Psicofarmacología Psicodinámica IV

Actualizaciones 2007

Julio Moizeszowicz

Silvia Bentolila
Guillermo J. Etcheverry
Patricia Frieder
Fernando González
Sergio Guala
Marcelo Marmer
Jaime Moguilevsky
Myriam Monczor
Alejandro Schinder

Actualizaciones 2007
"Psicofarmacología Psicodinámica IV"

Estrategias terapéuticas y psiconeurobiológicas

JULIO MOIZESZOWICZ

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

PASEO LA PLAZA, BUENOS AIRES 2006

Psicofarmacología psicodinámica IV : actualización 2007 /
Julio Moizezowicz...[et.al.]. -
1a ed. - Buenos Aires : el autor, 2007.
160 p. ; 23x16 cm.

ISBN 978-987-05-3015-2

1. Psicofarmacología. |. Moizeszowicz, Julio
CDD 615.78

Psicofarmacología Psicodinámica IV. Actualizaciones 2007
Queda prohibida cualquier forma de reproducción, transmisión o archivos en sistemas recuperables del presenta 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 © 2007,
por Dr. Julio Moizeszowicz

ISBN 978-987-05-3015-2

Editor: Dr. Julio Moizeszowicz
Diseño y diagramación: Martino | Abugauch Comunicación
eabugauch@gmail.com
Corrección: Rodolfo Loiacono

IMPRESO EN ARGENTINA
Se imprimieron 3.000 ejemplares en el mes de agosto de 2007
en Colorograf, 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.

Índice

11 **c1. Módulo interactivo: Mundo real y conflictos de intereses: uso de nuevos y viejos psicofármacos**
Julio Moizeszowicz, Fernando González.

41 **c2. Disociación, enfermedad autoinmune y trastornos de la alimentación**
Silvia Bentolila

51 **c3. Tratamiento actual de los trastornos del sueño**
Patricia Frieder

81 **c4. Psicoinmunoneuroendocrinología Clínica**
Jaime Moguilevsky

91 **c5. Criterios diagnósticos del deterioro cognitivo leve. Estrategias terapéuticas posibles**
Myriam Monczor

109 **c6. Aspectos psicobiomoleculares del dolor**
Sergio Guala

127 **c7. Plasticidad y neurogénesis en el cerebro adulto**
Alejandro Schinder

139 **c8. Interés actual en antipsicóticos atípicos para el tratamiento del trastorno bipolar**
Marcelo Marmer

147 **c9. Educación y postgrado de la salud mental en la sociedad actual**
Guillermo Jaim Etcheverry

153 **c10. Programa interactivo de preguntas y respuestas**
Porcentajes de respuestas del auditorio
Respuestas correctas

Coordinación de la edición 2007: Dra. Patricia Frieder

Ediciones de actualizaciones anteriores (2002-2007) en: www.fundopsi.com.ar

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 de la F. de Ciencias de la Salud de la Universidad de Salta, profesor visitante de la Universidad de Córdoba, profesor ayudante de Psicopatología de la Asociación Psicoanalítica de Buenos Aires, profesor de Psicofarmacología del Curso de Especialistas de la Asociación de Psiquiatras Argentinos. Fue médico clínico residente del Instituto 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 (www.fundopsi.com.ar). 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 Mc Graw Hill-Interamericana, Buenos Aires. Es editor de Psicofarmacología Psicodinámica IV. Actualizaciones 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007 (www.fundopsi.com.ar). Fue miembro de la New York Academy of Sciences y de la Asociación Psicoanalítica de Buenos Aires. Es miembro de Who is Who, Marquis Publication; de la Asociación Médica Argentina; de la Asociación de Psiquiatras Argentinos y de la American Psychiatric Association.

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 de FundoPsi.

GUILLERMO JAIM ETCHEVERRY
Director del Departamento de Biología Celular e Histología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires; investigador superior del Conicet, ex rector de la UBA.

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 (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.

FERNANDO GONZÁLEZ
Médico psiquiatra graduado en la Universidad de Buenos Aires (1983). Fue residente en el servicio de Psicopatología del Hospital Italiano. Es miembro de la American Psychiatric Association, de la World Federation of Biological Psychiatry y de APSA. Es docente de FundoPsi.

SERGIO GUALA
Graduado en el Master de Psicobiología (1982). Realizó estudios especializados de neurobiología en el Instituto de Investigaciones Cooper (Houston) y en el departamento de Ciencias Básicas en Drogas y Alcoholismo de la Clínica Cleveland Foundation (Ohio), en EEUU. Desarrolla la tesis doctoral en Psiconeurobiología en la Universidad de San Luis. Fue vicepresidente de la Fundación Lumen Familis. Es asesor científico en 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.

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 (UBA) y coordinador del equipo de Psicofarmacología en el servicio de Psicopatología del Hospital Israelita. Es miembro docente de la Escuela de Psicoterapia para Graduados y de FundoPsi.

JAIME MOGUILEVSKY
Decano de la Facultad de Medicina de Postgrado, Universidad Favaloro; profesor titular emérito de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, investigador superior del Conicet.

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 (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 de FundoPsi.

ALEJANDRO SCHINDER
Director del Laboratorio de Plasticidad Neuronal del Instituto Leloir, Buenos Aires; Miembro del Conicet.

c1.

Mundo real y conflicto de intereses. Uso de nuevos y viejos psicofármacos

JULIO MOIZESZOWICZ, FERNANDO GONZÁLEZ

La forma de prescribir medicamentos y, en particular psicofármacos, se ha complejizado en los últimos años por diversos factores. Algunos de ellos se deben a diferencias farmacológicas y de interacciones más complejas que producen las nuevas moléculas y otros a los diferentes intereses que impactan rápidamente en la globalización de nuestra sociedad. *(cuadro 1)*

Al cambiar la base estructural del contrato médico-paciente, el mundo real médico sufrió una profunda transformación. El acuerdo original de partes a través de un contrato verbal entre dos personas, queda tergiversado cuando no es pactado por los propios interesados.

Esta relación contractual médico-paciente adquiere un nuevo orden cuando es la empresa de salud (privada o estatal), quién determina con quién y de que forma se realizará el tratamiento. La original libre elección profesional por parte del enfermo se realiza, entonces, a través de una intermediación obligada. De esta forma el contrato médico produce un mundo real que suele entrar en conflicto entre las partes involucradas, al no poder ejercer ninguna de ellas la libre de elección.

Cuadro 1. PRESCRIPCIÓN PSICOFARMACOLÓGICA: MUNDO REAL - CONFLICTO DE INTERESES

MUNDO REAL	CONFLICTO DE INTERESES
Contrato médico-paciente	Presión económica (prestadores de salud, industria farmaceútica, intereses médicos no-éticos)
Los estudios clínicos exigen "enfermos puros", dónde se excluyen las comorbilidades habituales del mundo clínico real.	Familia
La personalidad del paciente hace variar la prescripción	Costos de medicamentos
Los profesionales recomiendan opciones farmacológicas, según su punto de vista sobre el "conflicto de intereses" (del cual forman parte).	Éticas de los grupos profesionales

Por otra parte la industria farmacéutica, para poder vender su producto, debe tener una fase previa de investigación que se realiza con enfermos "puros", es decir libres de otras enfermedades que no interesa investigar, ya que lo que se necesita es priorizar si ese fármaco es útil para ese específico trastorno.

Es decir, el mundo real es aquél donde habitualmente el paciente presenta de manera simultánea diferentes trastornos; coexiste su enfermedad con diferentes comorbilidades.

Por ejemplo, se exige que estos estudios excluyan las comorbilidades o que no tengan en cuenta la personalidad del paciente y sus consecuencias sobre el tratamiento farmacológico que se está probando. El "ojo clínico" profesional, que está basado en la experiencia y la educación médica continua no puede ser tenido en cuenta en estas investigaciones.

El conflicto de intereses puede definirse, dentro de la relación médico-paciente, no como una situación sino como una condición en la cual aparece un interés primario, como el bienestar del paciente, y la existencia de un interés secundario válido, como la percepción del honorario.

Lo importante es que en este conflicto, las decisiones no estén sesgadas por la aparición de presiones de intereses médicos no éticos:

1. de "terceros pagadores", representados por los intereses de las obras sociales o los de la medicina prepaga, que pueda llegar a limitar los diagnósticos o los tipos de tratamiento para ahorrar dinero al sistema que representan;
2. de la industria farmacéutica, que intenta vender el medicamento ya sea éste original o una copia más barata;
3. del propio profesional, que debe resolver el conflicto de intereses entre la utilidad, la efectividad y la posibilidad económica del paciente.

Ante este tipo de circunstancias, los profesionales reaccionan tratando de establecer vínculos "entre pares", con fines de discusión científica, para ahondar en diferentes propuestas que permita mantener una conducta ética, en forma prioritaria, frente a las de las agrupaciones sindicales (médicas y no médicas) que, inevitablemente, caerán en el mismo conflicto de intereses.

Dentro de este marco del mundo real y del conflicto de intereses con las evidencias clínicas farmacológicas, se abordarán, de forma interactiva con el auditorio, los siguientes temas:

1. Depresión refractaria
- Ácidos grasos poliinsaturados
- Potenciación dopaminérgica
- Estimulaciones de tipo no-TEC

2. Fármacos anticompulsivos del deseo alcohólico o anticravings
3. Ansiedad - depresión
- Comorbilidad
- Ejercicio
- Pánico

4. Resultados del estudio CATIE sobre antipsicóticos atípicos (Clinical Antipsychotic Trials for Interventions Effectiveness)
5. Diferencias entre antipsicóticos atípicos
6. Tratamiento del síndrome metabólico producido antipsicóticos atípicos
7. Conclusiones

Pregunta interactiva 1
¿La depresión mayor se asocia al aumento o a la disminución plasmática de los ácidos grasos poliinsaturados del tipo omega-3 (EPA: ácido eicosapentanoico y DHA: ácido docosahexanoico)?

