividad del litio como molécula antisuicida, de allí su utilidad en la prevención de la depresión bipolar, o en combinación con antipsicóticos o con antidepresivos.

El litio tiene mayor efectividad en manía, menor efectividad en depresión; sin embargo, la depresión bipolar debe ser evaluada como parte de un cuadro global que es el trastorno bipolar y debe ser tenido en cuenta en el tratamiento de la depresión bipolar, tanto aguda como para su prevención.

Se lo considera como de primera elección junto a otros fármacos. Se recomienda una litemia de 0,8 meq/L. Su efectividad como preventivo del riesgo suicida es semejante a la clozapina en la esquizofrenia.

### Utilidad de otros antipsicóticos en depresión bipolar

Es necesario mencionar que con relación a la bipolaridad existen menos trabajos específicos para el tipo II. Por extensión, los tratamientos efectivos para el tipo I se utilizan para el tipo II, salvo estudios que se han hecho para este subtipo.

Con ácido valproico hay un sólo trabajo controlado que muestra efectividad en el tratamiento de la depresión bipolar aguda, pero hay trabajos no controlados que muestran que tanto el valproico como la carbamazepina pueden ser útiles en la depresión bipolar, pero menos

efectivos de lo que son para el tratamiento de la manía o de la prevención de la misma.

Parecen ser menos efectivos que el litio en la prevención de la depresión bipolar. En la depresión aguda no hay datos que hablen de dosis y niveles como existen para el litio.

La lamotrigina tiene utilidad tanto en la depresión bipolar aguda como en la prevención de la misma, es útil en dosis de entre 50 y 200 mg. Está indicada en pacientes con y sin ciclos rápidos, siempre a predominio de depresión. Ha sido estudiada específicamente como monoterapia en pacientes del tipo II, pero ha demostrado efectividad en la depresión bipolar II.

La quetiapina es un antipsicótico atípico de utilidad como antipsicótico aprobada por la FDA. Se usan dosis de 300-600 mg. Existen trabajos específicos con bipolares tipo II con y sin ciclo rápido. No existen evidencias de mayor eficacia en dosis altas.

Está entre la primera y segunda elección de acuerdo a los algoritmos de Texas y CANMAT, es decir, tanto en el estadio I cuanto para el II, para depresión bipolar.

### Uso de antidepresivos

El uso de antidepresivos debe ser evaluado en la depresión aguda, es decir, con el paciente sintomático, en la profilaxis o en la prevención del suicidio.

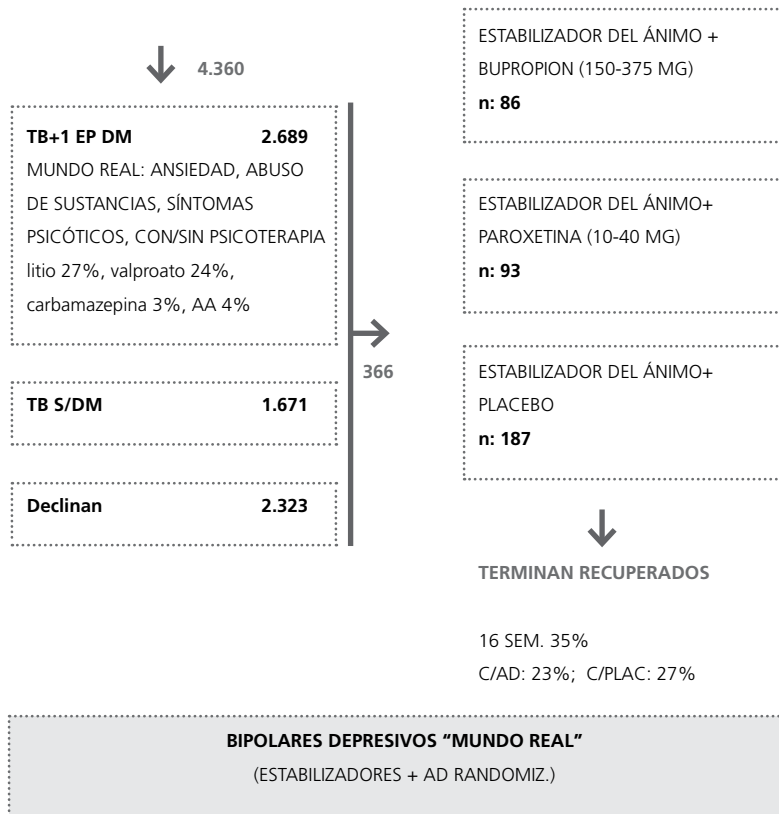
El estudio STEP BD (*Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder*), fue realizado entre 1999 y 2005, durante 26 semanas en 366 pacientes que recibieron antipsicóticos u otro agente antimaniaco y placebo, o antidepresivos como paroxetina y bupropión, que son los más indicados en depresión bipolar. (CUADRO 1)

Los índices de recuperación con antipsicóticos en la depresión bipolar fueron mejores en aquellos pacientes que recibieron placebo en comparación con antidepresivos como terapéutica coadyuvante. (27% vs. 23%)

La conclusión de este estudio es que los antidepresivos no son la primera indicación en la depresión bipolar, y si bien existe la posibilidad de switch maniaco por el uso de antidepresivos, también se llegó a la conclusión, que la ausencia de prescripción o el uso de dosis sub-terapéuticas de antidepresivos, pueden contribuir a la aparición de un acto suicida. El estudio muestra que no todos los pacientes se van a beneficiar con

antidepresivos, pero los mismos directores de la investigación, como Gary Sachs, proponen no descartar la posibilidad de utilizarlos en algunos pacientes. No hubo una demostración cabal de que todos los pacientes que usaron antidepresivos hayan tendido más al acto suicida o a la ideación suicida. Tampoco hay suficiente evidencia del riesgo de manía con las moléculas utilizadas en el estudio. El riesgo de *switch* es mayor para antidepresivos tricíclicos.

CUADRO 1. ESTUDIO DE TRASTORNO BIPOLAR (Sachs, 2007)



No está demostrada la profilaxis con antidepresivos, pueden acelerar los ciclos por inducción de manía, pueden provocar disforia en algunos pacientes.

La FDA advirtió sobre el uso de antidepresivos en niños y adolescentes por la posibilidad de inducir ideación suicida. Si bien durante el año 2007 disminuyó el uso de antidepresivos en un 22% en esas edades, aumentó el índice de suicidios.

Se concluye que puede haber una relación entre el uso de antidepresivos y la suicidabilidad, tanto de ideas cuanto de las conductas suicidas. Akiskal dice que podría tratarse de pacientes pseudo unipolares, es decir, no absolutamente depresivos unipolares y de pacientes bipolares que están en la primera etapa de su enfermedad, es decir, a quienes todavía no se los reconoce como bipolares y por eso pueden generar un *switch* a la manía y, por consiguiente, pasaje al acto suicida.

Se recomienda indicar antidepresivos en la depresión bipolar, fundamentalmente en el episodio depresivo severo sin ciclado rápido, en combinación con un anticíclico como el litio ó litio y lamotrigina. También como alternativa en episodios menos severos.

La combinación con litio es de elección, cuando predominan los episodios maníacos, y la lamotrigina cuando la tendencia es la depresión.

Asimismo, estaría indicada la combinación de litio y lamotrigina si la historia del paciente permite inferir que alterna tanto la manía como la depresión, con incidencia similar en el curso de su bipolaridad.

En conclusión, el uso de antidepresivos tiene un nivel de evidencia de eficacia menor que la de los fármacos aprobados por la FDA para la depresión bipolar, es decir, que antipsicóticos atípicos como la quetiapina, la combinación de olanzapina-fluoxetina y la lamotrigina se benefician si son utilizados correctamente.

### Estudios genéticos en enfermedad bipolar

Los estudios genéticos permiten conocer la etiología y avanzar en la terapéutica. Un genotipo o la combinación de los genotipos de un individuo podrían dar lugar a buscar cuáles son las personas con determinado genotipo que responden mejor a una determinada molécula o tratamiento en general.

Se considera a la bipolaridad como una enfermedad compleja psiquiátrica. Esto quiere decir que es una enfermedad que resulta de la interacción de múltiples genes con diferentes efectos y con factores ambientales físicos como la dieta, infecciones, daño del medio ambiente y, por supuesto, también los psíquicos. Si se hace referencia a la interacción se

debe tener en cuenta el entorno, la identificación con figuras significativas, las vivencias infantiles y las de la edad adulta.

Según los estudios genéticos hechos hasta el momento, en la enfermedad bipolar intervendría una translocación en los cromosomas 1 y 11, que podrían ser dominantes o recesivos.

Es importante que la penetrancia es incompleta, es decir, que no todas las personas afectadas por un daño, ya sea cromosómico o genómico (estructural o bioquímico), tienen que ser personas en la que la enfermedad se desarrolle.

El daño en los cromosomas 1 y 11 puede dar lugar tanto a una enfermedad esquizofrénica cuanto a una bipolaridad, entre los individuos enfermos. Estudios recientes han encontrado ligamento también en los cromosomas 6 y 18.

Las enfermedades complejas comparten características clínicas específicas, hay un espectro de síntomas que serían para esa enfermedad, hay comorbilidad de fenotipos y trastornos relacionados en los individuos. Estos puntos indican que los trastornos comparten una base etiológica.

Los fenotipos son las características neuroquímicas de la enfermedad que se transmiten generacionalmente aunque el individuo que las porta no padezca la enfermedad. Si se pueden estudiar determinados fenotipos es posible conocer el tipo de heredabilidad que hay en una determinada familia. Con frecuencia los endofenotipos acompañan a la enfermedad, pero no siempre producen síntomas y signos evidentes. Si es posible el estudio de los endofenotipos de los pacientes, sería posible predecir la enfermedad antes que se manifieste clínicamente. Son heredables y marcadores que están presentes en una proporción mayor en familiares no afectados que en la población general. Dado que no es necesaria la manifestación clínica de la enfermedad para portar el fenotipo ello significa un paso importante para la prevención. (CUADRO 2)

#### CUADRO 2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ENDOFENOTIPOS EN EL TRASTORNO BIPOLAR

- DESREGULACIÓN DE LOS RITMOS CIRCADIANOS.
- DEPRIVACIÓN DEL SUEÑO.
- SENSIBILIDAD COLINÉRGICA.
- SENSIBILIDAD A LOS PSICOESTIMULANTES.
- IMÁGENES HIPERINTENSAS EN LA SUSTANCIA BLANCA CEREBRAL.
- HALLAZGOS EN CÉLULAS MONONUCLEARES.

Por ejemplo la disregulación de los ritmos circadianos del sueño puede indicar que en una persona con bipolaridad pueda desencadenarse la enfermedad.

La privación del sueño, la sensibilidad colinérgica, la sensibilidad a los psicoestimulantes (adolescentes que tienen su primer episodio con drogas estimulantes que puedan desencadenarle un episodio maniaco). Se puede acompañar del hallazgo de imágenes hiperintensas en la sustancia blanca cerebral y alteración de los mononucleares.

### Estudios epidemiológicos

En la enfermedad bipolar los resultados muestran mayor concordancia de trastorno bipolar para monocigotos (58%) que para dicigotos (17%). Es decir, que esta es una enfermedad heredable pero no en forma completa, en términos de genética se llama penetrancia incompleta.

En estudios de familia el riesgo de trastorno bipolar está aumentado en parientes de pacientes bipolares, pero también en parientes de pacientes con depresión unipolar, pero no al revés.

Personas bipolares no tienen por lo general familiares en su descendencia con depresión unipolar. Se observa mucho en la historia clínica de los pacientes, que en el relato aparece la depresión unipolar como antecedente familiar porque se subdiagnosticó o porque, efectivamente, los pacientes unipolares tienen transgeneracionalmente la posibilidad de procrear depresivos bipolares.