1. Permanecen aumentados en la depresión mayor.
2. Disminuyen en la depresión mayor.

Respuesta correcta interactiva 1: Disminuyen en la depresión mayor.

Pregunta interactiva 2
¿La depresión mayor se asocia al aumento o a la disminución plasmática de los ácidos grasos poliinsaturados del tipo omega-6 (ácidos linoleico y araquidónico)?

1. Permanecen aumentados en la depresión mayor.
2. Disminuyen en la depresión mayor.

Respuesta correcta interactiva 2: permanecen aumentados en la depresión mayor.

Los ácidos grasos omega-3 son ácidos grasos esenciales que el organismo humano no sintetiza y son esenciales para la vida; su ausencia provoca enfermedades. Se encuentran en los peces de aguas profundas, como el salmón o la caballa, debido a que se alimentan del fito y zoo plancton, que contienen omega-3 en su estructura.

Los ácidos grasos omega-6 existen en los aceites de soja y de lino.

La síntesis de los mismos surgen de la acción de enzimas que determinan su estructura (elongasa, desaturasa), que permiten la producción de las prostaglandinas antiinflamatorias no inmuno-reactivas a través del omega-3 (DHA: ácido docosahexanoico) y de las prostaglandinas proinflamatorias a través del ácido araquidónico. *(cuadro 2)*

Cuadro 2. FORMACIÓN DE LAS PROSTAGLANDINAS A PARTIR DE LOS ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS (_-3,6)

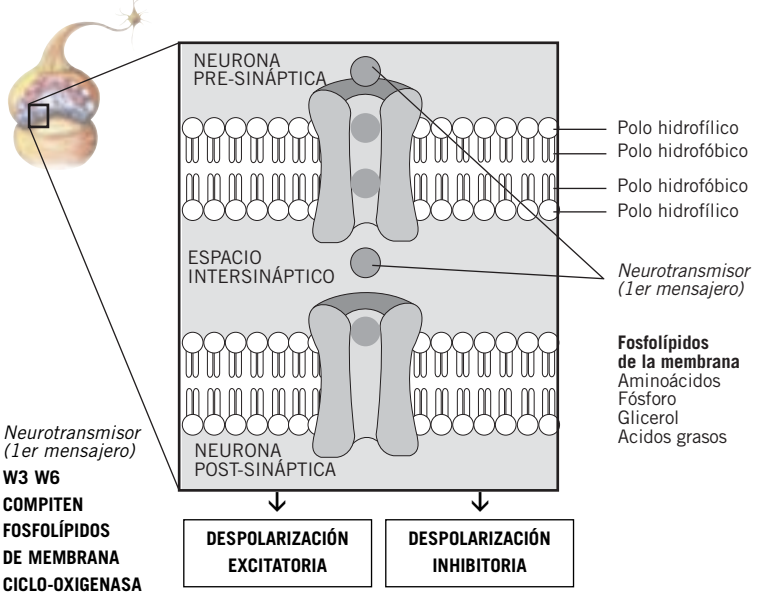
Ac. grasos Omega 3	**ENZIMA**	**Ac. grasos Omega 6**
a-Linolénico (18:3n3)	**D-6-DESATURASA**	g- Linolénico (18:3n6)
↓		↓
Octadecatetraenoico (18:4n3)	**ELONGASA**	g- Linolénico (18:3n6)dihomo-
↓		↓
Eicosatetrainoico (20:4n3)	**D-5-DESATURASA**	g–linolenico (20:3n6)
↓		↓
Eicosapentaenoico (20:5n3)		Araquidónico (20:4n6)
↓		
Series PG3 anti-inflam. Series LT5 anti-agreg.	Docosa hexaenoico (22:6n3)	Series PG_2 pro-inflam. Series LT4 anti-agreg.
NO INMUNOREACTIVO		**INMUNOREACTIVO**

Se caracterizan por poseer diferentes acciones:

- Disminuyen la acción de los eicosanioides. (tromboxanos, leucotrienos, prostaglandinas)
- Bloquean la liberación de citoquinas proinflamatorias. (interleuquinas -2, 6, _-, factor de necrosis tumoral, interferón gama)
- Mejoran la plasticidad neuronal por aumento del factor neurotrófico.
- Afectan la expresión génica al ligarse a receptores nucleares de transcripción, que permiten la duplicación del omega-3.

La conformación de la membrana neuronal es una típica bicapa lipídica con los fosfolípidos, que poseen una cabeza polar hidrofílica y una cola hidrocarbonada no polar hidrofóbica. *(cuadro 3)*

Cuadro 3. MEMBRANA CITOPLASMÁTICA (PRE Y POST-SINÁPTICA)

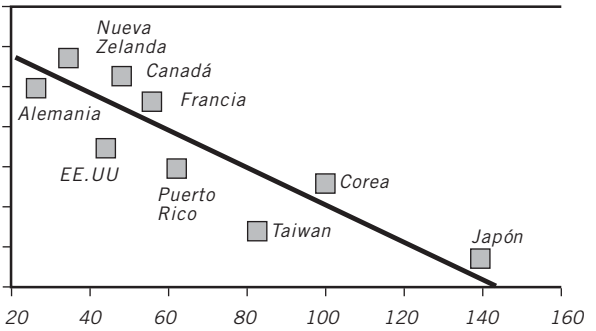


Esta característica se denomina antifiatía. Los fosfolípidos de membrana están intercalados con proteínas conformacionales, pero si existe una dieta rica en omega-3 y omega-6, la fluidez de membrana puede ser mejor estimulada.

Se llama fluidez de membrana a la capacidad que tienen los fosfolípidos, las proteínas integrales, de las membranas periféricas y los receptores, de poseer un movimiento de traslación lateral, lo que hace que la membrana sea mucho más plástica.

Diferentes estudios demográficos han correlacionado el consumo mundial de pescado con la depresión y el trastorno bipolar. Se pudo comprobar que existe una relación estadística directa entre los países que consumen menos pescado y el aumento de la prevalencia de depresión, en comparación con los países de mayor consumo, que presentaban una menor incidencia de trastornos depresivos. *(cuadro 4)*

Cuadro 4. RELACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE PESCADO Y LA DEPRESIÓN MAYOR
Cross National Collaborative Group epidemiology of mayor depression and bipolar disorder. Weissman, JAMA 1996; 276: 293-299; Hibbeln, Lancet 1998; 351:1219



Algo similar sucede con el trastorno bipolar: los países que consumen más pescado tienen menor prevalencia de trastornos bipolares. En cambio, el consumo de pescado no está relacionado con los trastornos esquizofrénicos. *(cuadro 5)*

Pregunta interactiva 3
¿Existen evidencias de investigaciones clínicas de tipo A1, que demuestren efectividad del omega-3 como antidepresivo, en los estudios de pacientes que presentan depresión mayor?

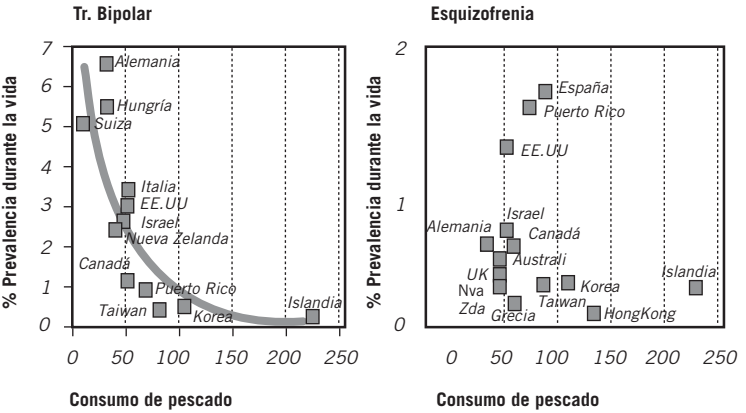
1. Verdadero.
2. Falso.

Respuesta correcta interactiva 3: verdadero.

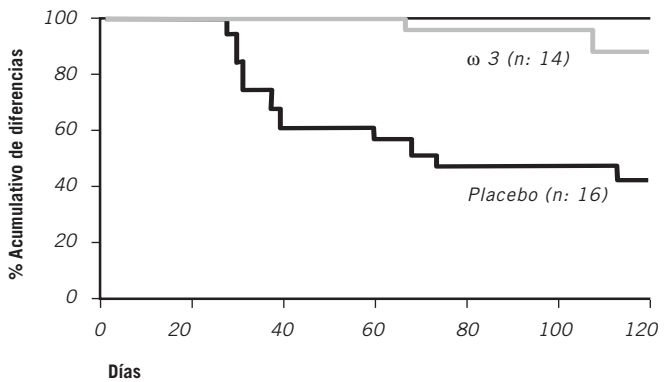
Los resultados fueron halagüeños: cuando se analizan las curvas de supervivencia, en los estudios donde a los pacientes con depresiones re-

fractarias, que continuaban con su medicación antidepresiva habitual, se les agregó en forma doble ciega ácidos grasos poliinsaturados. *(cuadro 6)*

Cuadro 5. RELACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE PESCADO Y LOS TRASTORNOS BIPOLARES Y ESQUIZOFRÉNICOS
Cross National Collaborative Group Epidemiological Study:EE.UU., Canadá, Puerto Rico, Taiwan, Corea, N. Zelandia, Alemania, Italia, Islandia, Suiza "Cross-National comparisons of seafood...",Noaghiul, America J. Psychiatry 2003; 160: 2222-2227



Cuadro 6. OMEGA-3 + MEDICACIÓN HABITUAL VS. PLACEBO EN BIPOLARES DEPRESIVOS
(Análisis de Kaplan-Meier, Omega 3 fatty acids in bipolar disorder", Stoll, Archives G Psychiatry, 1999;56:407-4129



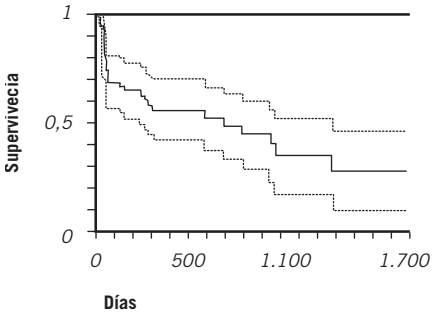
n: 30; 6.2 g/día Eicos. + 3.4 g/d Docoh., 4 meses (escalas CGI, depresión y manía)

Nota aclaratoria: análisis de supervivencia es una técnica estadística no paramétrica que posee una alta efectividad, porque ayuda a medir el tiempo de inicio de una acción (tiempo transcurrido desde que el paciente ingresa al estudio hasta que comienza una determinada acción a evaluar -por ejemplo, acción de un fármaco, alta o muerte del paciente-). Es selectiva y demuestra, a través de los porcentajes acumulados de todos los pacientes, referido a un paciente en especial, este tipo de curva que habitualmente aparece graficada, como en escalones sucesivos. *(cuadro 7)*

Cuadro 7. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA
(Método Kaplan-Meier 1958, Stassen 1993)

LOS PACIENTES SON EVALUADOS DURANTE UN PERÍODO HASTA EL PUNTO DE INTERÉS FINAL *(p.ej.: Inicio de acción, respuesta, remisión).*

NO SIEMPRE SE OBSERVA EL PUNTO DE INTERÉS: → DISCONTINUACIÓN
NO CUMPLIR LOS CRITERIOS SELECCIONADOS
ABANDONOS (CENSURADOS)



MUY BUENA UTILIDAD PARA EVALUAR PEQUEÑOS GRUPOS

Si se trata con omega-3 a sujetos normales vs. pacientes con depresiones refractarias, en los cuales ha fracasado la medicación antidepresiva habitual, se observaron diferencias significativas entre el placebo y omega-3 (en dosis de 1g/día, 2 g/día y 4g/día), en las escalas de depresión de Hamilton, Montgomery y Beck. Sin embargo, no existen diferencias entre las dosis bajas y altas.

Un estudio canadiense demostró que los pacientes que presentaron un infarto de miocardio y luego se deprimieron, tienen un mayor porcentaje de mortalidad que los que no presentaron depresión.

De 803 pacientes estudiados presentaron depresión un 7%, en 2 meses. Cuando se correlaciona el cociente plasmático de los ácidos omega-6/3, entre los pacientes controles y los depresivos posinfarto existe una escasa significación estadística.

En cambio, este cociente se convierte en altamente significativo cuando se toma el cociente araquidónico (omega-6) vs. el del ácido docosohexanoico (omega-3), lo que significa que en pacientes posinfarto con depresión se alteró de manera inequívoca este marcador de membrana. *(cuadro 8, flecha)*

Cuadro 8. ALTERACIONES DE LA RELACIÓN _6 / _3 EN NORMALES VS. DEPRESIVOS

(w6 / w3 en el 10% de la dieta en relación de 5-10/1)

COMPETENCIA POR SISTEMAS DE CICLO-OXIGENASA

PACIENTES DEPRESIVOS CON IRSS
VS. PLACEBO (N:18)
VS. OMEGA-3 (N: 52)
1 g/d (n:17); 2 g/d (n:18); 4 g/d (n:17)

MEJORÍA SIGNIFICATIVA EN ESCALASDE HAMILTON, MADRS, BECK

DOSIS ALTAS S/DIFERENCIAS CON 1G/D

"A dose-ranging study of the effects of eicosapentanoate in …
Peet, Arhcives G Psychiatry 2002; 59: 913-9191

NIVELES PLASMÁTICOS DE _6/_3 EN POST-INFARTO (N: 803, 7% DEPRESIVOS A LOS 2 MESES)

↓ **P: 0.04**

CONTROL (N: 54): 5.28 (33/6.6)
DEPRESIVOS (N: 54): 5.84 (33/6.0)

P: 0.002

CONTROL (N: 54): 3.14 (11/5.0)
DEPRESIVOS (N: 54): 3.88 (12/4.4)

Mayor depression is associated with lower Omega3…"
Frasures Smiith, Biol. Psychiat. 2004; 55: 891-896

La relación habitual es de 2/1 a 5/1, debido a que el omega-6 y el omega-3 están compitiendo por penetrar en la membrana a través de los sistemas enzimáticos de ciclo-oxigenasa. El omega-3 disminuido y el omega-6 aumentado, determinados por cromatografía gaseosa, se convierten así en marcadores fiables de trastornos del tipo depresivo.

Pregunta interactiva 4

¿La asociación de agentes dopaminérgicos en la depresión mayor refractaria es útil, pese a que no demuestren evidencia A-1?: (pergolide (Celance®), amantadina (Virosol®), pramipexole (Sifrol®)?

1. Verdadero.
2. Falso.

Respuesta correcta interactiva 4: verdadero.

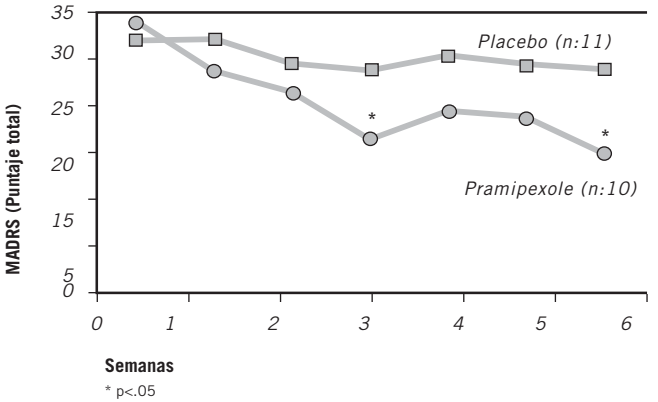
Dado que en la depresión se encuentran implicadas las vías dopaminérgicas, aparece como racional el uso de agentes prodopaminérgicos en pacientes refractarios a los antidepresivos y potenciadores habituales.

Estos agentes dopaminérgicos presentan algunas ventajas si se los combina con los IRSS, ya que favorecen la respuesta sexual. Además presentan un efecto antiapoptótico por la capacidad de aumentar la BCL2.

Tienen las desventajas de poder producir náuseas y el aumento de la dopamina, en la depresión psicótica, puede incrementar la sintomatología y el pergolide producir valvulopatías.

En un estudio realizado en pacientes con depresiones refractarias, a quienes se les administró litio o divalproato (como potenciadores, durante 2 semanas), sólo aparecieron diferencias significativas cuando se agregó pramipexole en dosis de hasta 3 mg/d durante 6 semanas. *(cuadro 9)*

Cuadro 9. POTENCIACIÓN DOPAMINÉRGICA EN LA DEPRESIÓN REFRACTARIA
(Pramipexole 1-3 mg/día Vs. Placebo, luego de 2 semanas de administrar litio o dilvaproato (Zárate y col.)



* p<.05

Pregunta interactiva 5: (de opinión)

¿Conoce alguno de los siguientes métodos de estimulación no TEC?:
- Estimulación magnética transcraneana repetitiva.
- Estimulación magnética transcraneana convulsiva.
- Estimulación vagal con marcapaso.
- Estimulación profunda transcraneal de la región del cíngulo 25,
que actualmente se ensayan o están aprobados por la FDA o el Mercado Común Europeo para su uso clínico en la depresión refractaria?

1. Sin conocimiento.
2. Conocimiento bajo.
3. Conocimiento alto.

Respuesta interactiva 5: el 70% no tiene conocimiento.

La estimulación magnética transcraneal repetitiva se basa en el principio de inducción mutua descrito por Faraday en 1831. El mismo enuncia que un campo magnético se puede transformar en un campo eléctrico y, viceversa, un campo eléctrico en uno magnético. *(cuadro 10)*

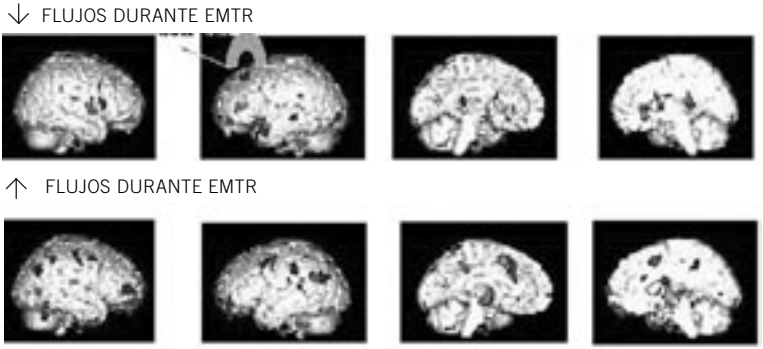
Cuadro 10. ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEANA REPETITIVA

Equipo Neurostar (R), Neuronetics Inc, Malvern, Pa, USA.