### Polimorfismos de nucleótidos simples

El grado de heredabilidad de la enfermedad se relaciona con los polimorfismos de los nucleótidos simples, ya que pueden influir, en forma directa, a través de la función de una determinada proteína en la expresión genética. Sirven como marcadores, por una cualidad que tienen de la numerosidad que adquieren en el cromosoma, se pueden usar como marcadores bioquímicos de la presencia de determinado gen. Existen numerosos polimorfismos individualizados. (CUADRO 3)

**CUADRO 3. CARACTERÍSTICAS DEL POLIMORFISMO DE LOS NUCLEÓTIDOS EN EL TRASTORNO BIPOLAR**

LOS POLIMORFISMOS DE NUCLEÓTIDOS SIMPLES (SNP) SURGEN DE UNA MUTACIÓN DE UNA BASE. A- **PUEDEN INFLUIR EN FORMA DIRECTA** A TRAVÉS DE LA FUNCIÓN DE UNA DETERMINADA PROTEÍNA EN LA EXPRESIÓN GENÉTICA.

B- **PUEDEN SER ÚTILES COMO MARCADORES** PARA DESEQUILIBRIO DE LIGAMENTO O ASOCIACIÓN. (NÚMERO DE ALELOS TRANSMITIDOS MAYOR QUE EL NÚMERO DE ALELOS NO TRANSMITIDOS)

El más reciente hallado es la anormalidad en la metilación del ADN de la PPIEL (*peptidylprolyl isomerase E-like, cyclophilin-E*); puede tener significado patológico en el desorden bipolar. La sustitución de la valina por la metionina en el gen del BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*), estaría asociado al desarrollo de ciclos rápidos del desorden bipolar con riesgo suicida.

El tratamiento del antidepresivo está mediado por la modificación de las histonas en el BDNF. El papel de la metilación de ADN en la regulación de humor está demostrado por el efecto antimaniaco del valproato, que actúa como un inhibidor de acetilando histonas, y el efecto antidepresivo de la S-adenosyl-metionina, que es un donador del metilo en la metilación del ADN.

Estudios cerebrales postmortem, han sido implicados en la mutación del ADN-meA en la región del gen promotor de la catecol-O-metiltransferasa de membrana en el desorden bipolar. Una alteración de la metilación del PPIEL (peptidylprolyl E-isomerasa) se encontró en un par de gemelos monocigotos discordantes en el trastorno bipolar. También se demostró una hipometilación del PPIEL, en los pacientes con desorden bipolar II. Estos resultados fragmentarios hacen pensar en el posible papel epigenético de los desórdenes afectivos.

Continúan en investigación la variante del gen transportador de serotonina que tendría influencia genética junto con el gen de la enzima COMT, encargada de la degradación de la dopamina. Se estudió un gen que codifica una proteína reguladora de la dopamina, se buscó su localización cromosómica y se encontró en el cromosoma 17. Esto estaría asociado a esquizofrenia y desorden bipolar. Hay otra variante del gen de la enzima TPH2 (*Tryptophan hydroxylase-2*), que se localiza en el cromosoma 12q21, el cual codifica la regulación de la síntesis de serotonina, y se lo asocia a las conductas suicidas.

Uno de los nuevos genes propuesto es el G72 que codifica a la DAAO (*D-amino acid oxidase*) que metaboliza a los ácidos D-aminados exógenos que se acumulan durante el envejecimiento y modula el nivel de la D-serina en el cerebro, que es un potente activador del receptor a glutamato (*NMD, n-metil-d-aspartate*), actuando como un agente detoxificante. La DAAO es específica para la configuración D- de los aminoácidos. El activador de la DAAO G72 activa la DAOO. La G72 es una proteína con 157 aminoácidos, que se localiza en el aparato de Golgi. El gen que codifica a la proteína, conocido como DAOA, se encuentra en el cromosoma 13q33.2-13q34. EL G72 se expresa en la amígdala, la médula espinal y los testículos. La proteína de G72, junto con la proteína asociada DAAO, se la relaciona con la esquizofrenia. La sobreexpresión genética de la proteína de G72 puede aparecer en pacientes con esquizofrenia.

## Bibliografía

- Akiskal H. S.:** "The emergence of the bipolar spectrum: validation along clinical-epidemiologic and familial-genetic lines". *Psychopharmacol. Bull.*, 2007; 40(4): 99-115.
- Akiskal H. S.:** "La nueva era bipolar en trastornos bipolares". Editorial Panamericana, Buenos Aires, 2006.
- Akiskal H. S.:** "Actualizaciones en trastornos bipolares". Vertex, Revista Argentina de Psiquiatría, 2000; XII. (supl. especial)
- Akiskal H. S.:** "Criteria for the soft bipolar spectrum: treatment implications". *Psychopharmacol. Bull.*, 1987; 23: 68-73.
- Akiskal H. S.:** "Familiarity of temperament in bipolar disorder; support for a genetic spectrum". *J. Affect Disorders*, 2005; 85: 153-168.
- Akiskal H. S.:** "Bipolarity: beyond classic mania". *The Psychiatric Clinics of North America*, 1999; 22 N° 3.
- Althoff R. R., Faraone S. V., Rettew D. C., y col.:** "Family, twin, adoption, and molecular genetic studies of juvenile bipolar disorder". *J. Bipolar Disorders*, 2005; 7 (6): 598-609.
- Angst J. y col.:** "Diagnostic conversion from depression to bipolar disorder: results of a long term prospective of hospital admissions". *J. Affective Disorders*, 2005; 84: 149-157.
- Angst J.:** "The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder". *J. Affect Disorders*, 1998; 50: 143-151.
- Angst J., Marneros A.:** "Bipolarity from ancient to modern time: conception, birth and rebirth". *J. Affect Disorders*, 2001; 67: 3-19.
- Calabrese J.:** "Bipolar rapid cycling: focus on depression as its hallmark". *J. Clin. Psychiatry*, 2001; 62 (suppl 14): 34-41.
- Calabrese J. y col.:** "International consensus group on bipolar I depression treatment guideline". *J. Clin. Psychiatry*, 2004; 65: 569-579.
- Conti N.:** "Trastorno bipolar: desarrollo histórico y conceptual en trastornos bipolares". Editorial Panamericana, Buenos Aires, 2006.
- García Bonetto G. y col.:** "Problemas actuales respecto del diagnóstico y tratamiento del trastorno bipolar en nuestro medio: experiencias y opinión de los usuarios". *Prensa Médica Argentina*, 1999; 86: 823-830.

- Ghaemi S.:** "Is bipolar disorder still diagnosed? Are antidepressants overutilized?". *J. Affective Disorders*, 1999; 52: 135-144.
- Ghaemi S. N. y col.:** "Effectiveness and safety of long-term antidepressant treatment in bipolar disorder". *J. Clin. Psychiatry*, 2001; 62: 565-569.
- Ghaemi S. N. y col.:** "Pharmacological treatment patterns at study entry for the first 500 STEP-BD participants". *Psychiatr. Serv.*, 2006; 57: 660-666.
- Goldberg J. F. y col.:** "Suicidal ideation and pharmacotherapy among STEP-BD patients". *Psychiatr. Serv.*, 2005; 56: 1.534-1.540.
- Hantouche E. y col.:** "Bipolar II vs. unipolar depression: psychopathologic differentiation by dimensional measures". *J. Affective Disorders*, 2005; 84: 127-132.
- Jones I. y col.:** "Searching for the puerperal trigger: molecular genetic studies of bipolar affective puerperal psychosis". *Psychopharmacol. Bull.*, 2007; 40 (2): 115-128.
- Kraepelin E.:** "La locura maniaco-depresiva". Editorial Polemos, Buenos Aires, 1996.
- López V. A. y col.:** "National Institute of Mental Health. Nested association between genetic variation in tryptophan hydroxylase II, bipolar affective disorder and suicide attempts". *Biol. Psychiatry.*, 2007; 61 (2): 181-186.
- Marmar M. y Mauas L.:** "De lo universal de la psiquiatría a lo particular del psicoanálisis". Resúmenes del XX Congreso de Psiquiatría APSA, Mar del Plata, 2000.
- Moizeszowicz J. y Marmar M.:** "Espectro de acción de los antipsicóticos en trastornos no esquizofrénicos". *Psicofarmacología Psicoanalítica*, Actualizaciones 2004.
- Nemeroff Ch. y col.:** "Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression". *American J. Psychiatry*, 2001; 158: 906-912.
- Sachs G. S. y col.:** "Rationale, design, and methods of the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD)". *Biol. Psychiatry*, 2003; 53: 1.028-1.042.
- Silva A.C.:** "Uso controversial de antidepressivos en depresión bipolar". Editorial de Laboratorios Raffo, Buenos Aires, 2008.
- Suppes T. y col.:** "Texas implementation of medication algorithms. The expert consensus guideline series: treatment of bipolar disorder", 2004.
- Tohen M. y col.:** "Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression". *Arch. Gen. Psychiatry*, 2003; 60: 1.079-1.088.
- Tohen M. y col.:** "Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania". *American J. Psychiatry*, 2002; 159: 1.011-1.017.
- Vieta P. y col.:** "Olanzapine as long term adjunctive therapy in treatment-resistant bipolar disorder". *J. Clin. Psychopharmacology*, 2001; 21 (5): 469-473.
- Vonk R. y col.:** "Is autoimmune thyroiditis part of the genetic vulnerability (or an endophenotype) for bipolar disorder?". *Biol. Psychiatry*, 2007; 62 (2): 135-40.
- Walters M. S. y col.:** "Prevalence, severity and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication". *Arch. Gen. Psychiatry*, 2005; 62: 617-627.

## C8.

### Cáncer de mama. Procesamiento de la incertidumbre y mecanismos psicobiológicos complejos

SERGIO GUALA

Diversos estudios señalan el fuerte impacto que recibe el paciente cuando se le realiza el diagnóstico de una enfermedad oncológica. Los relatos clínicos de los mismos pacientes revelan que su vida, a partir del diagnóstico experimenta un antes y un después. Aproximadamente entre el 30 y el 40% de los pacientes con cáncer presenta depresión, el porcentaje casi se duplica para el espectro depresivo ansioso.

Sin embargo los aspectos psico-bio-oncológicos que afectan al paciente han comenzado a ser estudiados en la última década.

La psico-bio-oncología es, en los diseños de expertización, un post-post-grado que se aborda desde la medicina, la oncología, la psiquiatría, la biología y la psicología. Establece una alta complejidad formativa, ya que desarrolla diferentes áreas temáticas, tales como: estadificación y clínica oncológica, biología molecular, psico-oncología, psicofarmacología y principios de la genética.

Los informes de la OMS son contundentes: hay 1.200.000 casos/año/mundo de cáncer de mama, es decir el 22,7% del total femenino, 300.000 casos nuevos en Europa de cáncer de mama y 230.000 casos en EE.UU., o sea 1 de cada 8 mujeres tendrá cáncer de mama.

En la práctica psicoterapéutica, un psicoterapeuta que atienda 80 pacientes tiene una probabilidad de un riesgo poblacional de 8,7 pacientes con cáncer de mama. Si se considera una práctica hospitalaria donde se atienden entre 300 y 500 pacientes, 50 de ellas pueden tener cáncer de mama.

Las encuestas anónimas revelan un alto desconocimiento sobre el paciente con cáncer. El oncólogo, con frecuencia, no tiene herramientas para identificar la enfermedad psiquiátrica y en el enfermo oncológico el psiquiatra o psicoterapeuta se encuentran muy distantes de la clínica oncológica (quimioterapia, efectos secundarios, combinaciones y pronóstico en caso de enfermedad a distancia).

La paciente con cáncer de mama necesita ser estudiada y comprendida en profundidad y la mejor forma de proveer la mejor asistencia es el conocimiento.