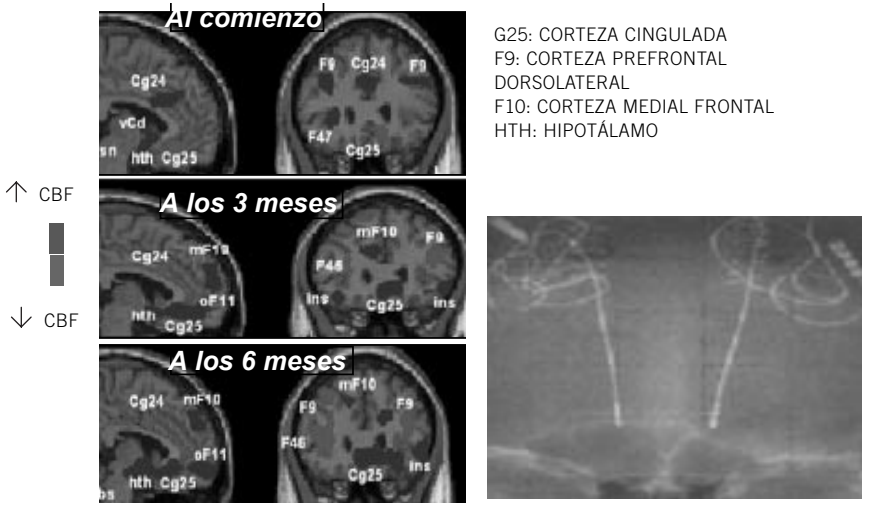
El equipo consta de un generador de energía que a través de unos colimadores trasmite energía magnética a unos discos en forma de 8; dicha energía penetra a través de la piel, el tejido celular subcutáneo, hueso, meninges y llega finalmente al tejido cerebral. Dada la cantidad de agua y de la lipofilia presente, esta energía se transforma en eléctrica, lo que permite así la modificación neurobiológica en los distintos sistemas de neurotransmisores del cerebro.

En la actualidad se utilizan potenciales desinhibitorios de 20 Hertz repetitivos, que producen el aumento y disminución del flujo sanguíneo en diferentes áreas asociadas a la depresión. *(cuadro 11a)*

Cuadro 11a. ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL REPETITIVA
(SPECT: FLUJOS SANGUÍNEOS)
(Fitzgeral et al 2003; Loo et al 2003 Niyazov DM, Butler AJ 2005)



Cuadro 11b. ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL PROFUNDA P 25
(PET: FLUJOS SANGUÍNEOS)
(Helen Mayberg , Lozano Andres, Neuron, 2005; 45: 651-660.Barbas H., BMC Neurosci, 2003; 4: 25)

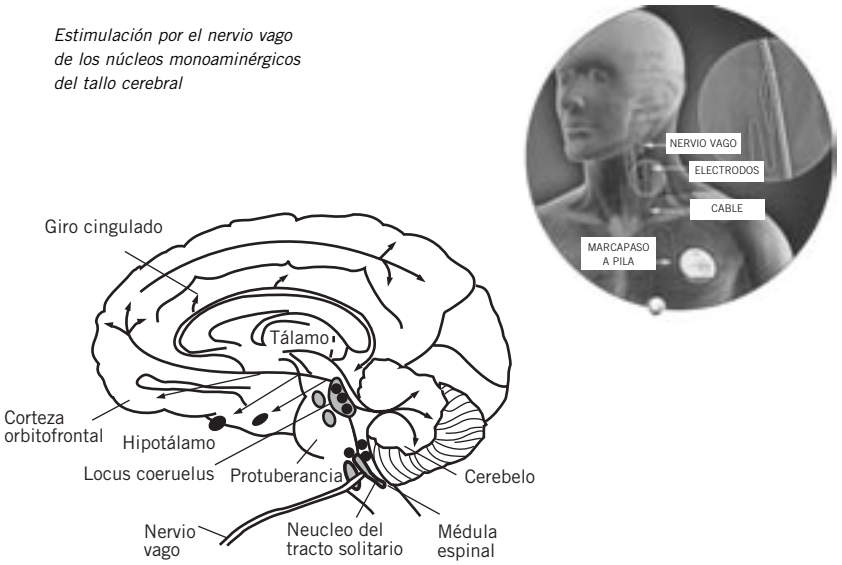


Otro procedimiento en investigación es la estimulación profunda del cíngulo 25. Se realiza por neurocirugía estereotáxica cerebral; permite estimular repetitivamente a través de la implantación de un electrodo dentro de la zona del cíngulo 25. En el cuadro 11b se observa en la tomografía por emisión de positrones (PET) las modificaciones obtenidas en la corteza cingulada anterior, F9, la corteza prefrontal dorso-lateral, la corteza medial frontal, a los 6 meses de evolución.

El estímulo vagal con marcapaso tiene el uso médico aprobado por la FDA de EEUU para pacientes depresivos refractarios. Existe un estudio en 205 pacientes que muestra, luego de 24 meses, un aumento de la remisión. *(cuadro12)*

Cuadro 12. ESTIMULACIÓN VAGAL CON MARCAPASO
(Vagus Nerve Stimulation, VNS Therapy (R), Cyberonics Inc. EE.UU.)

Estimulación por el nervio vago de los núcleos monoaminérgicos del tallo cerebral



Se implanta un electrodo en el nervio vago izquierdo del cuello y a través de un bolsillo infraclavicular se coloca el generador de energía, el cual va a ser regulado por un técnico que medirá la frecuencia, el impulso y la intensidad de la acción que producen estímulos aferentes. Estos estímulos actuarían sobre el locus coeruleus y, a través de sus proyecciones, con todos los sistemas relacionados con los trastornos del estado de ánimo.

Pregunta interactiva 6
En el alcoholismo, ¿con qué frecuencia utiliza los siguientes fármacos anticraving?:
- antagonistas opiáceos (naltrexone);
- antagonistas serotoninérgicos 5HT-3 (ondansentron);
- agonistas gabaérgicos (acamprosato, topiramato).

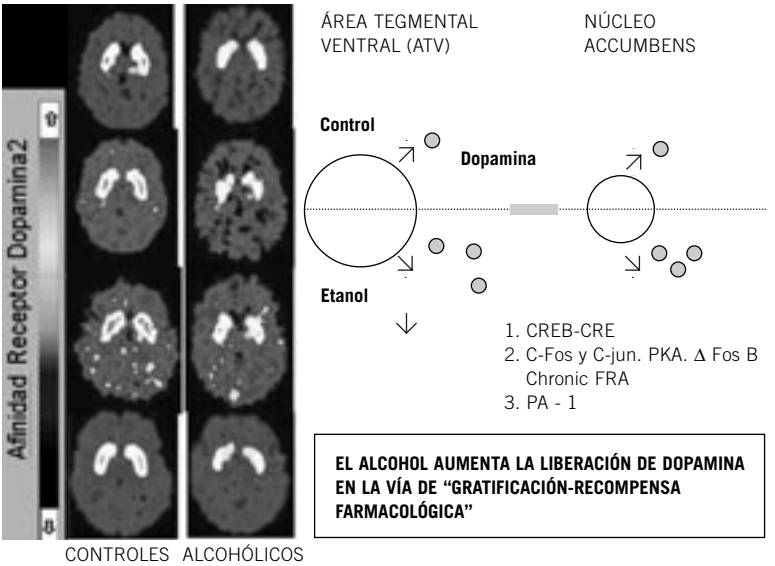
1. Nunca.
2. Pocas veces.
3. Habitualmente.

Respuesta interactiva 6: entre nunca y pocas veces suman el 70%.

La permisión alcohólica reconocida internacionalmente es en la actualidad de 21 copas por semana para el hombre y 20 para las mujeres. Es frecuente el mayor consumo de alcohol en pacientes depresivos, independientemente del deseo alcohólico o "efecto craving".

En el alcoholismo se encuentran involucradas diferentes áreas cerebrales: el área tegmental ventral y el núcleo accumbens. La liberación de dopamina es mayor en consumidores de etanol, donde la potencia es 2 o 3 veces mayor en la señal, que en los controles. *(cuadro 13)*

Cuadro 13. GRATIFICACIÓN-RECOMPESA DOPAMINÉRGICA, EN EL ALCOHOLISMO

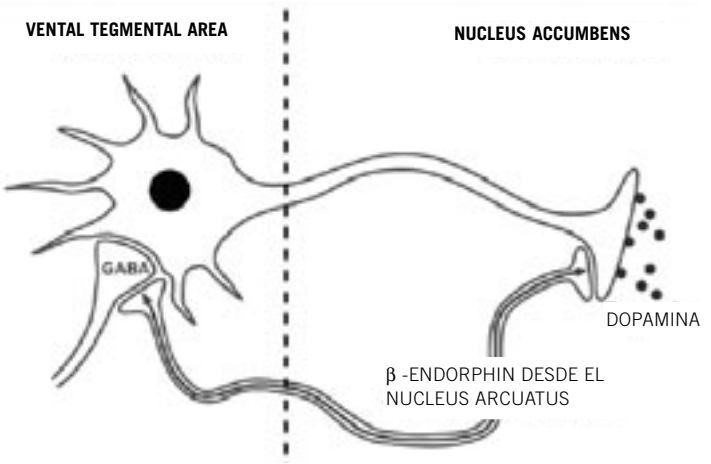


El etanol produce inducción de memoria a largo plazo, y conductas de búsqueda fundamentalmente a través de dos sistemas:

A) inducción de la acción del AMPc, por el aumento de la trascripción genética en el sitio CRE del genoma;
B) a través de la acción sobre genes de activación inmediata C- FOS y C-Jun que estimulan proteínas mucho más estables en el tiempo, como el _ FOS, involucradas en nuevos comportamientos .

Dentro de los fármacos anticompulsivos o anticraving el más utilizado es la naltrexona, que bloquea la vía endorfínica (receptor mu) proveniente del núcleo arcuato, relacionadas con la liberación del GABA en el área tegmental ventral, y con la liberación de dopamina en el núcleo accumbens. Actúa bloqueando la dopamina mesencefálica, en dosis de 50 y 100 mg/d. *(cuadro 14)*

Cuadro 14. FÁRMACOS ANTI-COMPULSIVOS DEL DESEO DE BEBER ALCOHOL (ANTI-CRAVINGS)



NALTREXONA (REVEZ®)

• BLOQUEA PÉPTIDOS OPIÁCEOS (REGULACIÓN GABA-DA)
• BLOQUEA DA EN EL MESENCÉFALO
• 50-100 MG/D

ACAMPROSATO (CAMPRAL®)

• ES UN PROGABA.
• BLOQUEA NMDA Y CA++
• 2-4 TABLETAS DE 333 MG/DÍA

ONDANSETRÓN (CENTRON®)

ANTAGONISTA 5-HT3/4 ANTIEMÉTICO.
BLOQUEA DA MESOCORTICO-LÍMBICA
2-4 MG/DÍA.

TOPIRAMATO (TOPAMAC®, TOPICTAL®,ETC)

AUMENTA GABA-A.
DISMINUYE DOPAMINA MESOCÓRTICO-LÍMBICA.
ANTAGONIZA AMPA,KAINATOS
BLOQUEA CA++: L,N)
100-300 MG/D

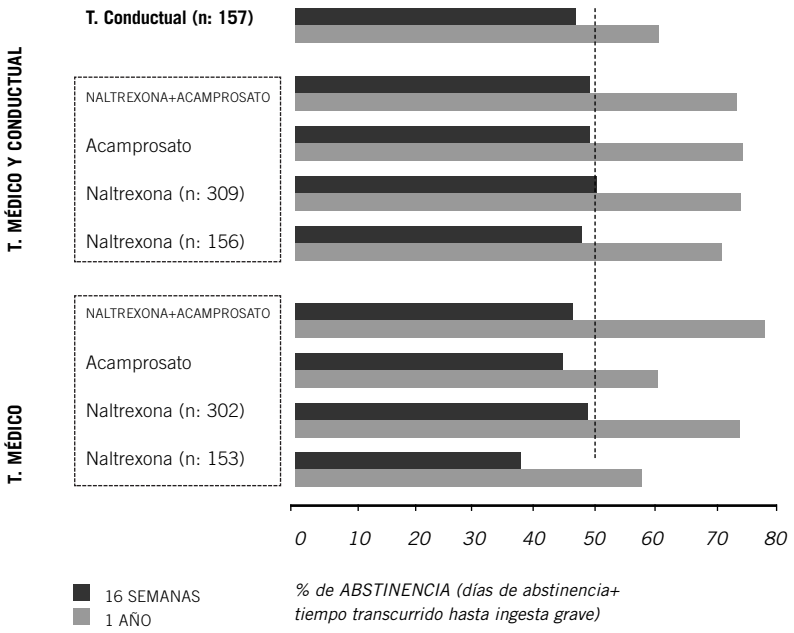
El acamprosato ha demostrado menor efectividad en los estudios clínicos. Produce liberación de GABA y bloquea los receptores NMDA.

El ondasentron es un antagonista 5HT-3, de gran utilidad como antiemético en pacientes que reciben quimioterapia. Está más indicado en pacientes jóvenes con alcoholismo de inicio reciente.

El topiramato aumenta la liberación de GABA, disminuye la dopamina meso-córtico-límbica, antagoniza los receptores ionotrópicos y bloquea los canales de calcio de liberación lenta y rápida. Las dosis utilizadas son entre 100 y 300 mg/d; es efectivo ante la existencia de antecedentes familiares.

En un estudio que incluyó a 1.383 pacientes, a quienes se les administró durante 16 semanas naltrexona, acamprosato, se les permitió concurrir a los grupos de alcohólicos anónimos y se los comparó en forma doble ciega vs. el tratamiento médico, que consistía en 9 visitas vs. el tratamiento conductual, que se desarrollaba durante 20 sesiones de 50 minutos cada una, se notaron diferencias a favor de la naltrexona. Luego de las 16 semanas la naltrexona se diferencia del placebo en la cantidad de días de abstinencia y la prolongación del tiempo transcurrido hasta una ingestión grave. *(cuadro 15)*

Cuadro 15. ANTI-ALCOHÓLICOS: NALTREXONA, ACOMPROSATO VS. TRATAMIENTO MÉDICO (9 VISITAS) VS. TRATAMIENTO CONDUCTUAL (20 SESIONES DE 50´)
"Interventions for alcohol dependence.The COMBINE: a randomized controlled trial", Anton; JAMA 2006; 295: 2003-2017



Existe un efecto placebo en el tratamiento médico conductual vs. el tratamiento conductual sin placebo, ya que mejoran en mayor proporción los que tomaron placebo, es decir, que el efecto placebo de tomar la medicación es positivo, porque en 16 semanas el paciente consume menos. Pero cuando se analiza al año de duración, la naltrexona se sigue diferenciando del grupo de placebo. *(cuadro 16)*

Cuadro 16. ANTI-ALCOHÓLICOS: NALTREXONA, ACOMPROSATO VS. TRATAMIENTO MÉDICO (9 VISITAS) VS. TRATAMIENTO CONDUCTUAL (20 SESIONES DE 50') *"Interventions for alcohol dependence.The COMBINE: a randomized controlled trial", Anton; JAMA 2006; 295: 2003-2017*

CONCLUSIONES DEL ESTUDIO COMBINE ANTI-ALCOHÓLICO:

1. LA NALTREXONA Y EL TRATAMIENTO CONDUCTUAL AUMENTAN LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO MÉDICO.

2. EL TRATAMIENTO CONDUCTUAL CON PLACEBO MEJORA LA EFICACIA AL COMIENZO DEL TRATAMIENTO (EFECTO PLACEBO), PERO LA "EFICACIA PLACEBO" DESAPARECE AL AÑO.

3. EL ACOMPROSATO NO SE PUDO DIFERENCIAR ESTADÍSTICAMENTE DEL PLACEBO.

Todos los tratamientos conductuales que se realizaron se diferencian del tratamiento con placebo, por consiguiente, el tratamiento farmacológico incide positivamente en el tratamiento antialcohólico.

La diferencia al año entre el efecto placebo, es decir, el tratamiento conductual con placebo y sin placebo muestra que al paciente le sirvió ese efecto placebo por un año, después de un año ya no existe diferencia.

Se concluye, entonces, que la naltrexona y el tratamiento conductual aumentan la eficacia del tratamiento médico.

En el estudio con topiramato, si se comparan las compulsiones para beber y las interferencias para beber, en la escala del deseo por el alcohol (craving), se observa que con placebo no hay grandes modificaciones; sólo cuando se administra topiramato a 300 mg/d, luego de las 2 semanas se obtienen las diferencias estadísticamente significativas. *(cuadro 17)*

Con estos fármacos, si bien el paciente no abandona el alcohol, le permite obtener una abstinencia parcial.

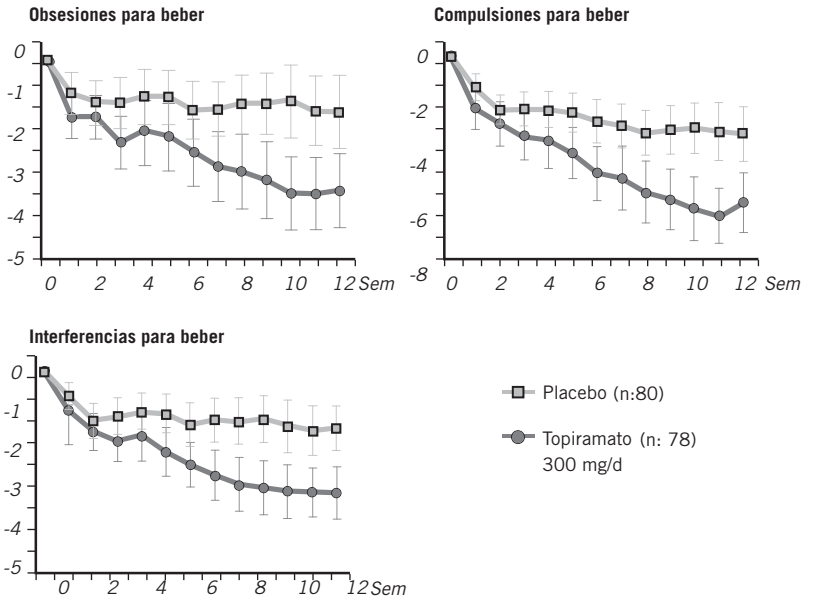
Pregunta interactiva 7

¿En el trastorno por ansiedad generalizada (TAG) cuántas semanas espera para obtener remisión sintomatológica con el antidepresivo que eligió?

1. _ mes.
2. 1 mes.
3. 2-3 meses.
4. 4-6 meses.
5. 6-8 meses.
6. + de 8 meses.

Respuesta interactiva correcta: 6-8 meses.

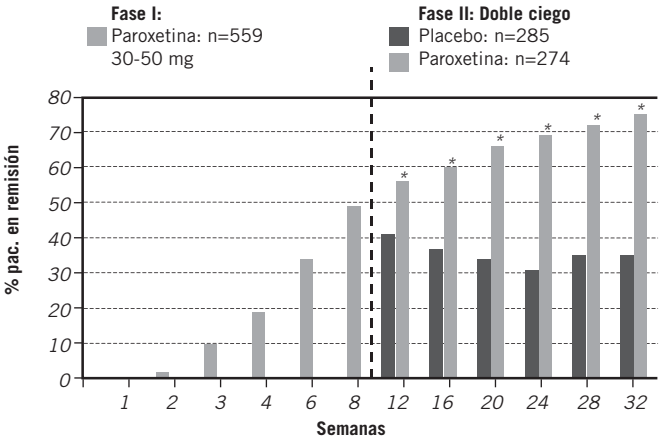
Cuadro 17. EFICACIA DE TODIRAMATO EN LA ESCALA DEL DESEO (*CRAVING*) ALCOHÓLICO (LUEGO DE 12 SEMANAS)
Johnson, Lancet 2003; 361:1677-85



Los estudios demuestran que debe realizarse un tratamiento prolongado con antidepresivos para que los síntomas de la ansiedad remitan adecuadamente.