## Datos epidemiológicos

El 50% de los casos de metástasis se producen cuando el tumor es mayor a 3,5 centímetros y/o presentan enfermedad ganglionar positiva; si es menor a 2 centímetros el riesgo de recaída es bajo y menor al 25%, y si tiene menos de 1 centímetro las probabilidades de pronóstico son muy favorables.

En la actualidad el cáncer de mama tiene una alta tasa de sobrevida y un buen pronóstico.

Cuando el tumor es lateral hay un mayor riesgo de enfermedad ganglionar, cuando el tumor es medial hay peor pronóstico general y mayor recurrencia local. El tumor medial y central tiene mayor tasa de recidivas.

El carcinoma ductal infiltrante tiene una forma glandular con actividad mitótica variada y junto al lobulillar infiltrante son los más frecuentes. Este último tiene una frecuencia estadística importante en términos de su dificultad mamográfica. Ello hace que las pacientes se pongan muy ansiosas por la gran repetición de estudios mamográficos.

Por otro lado, tiene una alta expresión genética de los RE (receptor a estrógenos) y a HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*).

Cuando hay receptor a estrógenos y a progesterona positivos se enciende un gen, cuando la base pirimídica está activada y ese corte del gen es positivo para que exprese esa condición, ya que hay mejor pronóstico, menor riesgo de recaída, mejor respuesta a la quimioterapia,

mayor sobrevida y buena respuesta a los SERM (*Selective Estrogen Response Modulator*) como, por ejemplo, el tamoxifeno.

El estudio “*National Surgical Adjuvant a Breast and Bowel Project*” demostró que existe una relación directa entre ganglios y enfermedad.

Las enfermas que en general conocen este concepto, comienzan con ansiedad cuando sólo se les ha extirpado 1-2 ganglios de toda la cadena ganglionar

Muchos centros de asistencia utilizan la técnica del “ganglio centinela”, dado que la corrida tumoral sigue una línea ganglionar. Con la técnica de sulfuro coloidal marcada con tecnecio, que identifica los 3 primeros ganglios, no es necesaria una medición mucho más extensa e intrusiva.

Por tal motivo hay que tranquilizar a las pacientes, explicarles la biomecánica de la secuencia biológica y evitar los pensamientos automáticos negativos que se desprenden de esta situación.

Si el resultado arroja 0 (cero) ganglios positivos, la tasa de fracaso al tratamiento es realmente baja, con 1 y 3 la tasa comienza a aumentar, si en cambio es más de 13 (ganglios positivos) la tasa de fracaso a 10 años resulta ser significativamente alta.

Algunos de los factores pronósticos predictivos aceptados hoy son:

- la edad (la edad progresiva aumenta el riesgo de cáncer);
- presencia de ciclinas D (enzimas que regulan el correcto desarrollo del ciclo celular);
- afectación ganglionar;
- tamaño del tumor;
- subtipo histológico;
- grado histológico;
- receptores hormonales;
- invasión vascular linfática;
- índice de proliferación;
- micro-metástasis en médula ósea;
- marcadores confiables.

Sin embargo esta información es crítica y debe ser de uso discreto y profesional. Con frecuencia los pacientes acceden a esta información de la peor forma, con búsquedas azarosas y silvestres a través de Internet, causando estragos a nivel del evento traumático que a partir de esto se origina.

La comunicación entre los profesionales (psicoterapeuta, psiquiatra, oncólogo) se torna imprescindible.



En el mismo sentido se debe establecer un acuerdo entre oncólogos, ginecólogos, psiquiatras y psicoterapeutas para procurar reducir la resistencia al uso del tamoxifeno, debido a sus efectos secundarios (reales o imaginarios) como son los *hot flashes*, la depresión, las disfunciones sexuales, etcétera.

Resulta sumamente importante concientizar al paciente sobre los efectos protectivos del tamoxifeno. Este promueve protección del cáncer contra-lateral en mujeres con receptores a estrógenos positivos, es decir cuando se expresa el gen del estrógeno, con o sin la mutación del gen protector BRCA 1, la reducción es del 75%.

Aunque pueda resultar extraño que frente a semejante beneficio protector exista alta resistencia a su uso, ésta se presenta frecuentemente. Conocer los mecanismos biológicos finos proporciona al profesional, al margen de un conocimiento técnico necesario, un invaluable arsenal de evidencia científica donde apoyar su recomendación del uso de tamoxifeno.

Cuando la proporción de proteínas anti y proapoptóticas están reguladas, el destino de la célula mamaria puede cambiar promoviendo la acción protumoral. (CUADRO 1)

El cáncer de mama con la administración de tamoxifeno tiene una regulación Bcl2 (*B-Cell Lymphoma 2*, grupo de proteínas antiapoptóticas). Esta regulación es de fundamental importancia como mecanismo de seguridad biológica y promueve mayor control sobre el encendido y apagado de las acciones apoptóticas y de eventuales cambios mutativos o de expresión génica.

### Proceso celular normal y anormal

El desarrollo de una célula sana esta determinado por procesos fisiológicos normales de transporte, la acción molecular específica para que cada célula esté en cada lugar. Largas cadenas de ADN inalteradas, la formación de tejidos nuevos sin copias erróneas, la biogénesis mutacional no patológica, los procesos proteicos, el clivaje y el corte molecular para que la molécula pueda crecer y desarrollarse en un órgano, los procesos apoptóticos para destruir las células, las proteínas de transporte para migrar información específica, etcétera.

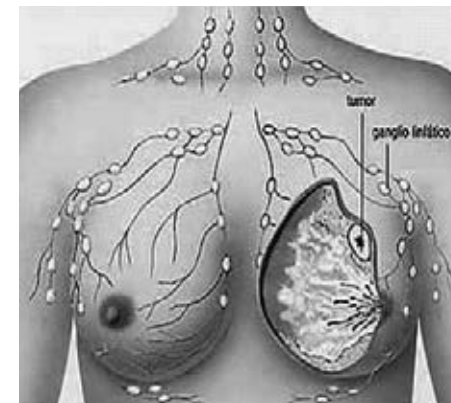
Sin embargo, las células del cuerpo humano están expuestas a 106 mutaciones a lo largo de la vida. Bastaría un pequeño error para que comience una cascada biológica catastrófica y aberrante, con semejante

exposición a cambios celulares (10.000.000 de veces por célula) a pesar de la lamentable alta frecuencia de aparición de enfermedad oncológica, la pregunta paradójica debiera ser “qué extraño que no sea más frecuente”.

Respecto de la célula mamaria si las mutaciones comienzan a aparecer, los genes BRCA 1 y BRCA 2 producen pequeñas mutaciones que van a dar, a su vez, transformaciones con mutación patógena. Se conoce como biocatástrofe, cuando el tumor migra a diferentes órganos deja su señal de codificación alterada y esa señal se transmitirá a otros sitios de recodificación, alterando la inteligencia bioespecífica seriamente y promoviendo de esta forma una alteración en la identidad celular.

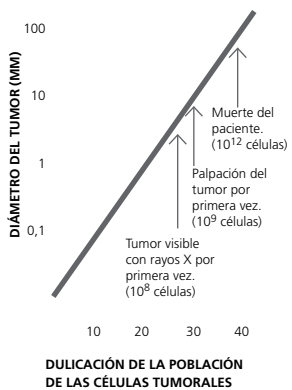
CUADRO 1. CARACTERÍSTICAS DE LAS PROTEÍNAS BCL2, BAX, BAC

NEURODESARROLLO	CÁNCER DE MAMA	RADIOTERAPIA QUIMIOTERAPIA
- LA BCL <sub>2</sub> PRO Y ANTIAPOPTÓTICA LOCALIZADA EN LA MEMBRANA MITOCONDRIAL CONTROLA LA LIBERACIÓN CITOCROMO C JUNTO CON BAX Y BAD, GARANTIZAN: PRUNING-DESARROLLO Y HOMEOSTASIS DEL SNC.	- LA PROPORCIÓN DE PROTEÍNAS PRO-ANTI REGULAN EL DESTINO CÉLULA MAMARIA. EL ESTRÓGENO, REGULA BCL <sub>2</sub> PROMOVRIENDO ACCION PROTUMORAL. LA EXP. BCL <sub>2</sub> (+) ESTA ASOCIADA A BUEN PRONOSTICO Y A LA EXP. RE (+).	- RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA SON AGENTES PRO-APOPTOTICOS TUMORICIDAS. LA PRESENCIA (EN ALGUNOS TUMORES) DE BCL2 ES ASOCIADA A QUIMIO-RADIO RESISTENCIA. - ACTUALMENTE SE ASOCIA A LOS TAXANOS (PLAXITEL-DOCETACEL) CON ↑ FOSFORILACION INHIBIT DE BCL2 MEC. PRO-APOPTOTICOS.



El tumor desde su accionar molecular es muy complejo, no tanto por su mecanismo intrínseco sino por su resistencia y capacidad de adaptación, sobrevida y proliferación con alta facilidad para formar tejido tumoral. Cuando se observa el proceso metastático, donde se da la multiplicación de atipismos celulares tumorales, a partir de la pérdida de betacadeínas el tumor pierde adherencia, cuando pierde adherencia puede transportarse tras la transformación de plasminógeno en plasmina y hace que se produzca la invasión del tejido y el ingreso hacia las áreas tumorales, enfermando a nuevos órganos; a partir de aquí se hace posible la diseminación metastásica por el tejido sanguíneo. (CUADRO 2)

**CUADRO 2. INMORTALIZACIÓN DE CÉLULAS GERMINALES Y CÉLULAS CANCEROSAS**



**LA EVOLUCIÓN PRIVILEGIO**

MAS LA REPRODUCCION QUE LA INMORTALIZACION

**LA EVOLUCIÓN ASEGURADO LA VIDA**

"CÉLULAS GERMINALES SON INMORTALES"

**LA EVOLUCIÓN ASEGURADO LA MUERTE**

CÉLULAS ONCOLÓGICAS SON

-INMORTALES

- CASI AUTÓNOMAS PARA SOBREVIVIR Y DIVIDIRSE (MOTIVADAS POR MUTACIÓN EN EL GEN RAS)

- RESISTEN APOPTOSIS POR SUPRESION DE P53 (ANTISUICIDAS)

- PROLIFERACIÓN ILIMITADA POR REACTIVACION DE TELOMERASA (NO ACORTAMIENTO TELOMÉRICO)

-INVASIVAS PORQUE HAN PERDIDO MOLÉCULAS DE ADHESION COMO CADHERINAS QUE FIJAN LA CÉLULA AL SITIO ESPECIFICO

- REBELDÍA BIOLÓGICA POR PÉRDIDA DEL COMPORTAMIENTO SOCIAL

- REPRODUCCIÓN Y DISEMINACIÓN METASTÁSICA POR CONVERSIÓN DE PLASMINÓGENO.

**Ciclo celular: principio del génesis o apocalipsis biológico**

Frente a esta bio-catástrofe recién descrita estamos entre el Génesis y el Apocalipsis, ya que la célula o ingresa en ciclo de reparación y lo

completa sin novedad “génesis biológica” o se promueve en ciclo celular con replicación no corregida de error mutacional y replicación sistemática, proceso conocido como “apocalipsis biológico”.

Los ciclos celulares son G1, la célula realiza funciones fisiológicas normales, es decir: división celular, reparación (para protegerse debe recambiar y reparar).

El tiempo de cada ciclo celular es muy diferente; por ejemplo, el embrión de una rana cambia cada 30 minutos, el tejido epitelial del intestino cada 12 horas, la célula hepática cada año. Pero todas las células están indefectiblemente obligadas al proceso de reparación y cambio.