En un estudio realizado a largo plazo con un IRSS, como la paroxetina, se administró a más de 500 pacientes paroxetina durante de 8 semanas. En ese lapso remitió en el 50% la sintomatología. A continuación se los randomizó en forma doble ciega con placebo. En el grupo que continuó recibiendo paroxetina durante 32 semanas se observó un aumento del índice de remisión, hasta alcanzar el 80%. *(cuadro 18)*

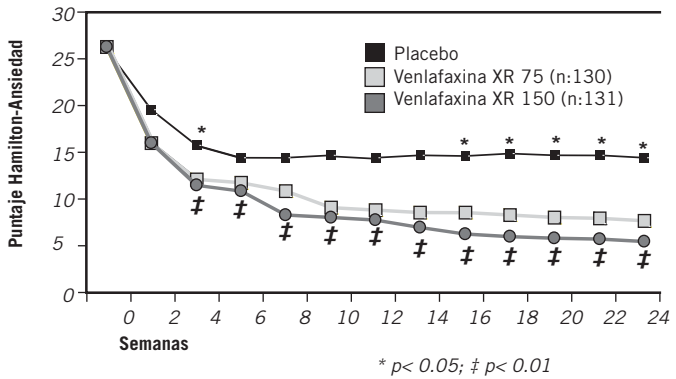
Cuadro 18. TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA
REMISIÓN CON TRATAMIENTO PROLONGADO CON IRSS (PAROXETINA)
(Stocchi, J Cl Psychiatry 2003; 64: 250-258)



**p< 0.01 Vs. placebo* *Remisión: HAM-A <7*

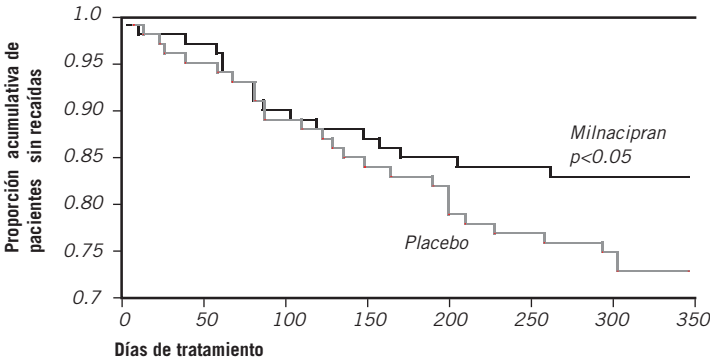
Resultados similares se obtuvieron con los antidepresivos de acción dual, como la venlafaxina, en dosis de 75-150 mg vs. placebo *(cuadro 19)* y el milnacipran. *(cuadro 20)*

Cuadro 19. TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA
REMISIÓN CON TRATAMIENTO PROLONGADO CON DUALES (VENLAFAXINA)
("Venlafaxine ER in the treatment of GAD", Allgullander et al, British Medical Journal 2001, 179: 15-22)



** p< 0.05; ‡ p< 0.01*

Cuadro 20. TRASTORNO DEPRESIVO CON ANSIEDAD
REMISIÓN CON TRATAMIENTO PROLONGADO CON DUALES (MILNACIPRAN)
("Uso clínico de antiderpesivos duales", Diciembre 2002)



Pregunta interactiva 8
De los pacientes con tratamiento de ansiedad que presentaron depresión inicial como comorbilidad ¿qué grupo presenta la mayor probabilidad de recuperación con el tratamiento?
Entendiendo como recuperación la ausencia de síntomas durante mas de 8 semanas.

1. Pánico.
2. TAG.
3. Depresión mayor sin comorbilidad.
4. Pánico con agorafobia.
5. Trastorno de ansiedad social

Respuesta interactiva correcta: pánico.

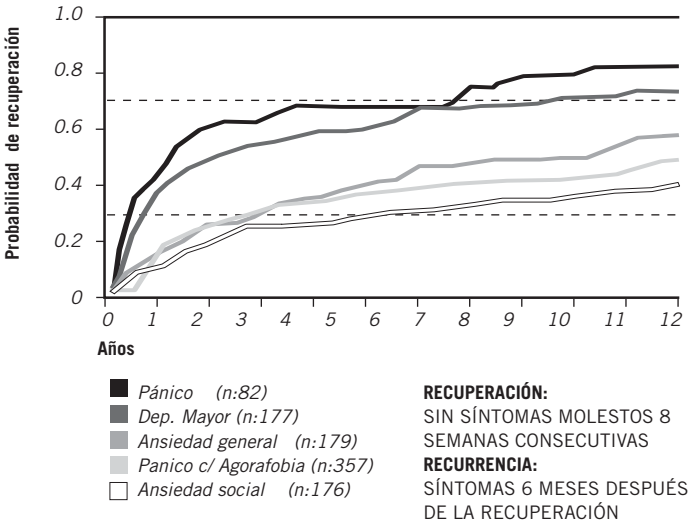
En las curvas de supervivencia se observó que en los pacientes seguidos durante 12 años, aquéllos que presentaba pánico sin agorafobia tenían los mejores índices de recuperación.

Actualmente, el mejor conocimiento de la fisiopatología del pánico ha permitido sostener que, por ejemplo, el ejercicio físico es un buen coadyuvante de la terapia psicológica y farmacológica.

El neuropéptido CCK produce el desencadenamiento de crisis de pánico en individuos sanos y panicosos. Si se administran de forma intravenosa a voluntarios sanos y se constituyen 2 grupos: uno que realiza un ejercicio físico reglado (70% de consumo de oxígeno en una plata-

forma deslizante) y otro que se mantiene en reposo, los que realizaron actividad física presentaron 40% menos síntomas panicosos que los voluntarios en reposo. *(cuadro 21)*

Cuadro 21. RECUPERACIÓN DE TRASTORNOS ANSIOSOS CON DEPRESIÓN MAYOR (N: 711)
(Análisis de Kaplan-Meier) "Influence of psychiatric Comorbidity on recovery...", Bruce y col., American J . Psych 2005; 162: 1179-1187



La base fisiopatológica es que se produce un aumento de las beta-endorfinas. La liberación del péptido natruético remite a la modulación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, donde aparece la optimización de las monoaminas.

En un estudio experimental en 2 grupos de ratas, en que un grupo era "sedentario" - no caminaban más de 2 Km/día- y otro grupo en la que se las obligaba a caminar entre 2-4 km/día, se observó que las ratas que tenían actividad física presentaban un aumento del BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), de 300 pg/ml (aeróbicas) a 100 pg/ml (sedentarias). Las conclusiones de esta investigación es que el aumento de la potencia de la transmisión sináptica conlleva a un aumento de la plasticidad y a una mejor resiliencia. *(cuadro 22)*

La combinación de antidepresivos del tipo IRSS con benzodiazepinas en el tratamiento inicial del trastorno por pánico aparece de mayor eficacia, ya que al suspender la benzodiazepina las curvas en las escalas de medición empeoran. *(cuadros 23, 24)*

Cuadro 22. INFLUENCIA DEL EJERCICIO FÍSICO EN EL TRATAMIENTO DEL DESORDEN DE PÁNICO
"The acute antipanic activity of aerobic exercise" Ströle y col. American J Psychiatry 2005; 162: 2376-2378
Van Praag , Proc Natl Acad Sci 1999; 96: 13427-13431, Nat Neurosci 1999; 2: 266–270 .

15 VOLUNTARIOS CON INDUCCIÓN AL PÁNICO POR CCK-4 IV

GRUPO 1: REPOSO
VS.
GRUPO 2: PLATAFORMA DESLIZANTE 30´ CON 70% DE CONSUMO DE OXÍGENO

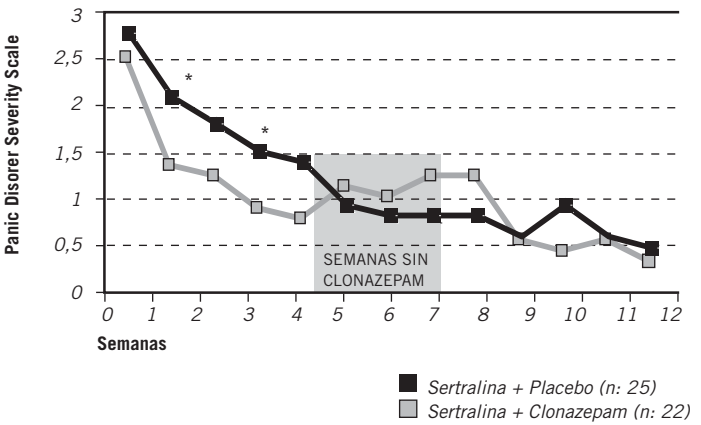
S/Ejercicio: Pánico 80%
C/Ejercicio: Pánico 40 % °

↑LIBERACIÓN DE β-ENDORFINA,↑ LIBERACIÓN PÉPTIDO NATRIURÉTICO
↑SÍNTESIS Y METABOLISMO DE MONOAMINAS, MODULACIÓN DEL EJE HPA

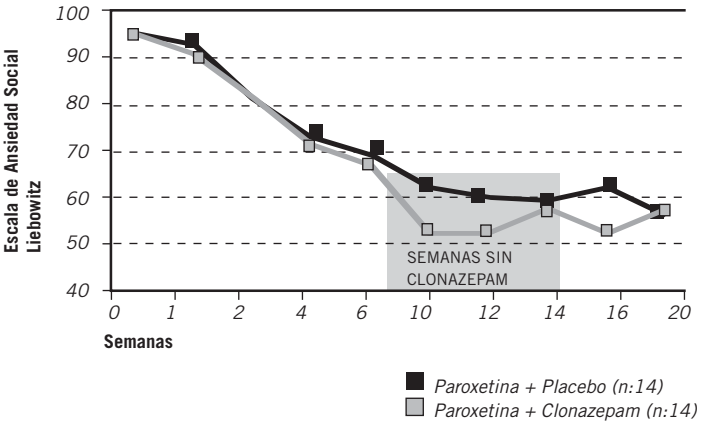
RATAS SEDENTARIAS (1-2 KM/DÍA): _ BDNF 100 PG/ML
VS. RATAS AERÓBICAS (2-4 KM/DÍA): _ ↑BDNF 300 PG/ML

↑POTENCIA TRANSMISIÓN SINÁPTICA,↑PLASTICIDAD, ↑ RESILIENCIA

Cuadro 23. INFLUENCIA DE LAS BENZODIACEPINASEN EL TRATAMIENTO DEL DESORDEN DE PÁNICO COMBINADO DE IRSS CON BENZODIACEPINAS
"Early coadministration of clonazepam with sertraline for panic disorder"
Goddardy col.: Archives G Psychiatry, 2001; 58: 681-686



Cuadro 24. INFLUENCIA DE LAS BENZODIACEPINAS EN EL TRATAMIENTO DEL DESORDEN DE PÁNICO COMBINADO DE IRSS CON BENZODIACEPINAS
"Double blind, Placebo controlled..."Seedat y col.:Journal Cl Psychiatry 2004; 65:244-248



Pregunta interactiva 8

Señale los mecanismos de acción en los nuevos fármacos que se postulan como ansiolíticos:
- Pregabalina
- Riluzone
- Tiagabina

1. Pro GABA.
2. Bloqueante glutamatérgico.
3. Bloqueante de canales de Ca.
4. Las 3 anteriores.

Respuesta interactiva correcta: las 3 anteriores.