En ese proceso de reparación ocurren, dentro del ciclo celular que tiene 4 fases, aun las más pequeñas desacomodaciones que son detectadas por proteínas específicas, que son los llamados genes represores. Estos tienen la posibilidad de inhibir la expresión celular en algún extremo ribosómico. También estas proteínas “guardianas” pueden activar el sistema de apoptosis por medio de la cascada de caspasas específicas. La célula realiza funciones fisiológicas en la fase G1, en la fase S se sintetiza una copia del ADN pero aun no se divide, es una fase de replicación de copias.

En la fase G2 hay una preparación para la mitosis e intervalo de monitoreo para la bioseguridad (es una fase muy importante porque cada vez que tiene a la célula duplicada pero sin dividirse, mira y observa el ambiente para saber si a donde la va a transmitir es un área segura o no, si tiene bio-disponibilidad con alta seguridad o no). Si el medio es seguro la retiene, si hay mecanismos de bio-seguridad completados hace un chequeo y completa. Si se fragmenta la mitosis celular la separación de ambas células genera un correspondiente ADN y se produce el cambio celular y la replicación celular. Vuelve a la fase G1 esperando el nuevo momento de replicación.

**Telomerasa: immortalización y proteína p53**

Las células oncológicas son células muy complejas, altísimamente inteligentes y profundamente resistentes.

En primer lugar, la célula oncológica y la célula germinal no tienen periodo mortal, son inmortales porque replica la telomerasa de forma indefinida.

La biología dispuso lo inexorable de la vida y de la muerte (nunca se detendrían los nacimientos y que nunca se impidiese la muerte).

Las células son inmortales, casi autónomas para subdividir y dividirse, resisten la apoptosis, pueden suprimir a la proteína p53 (que es el gen “guardián del genoma” que se encuentra en el brazo corto del cromosoma 17 y codifica a una proteína de 53 KDa que detiene el ciclo celular, en caso de mutación del ADN), tienen proliferación ilimitada, son altamente invasivas porque pierden las moléculas de cadherinas (grupo proteico encargado de la adhesión, reconocimiento y supresión de tumores), con frecuencia no tienden a anidar en un lugar único, se siguen desplazando, enferman a varios tejidos posibilitando enfermar otros órganos (cascada metastásica) y se caracterizan además por una gran capacidad proliferativa. (CUADRO 2)

Finalmente, la transformación de plasminógeno en plasmina tiene una forma de irse autoclivando e invadiendo los tejidos sanos y sustrayendo el oxígeno a través de la formación de glucosa. (a la célula sana)

Un tumor visible con rayos X por primera vez es de 108 células. La palpación del tumor por primera vez es de 109 células, y el paciente muere cuando tiene 1012 células. Dependiendo del tipo histológico, del nivel de agresión celular y de la velocidad proliferativa este desarrollo será más o menos veloz.

La detección temprana y la acción rápida siguen siendo sumamente importantes. Sin embargo, aunque parece paradójal, esta información si bien es conocida por los profesionales de la salud mental, no es de práctica habitual la recomendación y mucho menos el seguimiento de estudios y controles tanto en hombres cuanto en mujeres.

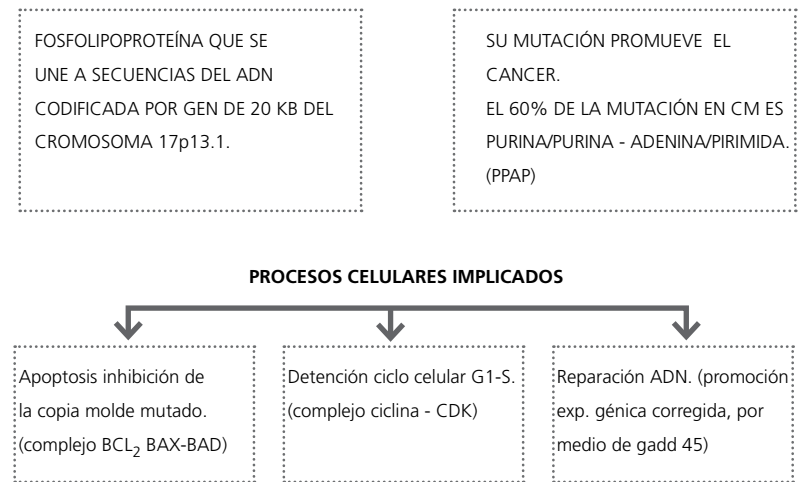
La alta frecuencia de visitas que requiere la asistencia psiquiátrica o psicoterapéutica resulta un marco ideal para incentivar los controles para detección temprana, pero aun esta información queda como en un compartimento estanco, se conoce pero se pone rara vez en práctica.

El cáncer es una enfermedad genética y los oncogenes son genes mutados que se transforman en células cancerosas.

En realidad un proto-oncogen cuando se muta y se cliva mal se convierte en un oncogén. Cuando es un oncogén tiene interrupción de la actividad celular social (concepto conocido como rebeldía biológica). El atipismo celular aumenta la velocidad de crecimiento, es decir, que es mucho más versátil para crecer, tiene subversión celular descontrolada (un comportamiento que se dice socialmente inaceptable a nivel molecular). No respeta su bio-molecularidad, prolifera sin problemas, establece el robo a través de la trampa de nitrógeno, oxígeno y glucosa y sobrevive por medio de las células vivas que va transformando y consumiendo.

En general, la transformación neoplásica es una lesión por falla de los mecanismos de seguridad, si estos fallan o hay un agente externo la célula enferma. Un agente externo o un error pueden promover susceptibilidad celular, cuando se va mutando la célula se replica con error y hay elementos que la van a detener y la van a destruir, pero si los elementos dependientes de p53, de p21, de p26, que son proteínas específicas para destruir o para inducir apoptosis celular a una célula dañada, si esos mecanismos fallan la célula no muere y se replica, si se activan la célula muere. (CUADRO 3)

CUADRO 3. PROTEÍNA P53



Estos mecanismos, que son los guardianes del genoma, están siempre activos. Las acciones apoptóticas son las que vigilan que ninguna célula tenga una expresión extraña, pero pudiera ser que una célula presente algún tipo de disminución de la glucosa como los sujetos sometidos a alto estrés, por ejemplo en el *burn-out*. En este caso el estrés puede ser un indicador y disparador para que estos mecanismos (correctivos, en búsqueda de células defectuosas) se activen como si fuesen células peligrosas y sean destruidas antes que se repliquen. (supuesto error)

Es así que observamos en la resonancia o en el SPECT en la clínica diaria: hipoflujo orbital-frontal, hipoflujo bilateral, porque el estrés probablemente haya activado procesos y mecanismos apoptóticos aberrantes que pueden generar destrucción de células sanas (simplemente estresadas). Como beneficio, si actúan esos procesos destructores podemos

detener a una célula antes de que se replique mal, pero si por el contrario, ataca a las células que están bien dispuestas pero con pequeños errores vamos a tener pérdida de memoria, pérdida del sueño, pérdida del humor, alteración en las conductas e impulsividad.

En la fase I de sus genes y su regulación la replicación de las células se realiza durante la mitosis, está regulada por ciclasas y ciclinas que, si están activadas, poseen el correcto grado de fosforilación, continúan el proceso de replicación, se activan las ciclinas y el complejo Cdk. (cinasas o quinasas dependientes de ciclinas) Esto permite que el reloj del ciclo de las 4 fases no se detenga, ve que todo está en orden, que la célula esté para replicarse, hay un lugar para replicarlas en forma segura, hay mecanismos de biodisponibilidad, entonces continúa. Por supuesto, sería deseable que este ciclo siguiese adelante y que nunca se detenga a no ser que haya mutado mal.

La mutación celular es muy alta a lo largo de la vida, es decir, que existe una capacidad de error muy alta. Este mecanismo de Cdk hace que cuando una célula se daña se active el inhibidor de la misma. Estos inhibidores se conocen como p21, p26 y p16: son genes localizados que codifican a inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas que regulan el ciclo celular, que pueden detener la célula en la fase G1. Pero, lamentablemente la célula tumoral puede sobreexpresar ciclinas, aumenta la fosforilación y el ciclo celular no se detiene. Esto genera la acción de activación permitiendo una copia tumoral.

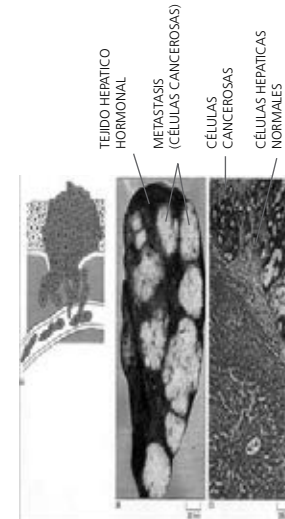
El p53 es un gen ubicado en el cromosoma 17p13 que codifica a una proteína nuclear de 53 Ka, con capacidad para promover activación de la apoptosis, detiene el ciclo celular complejo a través de la ciclinas y los ciclos de reparación del ADN en presencia de daño. (CUADRO 4)

La proteína p53 es como una compuerta que, si se activa, produce mecanismos de destrucción específica, de detención del ciclo celular para que la célula no se replique y, a través de una acción específica de la GAD 45, puede mejorar o reparar la fracción del ADN que está destruida o alterada.

Por su parte a través del INKp21, que es un inhibidor de ciclasas, se puede producir la inhibición de la mutación o de la angiogénesis, que es como el tumor empieza a producir ligamentos de los vasos sanguíneos y ligamentos para consumir oxígeno y tejido sanguíneo.

Dentro del cáncer de mama está la estructura BRCA 1 que contiene 22 exones; cuando ésta muta, a través de la acción del gen RAS (*Rats Sarcoma gen*), hay un truncamiento prematuro y una alta penetración para que exista una elevada chance de que la progeñe enferme de cáncer de mama o cáncer de ovario. (CUADRO 5)

**CUADRO 4.** GENES SUPRESORES DE LA P53 ("GUARDIÁN DEL GENOMA", CODIFICA A UNA PROTEÍNA DE 53 KDA QUE DETIENE EL CICLO CELULAR, EN CASO DE MUTACIÓN DEL ADN)



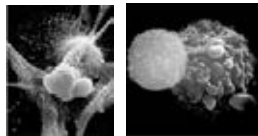
La proteína p53 en las células normales es una "compuerta" porque impide la propagación de células que contienen ADN dañado a través de la detención del ciclo celular y la apoptosis. Si el daño a la célula es demasiado grave, se activa un programa separado, que envía a la célula a la apoptosis y la muerte. Si la función del p53 se altera a través de la mutación o la degradación del producto proteico, el daño del ADN puede transmitirse a las células hijas, lo que conduce a una acumulación de mutaciones promoviendo la carcinogénesis. La proteína p53 participa de la activación transcripcional del gadd 45, un gen de la reparación del ADN y del inkp21, un inhibidor de la cinasa dependiente de la ciclina. La mutación de p53 causa la regulación negativa de trombospondina, un inhibidor de la angiogénesis.

Para el BRCA 2, que es una estructura similar con ubicación en el cromosoma 13, presenta 900 mutaciones diferentes, importante riesgo de transformación, alta sensibilidad para cáncer de mama y baja sensibilidad para cáncer de ovario y próstata. En el estudio de Sugino, Bednarer y Kolquist que tomaron tejido mamario y tejido histológico normal y enfermo, no se encontró telomerasa en el tejido normal; en el carcinoma invasor hay expresión telomérica en un 73%, en el carcinoma ductal es del 95%, esto quiere decir que la telomerasa se replica en las células cancerosas y no en las células normales. Lo que implica un diseño biológico automático para morir, telómeros que sólo immortalizan a las células oncológicas, el bienestar no está garantizado, es un problema nuestro, la muerte y el crecimiento son problema de la biología, están garantizados. (CUADRO 6)

Algunos procesos ligados a la biotransformación celular son vistos en las enfermedades psiquiátricas. En la depresión, cuando se generan las proteínas anómalas, que pueden ser presentadas como proteínas anómalas en el circuito inmunológico, el sistema las detecta y las ataca a través de linfocitos *T<sub>H</sub> helpers*, CDK8, CDK4 (*Cyclin Dependent Kinase*), son genes que codifican a protein-kinasas.

**CUADRO 5. MUTACIÓN DEL GEN SUPRESOR DE TUMORES BRCA1-BRCA2**  
(Frank, 2002)

BRCA 1	BRCA 2
<b>ESTRUCTURA</b>	
CONTIENE 22 EXONES EN 100 KB DE ADN GEONÓMICO SIGNIFICA APRÓX. 1853 AMINOÁCIDOS.	ESTRUCTURA SIMILAR. UBICACIÓN EN CROMOSOMA 13.
<b>MUTACIÓN</b>	
MUTACIÓN (EVENTUALMENTE PROMOVIDA POR GEN RAS) EN EL SITIO DE EMPALME PROMOVIENDO TRUNCAMIENTO PREMATURO DE LA PROTEÍNA BRCA 1.	PRESENTA APRÓX. 900 MUTACIONES DIFERENTES. (IMPORTANTE RIESGO DE TRANSFORMACIÓN Y BIOCATÁSTROFE)
ALTA PENETRANCIA Y ESPECIFICIDAD PARA C. DE MAMA Y DE OVARIO MALOS MARCADORES DE PROLIFERACIÓN BUENAS TASAS LIBRE DE ENF.	ALTA SENSIBILIDAD PARA C. DE MAMA, BAJA PARA C. DE OVARIO Y MODERADA PARA C. DE PRÓSTATA, MARCADORES NEUTRALES, PEOR COMPORTAMIENTO GENERAL.



Pero para que esta célula sea atacada tiene que tener una baja expresión del sistema de las glicoproteínas de adherencia celular beta7, donde el Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC) debe lograr producir la acción del los linfocitos *T-helpers*, y de por sí las células tumorales tienen muy baja expresión, donde el complejo MHC que debe llegar para producir la acción del ligando, donde los linfocitos T-helpers y los linfocitos CD4 (*Cluster of Differentiation4*), matarían o destruirían esta célula. Las células tumorales presentan poca expresión para abrir esa llave. (CUADRO 7)

Los pacientes depresivos o estresados producen menor cantidad de CD4, de CD8 y de neuroquininas.

La evidencia que existe es que, tanto la depresión como el estrés disminuyen los mecanismos de bioseguridad antitumoral.

**CUADRO 6. TELOMERASA, CÁNCER DE MAMA, ESTRÉS CELULAR**

TELOMERASA: COMPLEJO RIBONUCLEICO ACTIVADO EN CEL. EMBRIONARIAS Y REPRIMIDO EN CÉLULAS SOMATICAS DIFERENCIADAS. LA REACTIVACIÓN TELOMERICA PREVIENE ACORTAMIENTO DURANTE LA DIVISIÓN CELULAR	ESTUDIO	TEJIDO MAMARIO BENIGNO		TEJIDO MAMARIO MALIGNO	
		TIPO HISTOLÓGICO	RESULTADO	TIPO HISTOLÓGICO	RESULTADO
<b>PROCESO DE INMORTALIZACIÓN</b>	SUGINO (1996)	TEJIDO MAMARIO NORMAL	EXP. TELOM. NEGATIVA (100%)	CARCINOMA INVASOR	EXP. TELOM. POSITIVA (73%)
		FIBRO ADENOMA	EXP. TELOM. NEGATIVA (97%)	CARCINOMA DUCTAL IN SITU	EXP. TELOM. POSITIVA (95%)
	BEDNARER (1997)	TEJIDO MAMARIO NORMAL	EXP. TELOM. NEGATIVA (80%)	CARCINOMA DUCTAL IN SITU	EXP. TELOM. POSITIVA (95%)
		FIBRO ADENOMA	EXP. TELOM. NEGATIVA (100%)	CARCINOMA MUCINOSO	EXP. TELOM. POSITIVA (98%)
	KOLQUIST (1998-2000)	TEJIDO MAMARIO NORMAL	EXP. TELOM. NEGATIVA (100%)	CARCINOMA LOBULLILLAR IN SITU	EXP. TELOM. POSITIVA (97%)

POSEEMOS DISEÑO BIOLÓGICO AUTOMÁTICO PARA MORIR.

LOS TELOMEROS SOLO INMORTALIZAN LAS CÉLULAS EMBRIONARIAS Y CANCEROSAS.

EL BIENESTAR NO LO TENEMOS GARANTIZADO. ES UN PROBLEMA NUESTRO.

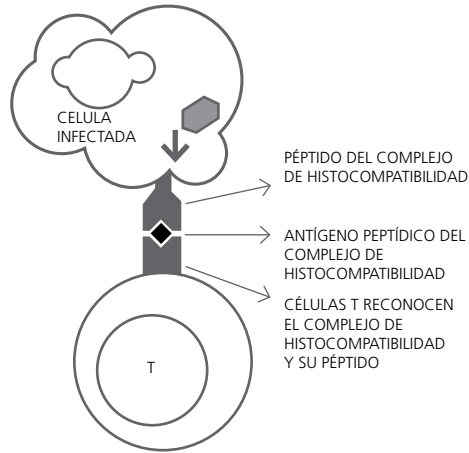
### Epigenética: su importancia en las enfermedades mentales y oncológicas

Observaciones epigenéticas permiten establecer que 2 hermanas con cáncer de mama que tiene BRCA 1 y 2 positivo y que comparten la misma identidad genética, una contraerá el cáncer a los 20 y la otra a los 70 años.

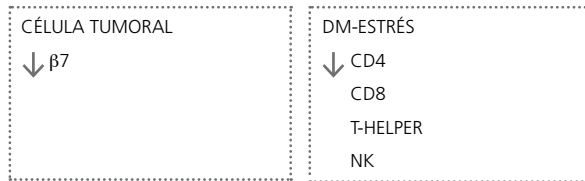
Porque si bien la carga genética y la mutación BRCA 1 y BRCA 2 ya existen, lo que no está dado es cuando se va a expresar ese gen. Es aquí cuando los factores epigenéticos (sobre la genética) resultan definitivos para modificar o no la secuencia de aparición del deterioro. Esto es aplicable no sólo para los procesos oncológicos, sino también para los procesos de neurodestrucción y neurodeterioro. (CUADRO 8)

**CUADRO 7. DEPRESIÓN, ESTRÉS, INMUNOLOGÍA Y CÁNCER (COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD (MHC, *Major Histocompatibility Complex*))**

Proteínas anómalas pueden ser presentadas por el Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC1) promoviendo la reacción de linfocitos (T, T-helper, CD4, CD8). Para estimular la reacción inmune es necesario la expresión de la proteína integrina de superficie subunidad beta 7. (se encuentra disminuida en la célula tumoral)



**SUMA DE DEFECTOS**



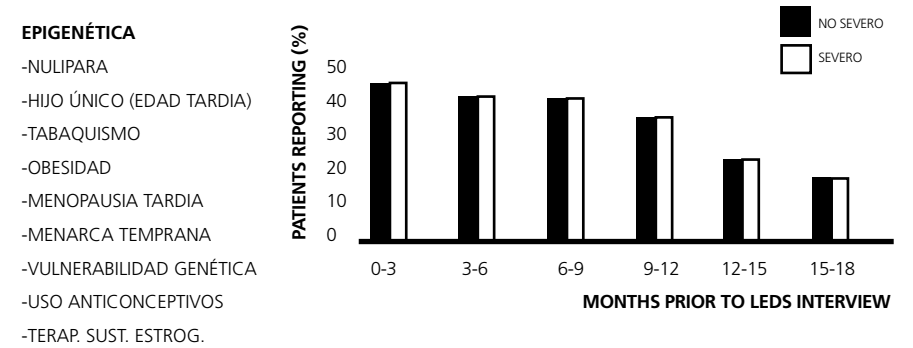
El nivel de calidad de vida, la actividad física, mantenerse alejado del estrés, la no exposición a eventos traumáticos ni al abuso sustancias y el pensamiento positivo son algunos de los parámetros de modificación epigenética benéfica con relación a las enfermedades mentales.

Además de los señalados recientemente, el tabaquismo, el consumo de drogas y alcohol, la obesidad, la menarca temprana, la mujer nulípara, el hijo único de edad tardía, el uso de anticonceptivos (controversial) y la terapia con estrógenos son algunos de los factores epigenéticos que pueden hacer modificar negativamente la expresión de ese gen.

En otras palabras, la calidad de vida o la evolución natural de los acontecimientos biológicos (tales como la edad de la primera menarca o la edad de la madre al nacimiento del primer hijo) pueden ser factores epigenéticos que resulten a favor o en contra de la presentación de la enfermedad y el despertar de la activación génica.

Algunos estudios que midieron los eventos estresantes de la vida (*life stress events*) no permitieron relacionar los mismos con un aumento de la incidencia de cáncer de mama de manera directa. (CUADROS 8 Y 9)

**CUADRO 8. RELACIONES EPIGENÉTICAS**



**CUADRO 9. EPIDEMIOLOGÍA DE FACTORES DE RIESGO DE DEPRESIÓN MAYOR EN EL CÁNCER DE MAMA**

- I. PERSONALIDAD TIPO C  
Ansiedad y emoción reprimida, evitación de conflictos/defensividad/miedo exposición.
- II. PERSONALIDAD TIPO A-B-C  
Con puntuación baja en pensamiento optimista.
- III. AFRONTAMIENTO CON NEGACIÓN  
Promueve disminución del bienestar.
- IV. FALTA DE VIDA ESPIRITUAL  
En sentido amplio, no solo religioso.
- V. BAJA CAPACIDAD DE PERDÓN

**Epigenética y calidad de vida**

En la actualidad se realizan estudios multicéntricos para la comprobación de ciertos paradigmas en discusión en la sociedad actual:

**Paradigma 1: "El dinero hace la felicidad"**

Cuando el producto bruto externo del país supera los 8.000 dólares por

año, no existe ninguna evidencia de felicidad entre los hombres ricos comparados con el sujeto de clase media. Tanto es así que en la pobreza extrema (ej. Bulgaria y Bielorrusia), el índice de satisfacción de vida es bajo: 5 puntos y en Nigeria de 6,59. Sin embargo en el Japón (segunda economía mundial) es de 6,53; en la Argentina 7,25; en Alemania 7,22; en China 7,29; en EE.UU. 7,73 y el mejor índice corresponde a Dinamarca con 8,16 puntos. El malestar es producido por la extrema pobreza, cuando no hay pobreza extrema el dinero no mejora los puntajes de felicidad.

**Paradigma 2: “El poder económico político o empresarial y el sexo están fuertemente relacionados con la felicidad”**

Se trata sólo de una afirmación vulgar carente de evidencia científica; el sexo, el dinero, el poder económico, el poder en general, las compras, el lujo y la fama no son posibles de ser relacionados con la felicidad. Pueden promover un bienestar pasajero, no mayor a 4-6 meses.

Se ha investigado que las neuronas que se estimulan son de alta adaptación, o sea, que aparece la felicidad con un nuevo logro (ej. casa, auto nuevo, etc.); cuando se pasa el efecto es necesario volver a reeditarlo, es decir que no estarían ligados a una felicidad duradera. (Seligman 2005)

**Paradigma 3: “Tener hijos sí hace la felicidad”**

Personas optimistas, aun con moderada enfermedad, sin hijos, si están acompañadas de matrimonios o parejas (hetero/homosexuales), se encuentran con mayor bienestar objetivo que personas sanas con hijos y personalidad poco optimista.