La **pregabalina** es un análogo del GABA, regula el transportador de GABA en la recaptura del mismo y bloquea la subunidad auxiliar proteica alfa 2- delta de los canales de calcio.

La **tiagabina** aumenta el GABA extracelular y sensibiliza los receptores gabaérgicos postsinápticos.

Sus indicaciones son el dolor neuropático periférico, la epilepsia parcial y la ansiedad generalizada.

En los estudios clínicos de pregabalina entre 300-600mg/día se observa que puede diferenciarse en las escalas del placebo y de otros fármacos

ansiolíticos como por ejemplo el alprazolam pero no de los antidepresivos duales, como por ejemplo la venlafaxina.

Los efectos colaterales de este grupo farmacológico son los de los anticonvulsivos: mareos, somnolencia, ataxia, rushes cutáneos, aumento de las transaminasas hepáticas. Con el topiramato, por inhibición de la enzima anhidrasa carbónica pueden desarrollarse cálculos renales.

El **riluzol** se está postulando como una buena opción en el manejo de la ansiedad porque bloquea los canales presinápticos de calcio y sodio, disminuyendo la liberación del glutamato. Actualmente está indicado en la esclerosis lateral amiotrófica, es utilizado como ansiolítico en TAG pero su precio en el tratamiento crónico es demasiado elevado en comparación con las benzodiazepinas.

Estudio clínico comparativo de antipsicóticos atípicos en el mundo real y el conflicto de intereses

(CATIE: Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness)

El **estudio comparativo de antipsicóticos atípicos** recientemente concluido, con un total de 1.600 pacientes esquizofrénicos en el largo plazo, no puede demostrar pruebas concluyentes de diferencias entre los distintos antipsicóticos atípicos, pero sí en cambio que los pacientes esquizofrénicos abandonan el tratamiento psicofarmcológico en más del 50% de los casos antes de los 9 meses, ya sea por efectos secundarios o porque consideran que su eficacia no es suficiente para mejorar los síntomas iniciales de la consulta.

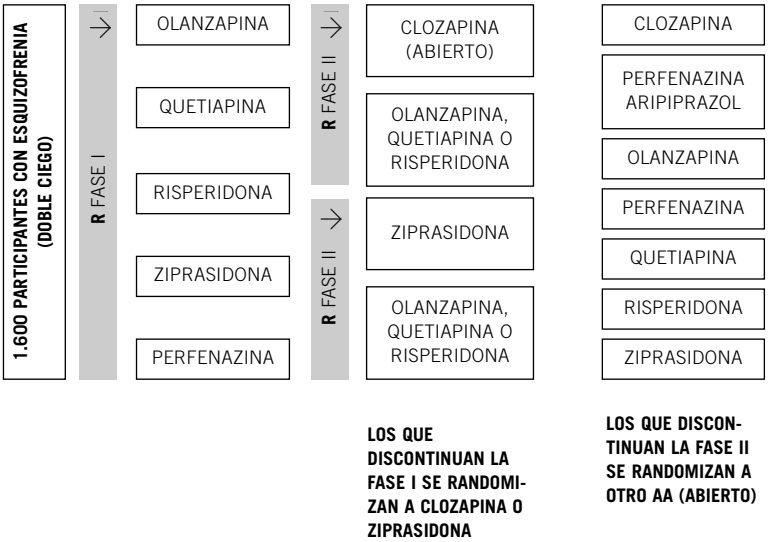
El estudio CATIE fue un intento de compatibilizar el conflicto de intereses (fue solventado económicamente por la industria farmacéutica que elabora los diferentes antipsicóticos atípicos, y diseñado y conducido por un entidad gubernamental: Instituto de Salud Mental de los EEUU -National Institute of Mental Health-) con el mundo real (se incluyeron enfermos esquizofrénicos con todo tipo de comorbilidades).

El estudio CATIE midió la efectividad y seguridad de los antipsicóticos atípicos en comparación, en una primera etapa, con un neuroléptico convencional, como es la perfenazina.

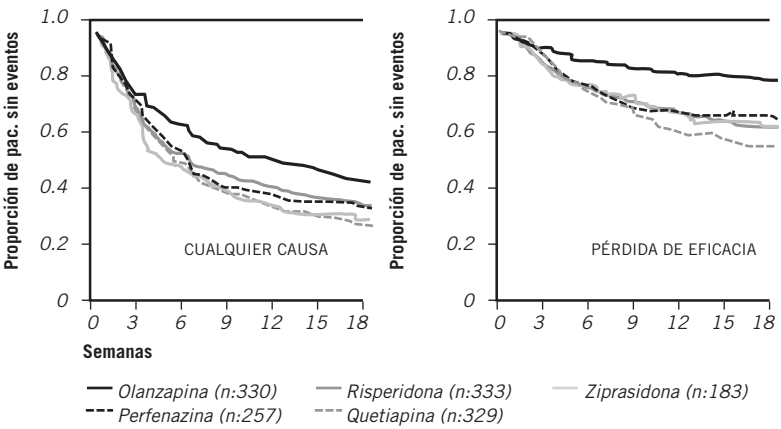
Aquellos pacientes que discontinuaron en la primera fase volvieron a randomizarse (se distribuyeron de manera aleatoria en distintos grupos).

El grupo de la clozapina fue abierto, debido a la necesidad de efectuar los controles hematológicos, en cambio los de la olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona y aripiprazol (incluido tardíamente) se realizó en forma ciega. *(cuadro 25)*

Cuadro 25. *www.catie.net*



Cuadro 26. ESTUDIO CATIE: ABANDONO DE TRATAMIENTO AA VS. PERFENAZINA
(Análisis de Kaplan-Meier)
"Effectiveness of antypsychotic drugs in patients with..." Lieberman y col.
The New England J Medicine 2005;353: 1209-1223



El mundo real del estudio CATIE demostró que la edad del tratamiento antiesquizofrénico en el largo plazo comprendía pacientes de 40 años, en su mayoría hombres que no estaban acompañados, desocupados, con una severidad moderada de la enfermedad, con comorbilidades, como son el abuso de sustancias, la depresión y el alcoholismo.

Las dosis promedio utilizadas fueron de 20 mg/día de clozapina, 500 mg/día de quetiapina, 4 mg/día de risperidona y 100 mg/día de ziprasidona.

Estudios en 11 países latinoamericanos con 770 pacientes demuestran que la olanzapina se utiliza en dosis menores (10 mg/día). En nuestro medio estas dosis de olanzapina son similares.

En la primera etapa la discontinuación del tratamiento fue del 50% a los 9 meses, sobre un total de 18 meses observados. La olanzapina superó algo este promedio.

El estudio no aclara qué porcentaje de pacientes tuvieron algún otro soporte psicoterapéutico o de contención psicosocial, para mejorar la adherencia o compliance del tratamiento. (cuadro 26)

En el segundo grupo randomizado, la risperidona y la olanzapina se diferenciaron en presentar menores abandonos que la quetiapiana y ziprasidona, así como en el grupo randomizado vs. clozapina, ésta última demostró también menores abandonos de tratamiento.

Se concluye que:

Fase I:

a) la mayoría de los pacientes discontinuaron el tratamiento antes de los 18 meses por ineficacia o intolerancia;
b) olanzapina fue la menos discontinuada. Presentó el mayor aumento de peso y de síndrome metabólico;
c) la perfenazina tuvo eficacia similar a los AA.

Fase 2:

de los que discontinuaron el tratamiento con perfenazina o AA, la olanzapina y la risperidona fueron más efectivos que los otros AA.

Fase 2a:

de los que discontinuaron el tratamiento con perfenazina o AA, la clozapina fue más efectiva que los otros AA (46% completaron 18 meses). Presentó síndrome metabólico.

No es posible tratar este tipo de enfermos si no se tiene en cuenta el conflicto de intereses del paciente respecto del aumento de peso y sín-

drome metabólico, que son unos de los elementos principales del abandono de la medicación.

En este mismo curso, hace 3 años atrás, señalábamos como conflicto de intereses en la receta médica, que Geedes, como expresión en Inglaterra de la administración pública, publicó un meta-análisis con 13.000 pacientes esquizofrénicos donde afirmaba que:

- cuando se usan dosis de Aps. convencionales menores a 12 mg de haloperidol o equivalente, los atípicos no presentan beneficios en eficacia o tolerancia, aunque tengan menores efectos extrapiramidales;
- por lo tanto, no hay razón suficiente para aconsejar AA como de primera elección.