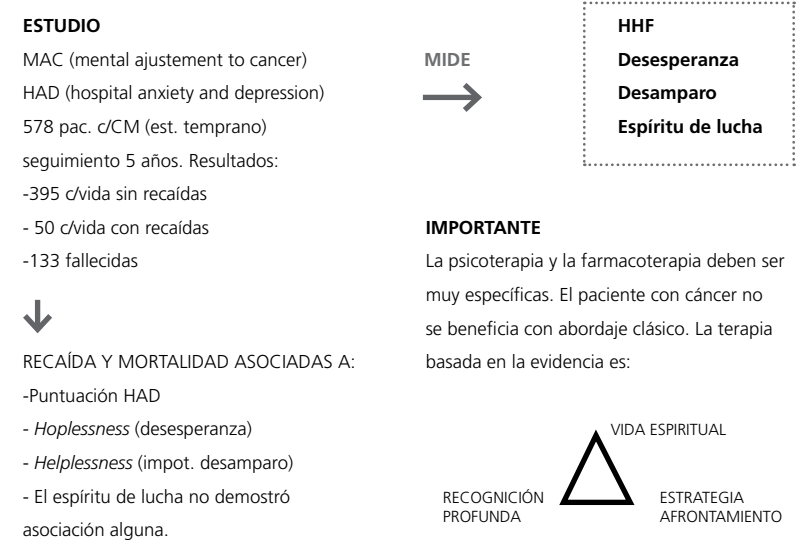
La pregunta entonces es: ¿con qué situación o contexto es posible lograr relacionar científicamente la felicidad?

El matrimonio/pareja es el que puntúa más alto. Las relaciones de pareja (no críticas) son asociadas a mayor estado de “felicidad perdurable”. En contraposición, la soledad, la pobreza extrema, el vivir bajo dictadura severa y procesar altos niveles de incertidumbre, son los ítems que más se asocian a la pérdida de la felicidad.

En un estudio del año 1930, donde se evaluaron el optimismo y la felicidad con bastante adaptabilidad a escalas actuales, se observó que aquellas personas que tenían en aquel entonces alrededor de 20 años, hoy están cerca de los 80 años clasificadas en “optimistas”, “neutros” y “pesimistas”; los que presentaban “optimismo” presentaban mejor salud general, realizaban mayor actividad física y tienen una mejor performance neurocognitiva.

Un paciente que recibe el diagnóstico de cáncer, si no está abordado adecuadamente desde los puntos de vista médico y psicológico, tiene su bienestar fuertemente amenazado, dada la incertidumbre que genera la enfermedad. (CUADRO 10)

**CUADRO 10.** RESPUESTA BIOLÓGICA Y DE SOBREVIDA A LA ESCALA HHF (HOPELESSNESS (DESESPERANZA), HELPLESSNESS (DESAMPARO), FIGHTING SPIRIT (ESPÍRITU DE LUCHA) (Lancet, 1999)



La acción sistemática de la incertidumbre aumenta la probabilidad de depresión y ansiedad, generando estrés inescapable y eventual modificación epigénica negativa. Lamentablemente, los abordajes clásicos son de escasa utilidad en los pacientes oncológicos, debido a que muchas veces carecen de la información y entrenamiento para el abordaje de la incertidumbre.

**Información de la incertidumbre y su relación con el espectro depresivo-ansioso**

Cuando existen antecedentes positivos de cáncer de mama en pacientes directos, la recomendación actual es de seguridad genética.

Se le propone educación y vigilancia genética. El asesoramiento genético puede comenzar a los 18 años, efectuando la detección de las pruebas de mutación genética BRCA 1-2.

Se complementa con las instrucciones sobre el autoexamen mamario y clínico a partir de los 20 años, con un control semestral, y control mamográfico a partir de los 25 años, con control anual.

Para la detección del cáncer ovárico se recomienda comenzar a partir de los 30 años con la ecografía ovárica transvaginal, el examen por doppler, la medición del marcador tumoral de la glicoproteína CA125. (valor normal de 0-35 U/ml)

Otras opciones son la mastectomía profiláctica contralateral en pacientes con cáncer de mama homolateral; mastectomía profiláctica bilateral; ooforectomía profiláctica y/o quimio-prevención en familiares de alto riesgo.

Las personalidades tipo C y las personalidades poco optimistas son las que mas chance tienen de producir depresión en un paciente con cáncer de mama o con riesgo familiar positivo.

El entrenamiento exhaustivo en psicobiooncología resulta de inapreciable valor para el adecuado abordaje, para el paciente oncológico. El uso de psicofármacos es una herramienta imprescindible.

La trílogía depresión, desesperanza y desamparo son estadísticamente los síntomas más representados dentro de la población de pacientes oncológicos.

Los estudios clínicos demuestran que una alta puntuación en escalas de depresión, desesperanza y desamparo, se relacionan de forma negativa con la sobrevida del paciente, que tiende entonces a disminuir de manera notable.

### Psicofármaco-oncología y síndromes asociados a enfermedad oncológica

El paciente con cáncer avanzado morirá a causa de su enfermedad; sin embargo, con cierta frecuencia expresa deseos de no seguir viviendo a causa de su fatiga relacionada con el cáncer. (CRF, Cancer Relate Fatigue)

La American Cancer Society ha descrito una situación clínica que se conoce como Síndrome de Fatiga Asociado al Cáncer. (CRF)

El síndrome cursa con sensación de abatimiento, no es la sensación habitual placentera que tenemos después de una extensa jornada; con frecuencia se confunde con depresión, se mal utilizan antidepresivos sin éxito. Sin bien el CRF en la actualidad está muy bien identificado y existen rigurosos protocolos de tratamiento, no se los conoce y a cambio el paciente recibe indicaciones que son erróneas y que profundizan la sintomatología. (CUADRO 11)

**CUADRO 11.** FATIGA RELACIONADA CON EL CÁNCER (CRF, Cancer Relate Fatigue).

FATIGA NORMAL	FATIGA RELACIONADA CON EL CÁNCER (CRF)	EIDEMIOLOGÍA CRF
SENSACIÓN HABITUALMENTE PLACENTERA LUEGO DE JORNADAS LABORALES O DEPORTIVAS QUE DESAPARECE CON EL DESCANSO.	- SENSACION DE ABATIMIENTO - SINDROME SUJETO EXHAUSTO <b>SINTOMAS</b> Depresión Cansancio extremo Pérdida de FF Deterioro cognitivo Pérdida int. vital Apatía social ↓↓ (grave) compliance Desmotiv. laboral Desinterés crítico vital Desesperanza Agotamiento físico (exah) ↓ Deseo sexual ↓ Deseo de continuar con vida Situación resistente y crónica	- 70-100% pac. con quimioterapia - 66% pac. c. de mama, 5 años del diagnóstico. - 38/45% pac. c. de mama, 10 años del diagnóstico

- Recomendaciones (www.nccn.org, 2009):**
- descansar con frecuencia;
  - dormir siesta cuando existe cansancio;
  - mantenerse activo: el ejercicio y las caminatas pueden ayudar a mantener el nivel de energía;



- comer saludable, varias veces al día pequeñas comidas (no comer 1-2 veces por día de manera abundante);
- conservar la energía para las actividades que considera importantes;
- evitar viajes o reuniones sociales excesivas.

Es un síndrome con síntomas de debilidad, depresión, cansancio extremo, pérdida de fuerza, deterioro cognitivo, empeoramiento de la compliance y agotamiento físico.

La fatiga está promovida por la reducción proteica músculo-esquelética debida a la necrosis tumoral. La acumulación de desechos resultante de la destrucción de células producida por quimioterapia y radioterapia va generando lisis, destrucción y el paciente no tiene como recuperarse en forma espontánea. Además carece de fuerzas anímicas y no tiene células de alta respuesta. (CUADRO 12)

**CUADRO 12.** FATIGA RELACIONADA CON EL CÁNCER  
(CRF, *Cancer Relate Fatigue*) (Sur. Clim. Ann, 2005)

<b>FATIGA PROMOVIDA POR:</b>
REDUCC. PROTÉICA MÚSCULO - ESQUELÉTICA DEBIDO A NECROSIS TUMORAL.
ACUMULACION DE DESECHOS RESULTANTES DE LA DESTRUCCION DE CÉLULAS PRODUCIDA POR QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA.
RADIOTERAPIA PRODUCE MAYOR DEMANDA DE ENERGIA PARA REPARAR TEJIDO EPITELIAL DAÑADO.
LOS TUMORES UTILIZAN LA GLUCOSA INEFICAZMENTE, YA QUE LA MAYORIA DE LOS CANCERES EXPERIMENTAN HIPOXIA NO PUDIENDO METABOLIZAR GUCOSA HASTA CO2.
SINT. SIMILAR AL VIRUS DE LA INFLUENZA (FIEBRE-MIALGIA-ESCALOFRIO-CEFALEA) PRODUCIDO POR QUIMIOTERAPIA.

Los tumores utilizan glucosa ineficazmente, o sea, que la mayoría de los cánceres experimentan hipoxia no pudiendo metabolizar la glucosa hasta CO2. Se observó que los estimulantes como el metilfenidato, paradójamente no producen ni anorexia ni ansiedad y mejoran la reducción de la fatiga, aumentan el apetito y disminuyen la ansiedad. No produce insomnio porque elimina las minisiestas y el paciente se siente mucho mejor, comienza a moverse y a comer más. Permite mejorar el ritmo circadiano del sueño, que el paciente con CRF tiene invertido.

También se usa pemolina con buena eficacia.

El modafinilo es un tratamiento útil en la fatiga, produce un aumento de la energía, control del sueño, y combinado con terapia cognitiva tiene alta eficacia. Se lo puede asociar con antidepresivos. La dosis es de 50 a 200 mg./día por la mañana.

Los antidepresivos activantes como el bupropión, la desimipramina y la venlafaxina son también de utilidad.

La anemia que más se reconoce con relación al cáncer es la normocítica producida por la quimioterapia. La anemia hemolítica y aplásica exigen decisiones de mayor importancia, como puede ser el reemplazo de médula ósea. (CUADRO 13)

**CUADRO 13.** TRATAMIENTOS DE LA FATIGA RELACIONADA CON EL CÁNCER (CRF), DE LAS ANEMIAS Y DE LA DEPRESIÓN

RADIOTERAPIA + ANEMIA: 64% DE C. DE MAMA, 60% C. DE PRÓSTATA (MAL PRONÓSTICO C. DE CÉRVIX Y CUELLO UTERINO)

<b>ANEMIAS MICROCÍTICAS (VCM &lt; 79)</b>	<b>ANEMIAS MACROCÍTICAS (VCM &gt; 101)</b>
- DEFICIENCIA HIERRO	- DEF. VITAMINA B12
- TALASEMIA	- MIELODISPLACIA
- ANEMIA CRÓNICA MODERADA ASOC. A DM CRF	- ENF. HEPÁTICA
MODERADA ASOC. A DM-CRF	
<b>DM Y FATIGA</b>	<b>ANEMIAS NORMOCÍTICAS (VCM NORMAL)</b>
MEJORAN TRATANDO LA CAUSA DE LAS DIF. ANEMIAS	- ANEM. MIELOTÍSICA (REEMPLAZO NEOPLÁSICO MED. OSEA)
- TRASFUSIONES ( ↓ HEMOGL)	- ANEM. POR QUIMIOTERAPIA
- NUTRIENTES	- ANEM. HEMOLÍTICA
- HIERRO	- ANEM. APLÁSICA
- ALFA-PROT (40.000 UNID/SEM)	ALTA ASOC. A DM-CRF

Para tratar los *hot flashes* del tratamiento con tamoxifeno están indicados los antidepresivos sertralina y venlafaxina, dada la escasa inhibición

que poseen sobre el CYP450 2D6, que es el citocromo que metaboliza al tamoxifeno. Por la misma razón deberá evitarse su uso si se administran derivados morfínicos como, por ejemplo, la oxycodona, debido a que sus metabolitos analgésicos activos se metabolizan por la misma vía.

Los pacientes con cáncer de mama presentan altas tasas de disfunción sexual y el antidepresivo prodopaminérgico bupropión ha mostrado su utilidad.

Las altas dosis de morfina pueden promover delirium. Esto lleva a cometer error por confundir dolor con queja deliroide y aumentar la dosis de opiáceos, lo que empeora al paciente.

La enfermedad oncológica representa una incuestionable necesidad de tratamiento combinado psicobio-oncológico. (CUADRO 14)

CUADRO 14. MEDICINA BASADA EN EL ERROR

FXL: FLUOXETINA  
 PRX: PAROXETINA  
 CM: CÁNCER DE MAMA  
 CP: CÁNCER DE PROSTATA

<u>AFIRMACIÓN FRECUENTE</u>	<u>EVIDENCIA CIENTÍFICA</u>
<b>I</b> EL TAMOXIFEMO ES FRECUENTEMENTE BIEN TOLERADO.	<b>ERROR:</b> SUELE PRESENTAR DEPRESIÓN ESTROGÉNICA Y <i>HOT FLASHES</i> .
<b>II</b> FXL Y PRX ESTAN INDICADOS PARA TRATAR LOS <i>HOT FLASHES</i> POR TAMOXIFEMO.	<b>ERROR:</b> FLX-PRX ESTAN BIEN INDICADOS PARA HF PERO CONTRAINDICADOS ASOC. A TAMOXIFEMO POR ACCIÓN SOBRE P450 (CYP) 2D6.
<b>III</b> LA PAC. C/CM NO PRESENTA MÁS DISFUNCIÓN SEXUAL QUE OTROS CÁNCERES.	<b>ERROR:</b> CM Y CP PRESENTAN ↑ TASA DE DISF. SEXUAL. BUPROPION HA RESULTADO ↑ ↑ SATISFACTORIO EN DISF. SEX. CM.
<b>IV</b> LA FLX POSEE EFECTOS POTENCIADORES DE LA ANALGESIA.	<b>ERROR:</b> LA FLX ASOC. A MORFINA U OXICODONA PROVOCA CRISIS DE DOLOR POR INHIBICION DE ÉSTAS.
<b>V</b> EL USO DE MORFINA ES INDICADO PARA EL TRAT. DEL DELIRIO POR DOLOR.	<b>ERROR:</b> ALTAS DOSIS DE MORFINA PROMUEVEN DELIRIO (CON QUEJA DOLOROSA) QUE DESAPARECE CUANDO SE ↓ LA DOSIS.

## Bibliografía

**Aapro M., Cull A.:** "Depression in breast cancer patients: the need for treatment". *Annals of Oncology* 1999; 10: 627-636.

**Berney F.:** "Psychopharmacology in supportive care of cancer: a review for clinician III. Antidepressants". *Support Care Cancer* 2000; 8: 278-286.

**Bland K., Copeland E.:** "La mama. Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas". Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 2007.

**Bray D., Alberts B.:** "Introducción a la biología celular". Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 2006.

**Bruera E., Valero V.:** "Patient-controlled methylphenidate for cancer fatigue: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial". *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24: 13-16.

**Burgess A., Ramirez J.:** "Do adverse life events and mood disorders influence delayed presentation of breast cancer?". *Elsevier Science Inc. PII* 2000; 99: 00106-3.

**Burón R., Piqueras Rodríguez J. A.:** "Psicología y cáncer". *Suma Psicológica*, Bogotá, 2008; 15: 171-198.

**Carr A.:** "Psicología positiva". Editorial Paidós, Buenos Aires, 2007.

**García Viniegras V., González Blanco M.:** "Bienestar psicológico y cáncer de mama". *Avances en Psicología Latinoamericana*, Bogotá, 2007; 25: 72-80.

**Lawlor D., June P.:** "Systematic review of the epidemiologic and trial evidence of an association between antidepressant medication and breast cancer". *Journal of Clinical Epidemiology*, 2003; 56: 155-163.

**Levy M.:** "Cancer fatigue: a review for psychiatrist". *General Hospital Psychiatry*, 2008; 30: 233-244.

**Mathias C. M., Cardeal M.:** "An open-label, fixed dose study of bupropion effect on sexual function scores in women treated for breast cancer". *Annals of Oncology*, 2006; 17: 1.792-1.796.

**McPherson K.:** "Commentary: antidepressants and breast cancer risk". *International Journal of Epidemiology*, 2003; 32: 966-967.

**Morrow G.:** "Cancer-related fatigue: causes, consequences, and management"; 2008. [www.theoncologist.com](http://www.theoncologist.com)

**Musselman L., Wendy I. et al.:** "A double-blind, multicenter, parallel-group study of paroxetine, desipramine or placebo in breast cancer patients (stages I, II, III, and IV) with major depression". *J. Clin. Psychiatry*, 2006; 67: 288-296.

**Roscoe J.:** "Temporal interrelationship among fatigue, circadian rhythm and depression in breast cancer patients undergoing chemotherapy treatment support". *Care Cancer*, 2002; 10: 329-336.

**Sánchez A. M.:** "Depresión y cáncer de mama. Relación no legible". *Psiqu. Biol.*, 2003; 10 (5): 165-70.

**Steingart A., Cotterchio M.:** "Antidepressant medication use and breast cancer risk: a case-control study". *Internacional Epidemiological Associations*, 2003; 32: 6.

**Vale S.:** "Is methylphenidate an irreplaceable therapy for the fatigued cancer patient?". *Journal Clinical Oncology*, 2004; 22: 4.028-4.029.

**Volpe D., Ellison C. D.:** "Effects of amitriptyline and fluoxetine upon the in vitro proliferation of tumor cell lines". *Journal of Experimental Therapeutics and Oncology*, 2003; 3: 104-108.

**Watson M., Haviland J. S.:** "Influence of psychological response on survival in breast cancer: a population-based cohort study". *Lancet*, 1999; 354: 457-460.

**Zeruesenay Y. C.:** "CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment". *Journal of the National Cancer Institute*, 2005; 97: N° 1.

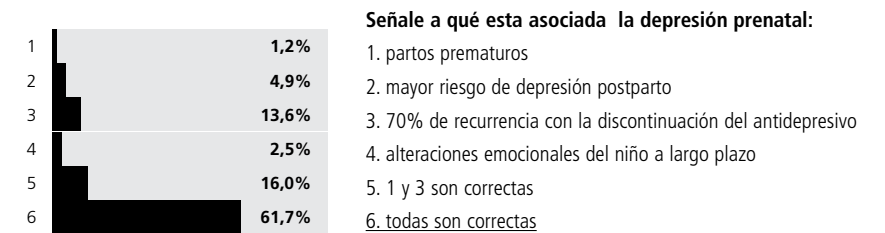
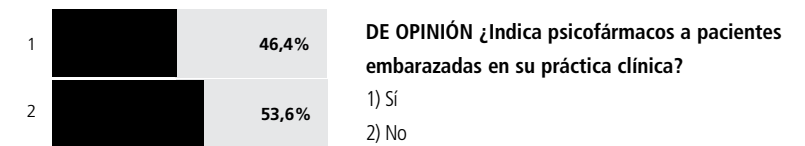
# c9.

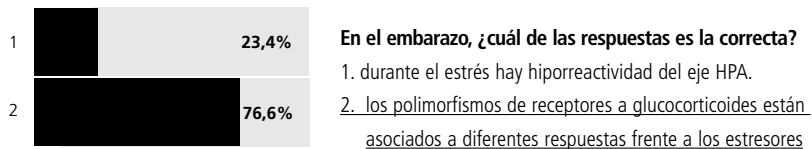
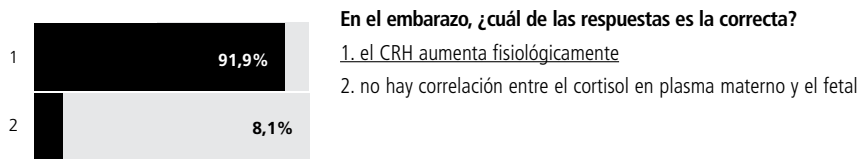
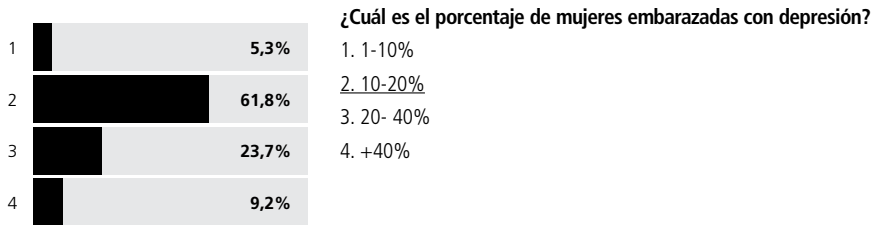
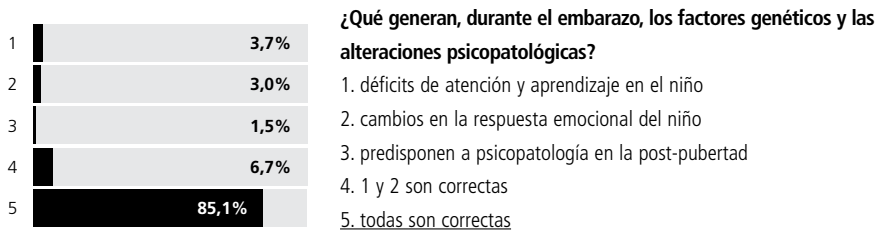
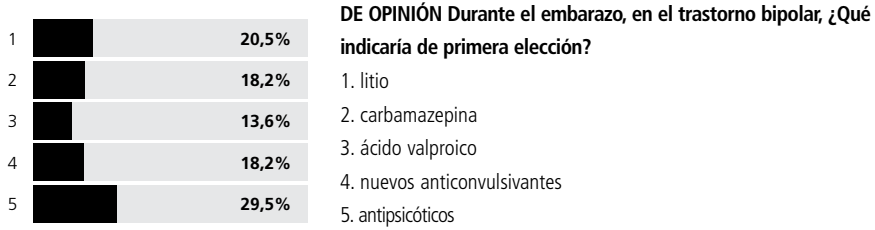
## Programa interactivo de preguntas y respuestas del auditorio

(Respuestas correctas subrayadas)

### Consecuencias el estrés y de los trastornos mentales durante el embarazo. Prevención y tratamientos posibles.

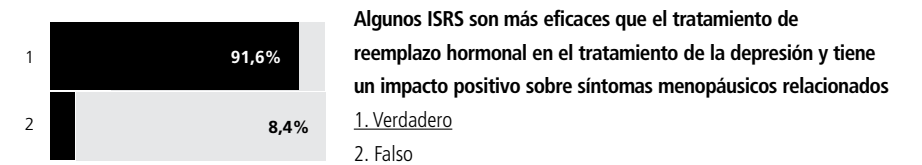
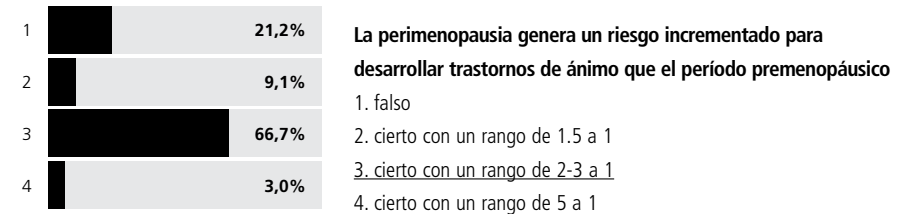
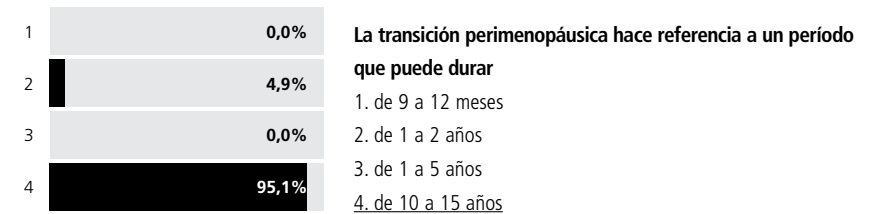
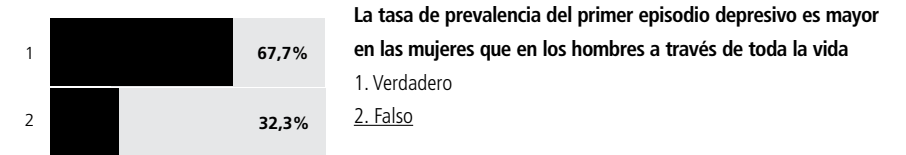
Dra. Myriam Monczor





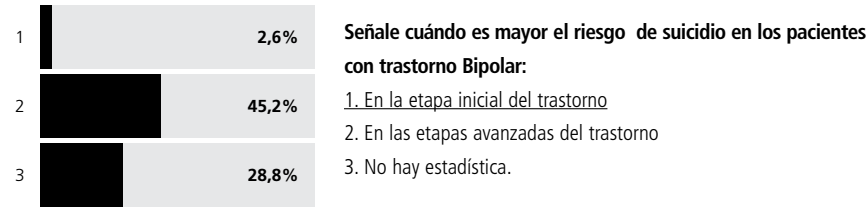
## Manejo de las alteraciones psíquicas en la transición periposmenopáusica

Dr. Miguel Márquez



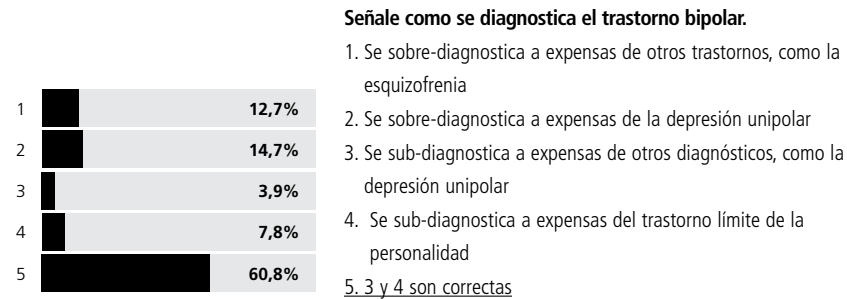
## Dos puntos polémicos del trastorno bipolar: ¿Es hereditario? ¿Se usan antidepresivos?

Dr. Marcelo Marmer



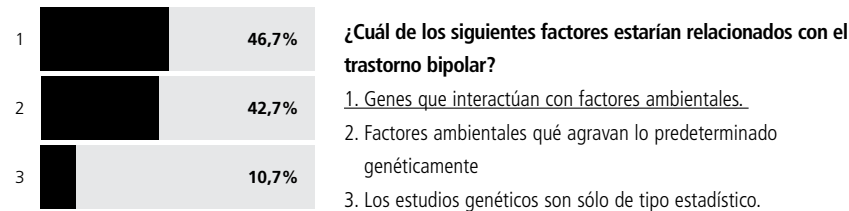
**Señale cuándo es mayor el riesgo de suicidio en los pacientes con trastorno Bipolar:**

1. En la etapa inicial del trastorno
2. En las etapas avanzadas del trastorno
3. No hay estadística.



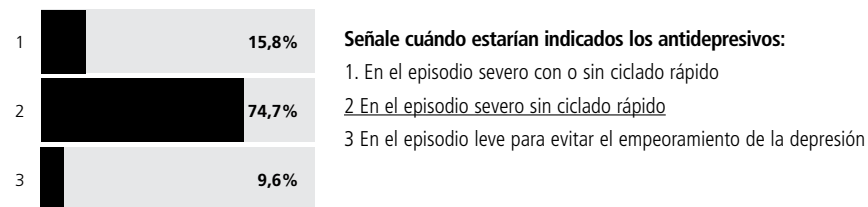
**Señale como se diagnostica el trastorno bipolar.**

1. Se sobre-diagnostica a expensas de otros trastornos, como la esquizofrenia
2. Se sobre-diagnostica a expensas de la depresión unipolar
3. Se sub-diagnostica a expensas de otros diagnósticos, como la depresión unipolar
4. Se sub-diagnostica a expensas del trastorno límite de la personalidad
5. 3 y 4 son correctas



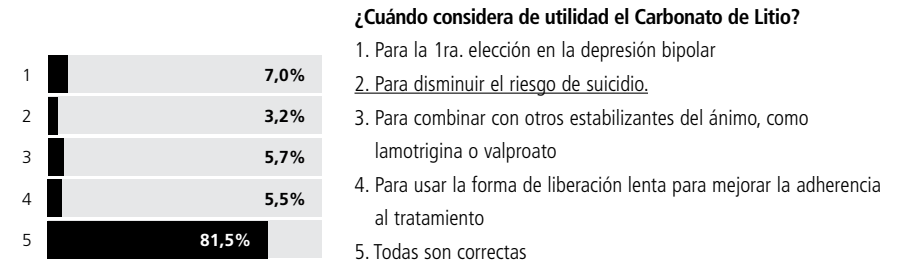
**¿Cuál de los siguientes factores estarían relacionados con el trastorno bipolar?**

1. Genes que interactúan con factores ambientales.
2. Factores ambientales que agravan lo predeterminado genéticamente
3. Los estudios genéticos son sólo de tipo estadístico.



**Señale cuándo estarían indicados los antidepresivos:**

1. En el episodio severo con o sin ciclado rápido
2. En el episodio severo sin ciclado rápido
3. En el episodio leve para evitar el empeoramiento de la depresión

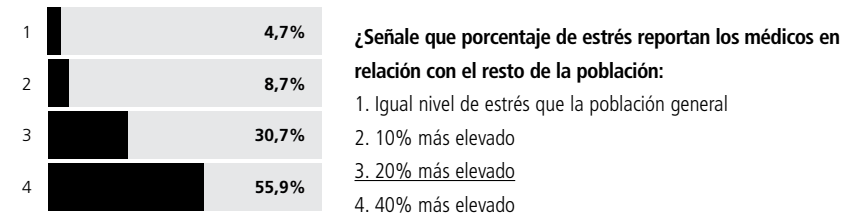


**¿Cuándo considera de utilidad el Carbonato de Litio?**

1. Para la 1ra. elección en la depresión bipolar
2. Para disminuir el riesgo de suicidio.
3. Para combinar con otros estabilizantes del ánimo, como lamotrigina o valproato
4. Para usar la forma de liberación lenta para mejorar la adherencia al tratamiento
5. Todas son correctas

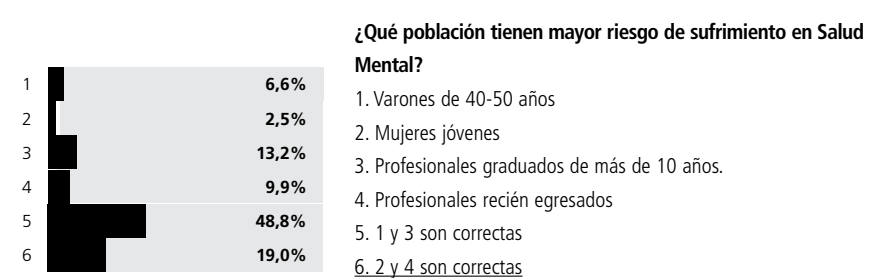
## Tratamiento psicofarmacológico del burn-out

Dra. Silvia Bentolila



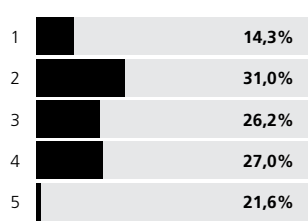
**¿Señale que porcentaje de estrés reportan los médicos en relación con el resto de la población:**

1. Igual nivel de estrés que la población general
2. 10% más elevado
3. 20% más elevado
4. 40% más elevado



**¿Qué población tienen mayor riesgo de sufrimiento en Salud Mental?**

1. Varones de 40-50 años
2. Mujeres jóvenes
3. Profesionales graduados de más de 10 años.
4. Profesionales recién egresados
5. 1 y 3 son correctas
6. 2 y 4 son correctas



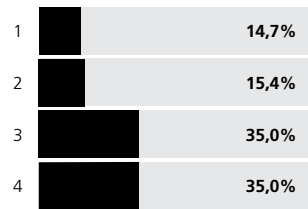
**¿Qué especialistas reportan mayor estrés, depresión e insatisfacción laboral:**

1. Cirujanos
2. Anestesiastas
3. Psiquiatras
4. Internistas
5. Radiólogos

**Depresión resistente: Nuevas opciones terapéuticas**

Dra. Patricia Frieder

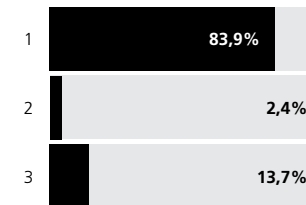
A) Paciente de 62 años, evaluado en septiembre/2004, internado en una clínica psiquiátrica por depresión mayor. 4 meses antes le colocaron 3 stents y 2 meses después aparece el episodio depresivo. Antecedentes: hace 20 años episodio depresivo similar que mejoró con psicoterapia y Stelapar. Síntomas actuales: irritabilidad, tristeza, llanto, gran ansiedad, insomnio, pérdida de apetito y peso, polo matinal, dificultades en la concentración, permanece en cama todo el día, ideación suicida. Medicación: Citalopram 30 mg/d, Quetiapina 25 mg/d, Clonazepam 3 mg/d



**¿Cuál de las siguientes opciones recomendaría como "primer paso"?**

1. Aumentar la dosis del antidepresivo
2. Aumentar la dosis del antipsicótico
3. Agregar un estabilizador del ánimo
4. Cambiar el antidepresivo

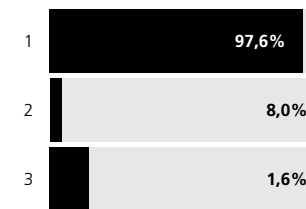
B) Paciente de 28 años, consulta en enero/2007. Hace 4 meses dio por concluida una relación de pareja con la que se sentía muy involucrado, luego de 6 meses de convivencia, al reaparecer un novio anterior. Comienza a faltar al trabajo y pide una licencia psiquiátrica de 20 días y agrega 15 días de vacaciones. Permanece todo el día en cama, angustiado, llorando, sin apetito con pensamientos recurrentes sobre su pareja anterior quejándose que "no puede más". Medicación: Risperidona 2 mg/d, Clonazepam 1 mg/noche, Lamotrigina 75 mg/d.



**¿Cuál de las siguientes opciones recomendaría como "primer paso"?:**

1. Agregar un antidepresivo
2. Aumentar la dosis del antipsicótico
3. Aumentar la dosis del estabilizador del ánimo

C) Paciente de 69 años, consulta en abril/ 2006. Enviudó hace 7 años. Actualmente tiene que vender la quinta en las afueras de Bs. As. y mudarse al centro. Refiere depresión, no se puede levantar de la cama, tristeza, desgano, angustia ("me estalla el cerebro"), aislada, retraída ("No se que hacer de mi vida, con que me voy a quedar, de que me voy a desprender"). No refiere ideas suicidas. Medicaciones anteriores: Sertralina: interrumpida por diarreas, Paroxetina, por náuseas y actualmente con Escitalopram desde hace 3 días.



**¿Cuál de las siguientes opciones recomendaría como "primer paso"?:**

1. Esperar más tiempo
2. Aumentar el antidepresivo
3. Cambiar el antidepresivo



**[www.fundopsi.com.ar](http://www.fundopsi.com.ar)**

Se imprimieron 5.000 ejemplares en el mes de agosto de 2009  
en Colorgraf, Obligado 194, Avellaneda.