En tanto que Davis, del consenso en EEUU respondía con una publicación donde se tomaba un meta-análisis de 21.000 pacientes esquizofrénicos que indicaba que:

- los Aps. atípicos son mejor tolerados que los convencionales por sus menores efectos extrapiramidales; y
- son mejores sobres síntomas negativos, cognitivos, afectivos e impulsivos.

El síndrome metabólico está caracterizado por:

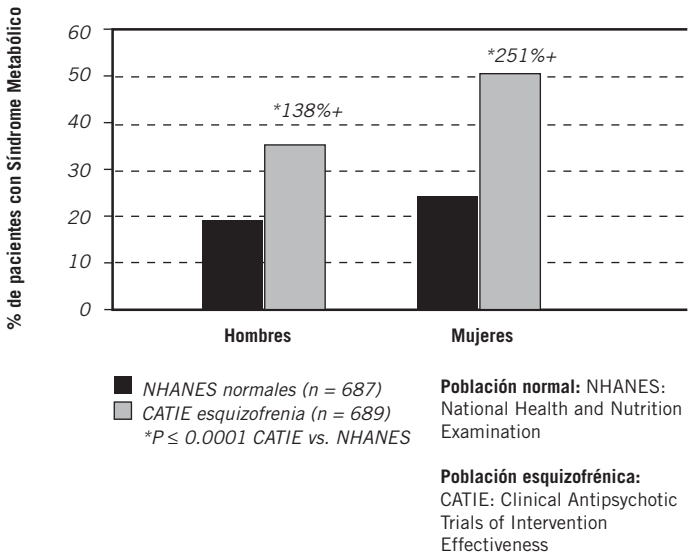
1) resistencia a la insulina;
2) índice de masa corporal superior a 25;
3) circunferencia de la cintura mayor a 102 cm. en hombres y de 88 cm. en mujeres.
4) historia familiar de diabetes, elevado peso al nacer;
5) presión arterial mayor o igual a 130-85;
6) colesterol HDL menor de 40 en hombres y menor de 50 en mujeres;
7) triglicéridos mayor a 150 mg/dl en ambos sexos;
8) historia previa de eventos cardiovasculares.

Con 3 de estos ítems alcanza para diagnosticar el síndrome metabólico y comenzar el tratamiento del mismo.

En un estudio normal de 700 pacientes con controles exhaustivos, el síndrome metabólico representa el 20% entre los hombres y el 25% entre las mujeres de la población normal. (Estudio Nhanes)

En la población esquizofrénica (estudio Catie), el síndrome metabólico representa el 40% de la población masculina y más del 50% de la femenina. *(cuadro 27)*

Cuadro 27. PREVALENCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO EN LA POBLACIÓN ESQUIZOFRÉNICA
Clinicians´ recognition of the metabolic adverse effects of antipsychotic medications, Buckley, Schizophrenia Research, 2005; 79: 281-288



Ello señala que existe un metabolismo diferente en los pacientes esquizofrénicos. (¿estrés, vulnerabilidad en el eje hipotálamo hipofisario?)

Como psiquiatras es conveniente estar atentos en el control de la medicación antipsicótica con fármacos atípicos: control de peso, de las dislipidemias, presión arterial, etcétera.

Algo para recalcar, pero de muy difícil cumplimiento por parte de este tipo de pacientes, es el que realicen dietas y ejercicios físicos.

Los fármacos que regulan la ingesta alimenticia aún no están debidamente comprobados en su eficacia con la asociación de antipsicóticos.

El **orlistat** puede producir diarreas; la **sibutramina** puede aumentar el intervalo QT, la PA y es arritmógena; el **topiramato** puede producir cálculos renales; la **amantadina** es un prodopaminérgico; la **ranitidina** en dosis de 300 mg/día produjo en algunos estudios reducción del peso en pacientes esquizofrénicos; el **rimonabant** bloquea los receptores cannabinoides CB1, por lo tanto reduce el apetito a nivel de sistema nervioso central y en el nivel periférico aumenta la liberación de adiponeptina por el adipocito, la cual se encuentra disminuida en los pacientes obesos, pero puede producir depresión e ideas de suicidio.

Conclusiones

- **Para realizar tratamientos psicofarmacológicos adecuados es necesario conocer las evidencias clínicas, biomoleculares y genéticas.**
- **Es necesario practicar la Interdisciplina Psicofarmacológica, para supervisar activamente el control clínico de los pacientes en el "mundo real", ya que éste difiere del "mundo de los ensayos clínicos".**
- **Para poder recomendar al paciente las adecuadas opciones psicofarmacológicas, el profesional deberá tener en cuenta, además del "mundo real", "el conflicto de intereses" del que forma parte.**

Bibliografía

1. **Bruce S. E., Yonkers K. A. y col.:** "Influence of Psychiatric Comorbidity on Recovery and Recurrence in Generalized Anxiety Disorder, Social Phobia, and Panic Disorder: A 12-Year Prospective Study"; American J Psychiatry, 2005; 162: 1179-1187.
2. **Buckley P. F., Miller D. D., y col.:** "Clinicians´ recognition of the metabolic adverse effects of antipsychotic medications"; 2005; 79: 281-288.
3. **Goddard A. W., Brouette T., y col.:** "Early Co administration of Clonazapam with Sertraline for Panic Disorder"; Arch Gen Psychiatry, 2001; 58: 681-686.
4. **Johnson B. A., Ait-Daoud N. y col.:** "Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomized controlled trial"; Lancet, 2003; 361: 1677-1685.
5. **Lieberman J. A., Stroup T. S. y col.:** "Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia"; N Engl J Med, 2005; 353: 1209-1223.
6. **Mathew S. J., Amiel J. M.:** "Open-Label Trial of Riluzole in Generalized Anxiety Disorder"; Am J Psychiatry, 2005; 162: 2379-2381.
7. **McEvoy J. P., Lieberman J. A. y col.:** "Effectiveness of Clozapine Versus Olanzapine, Quetiapine, and Risperidone in Patients with Chronic Schizophrenia Who Did Not Respond to Prior Atypical Antipsychotic Treatment"; Am J Psychiatry, 2006; 163: 600-610.
8. **Noaghiul S. y Hibbeln J. R.:** "Cross-National Comparisons of Seafood Consumption and Rates of Bipolar Disorders"; Am J Psychiatry, 2003; 160: 2222-2227.
9. **O´Malley SS A. R. E., Ciraulo D. A.:** "Pharmacotherapy's and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence: The COMBINE Study: A Randomized Controlled"; JAMA, 2006; 295: 2003-2017.
10. **Peet M. y Horrobin D. F.:** "A Dose-Ranging Study of the Effects of Ethyl-Eicosapentaenoate in Patients with Ongoing Depression despite Apparently Adequate Treatment with Standard Drugs"; Arch Gen Psychiatry, 2002; 59: 913-919.
11. **Pohl R. B. y Feltner D. E.:** "Efficacy of Pregabalin in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder"; J Clin Psychopharmacology, 2005; 25: 151-158.

12. **Seedat S. y Stein M. B.:** "Double-Blind, Placebo-Controlled Assessment of Combined Clonazepam With Paroxetine Compared With Paroxetine Monotherapy for Generalized Social Anxiety Disorder"; J Clin Psychiatry, 2004; 65: 244-248.
13. **Stoll A. L. y Severus W. E.:** "Omega 3 Fatty Acids in Bipolar Disorder"; Arch Gen Psychiatry, 1999; 56: 407-412.
14. **Ströhle A., Feller C.:** "The Acute Antipanic Activity of Aerobic Exercice"; Am J Psychiatry, 2005; 162: 23-78.
15. **Zarate C. A., Payne J. L. y col:** "Pramipexole for Bipolar II Depression: A Placebo Controlled Proof of Concept Study"; Biol Psychiatry, 2004; 56: 54-60.
16. **Zimmerman M. y Mattia J. L.:** "Differences Between Clinical and Research Practices in Diagnosing Borderline Personality Disorder"; Am J Psychiatry, 1999; 156: 1570-1574.
17. **Zymmerman M., Mattia J. L. y col:** "Are Subjects in Pharmacological Treatment Trials of Depression Representative of Patients in Routine Clinical Practice?"; Am J Psychiatry, 2002; 159: 469-473.

c2.

Disociación, enfermedades autoinmunes, trastornos de la alimentación

SILVIA BENTOLILA

Sin salud mental no hay salud.
World mental health day,10 de octubre de 2004

Investigadores y clínicos señalan que el trauma, especialmente en edad temprana, tiene un alto impacto en la salud, aumentando el riesgo de padecer diversas enfermedades. Es decir, que haber atravesado situaciones de estrés extremo puede condicionar en un gran porcentaje de personas el desencadenamiento de patología somática.

Significativa asociación estadística fue hallada entre abuso y negligencia en la infancia con trastornos de la alimentación, de la personalidad, de fobias, de colón irritable, de enfermedades autoinmunes (artritis reumatoidea, fibromialgia), de abuso de sustancias, etcétera.

Historias de abuso sexual infantil son comúnmente asociadas con severos trastornos que incluyen: reflujo gastro-esofágico, colon irritable, dolor pélvico crónico, cefaleas, fibromialgia y obesidad mórbida.

Se conoce que niños crónicamente traumatizados muestran además de signos de trastorno por estrés postraumático, otros padecimientos psíquicos asociados, como déficit atencional, depresión mayor, trastornos disociativos, de la conducta, desafiante-oposicionista, de ansiedad, de la alimentación, de abuso de alcohol y de sustancias.

En personas con colon irritable, artritis reumatoidea, enfermedades autoinmunes, se encontró el común denominador de historias de severo trauma infantil. Algunos estudios han demostrado mayor incidencia de tabaquismo, conductas compulsivas y purgativas (binging, and purging).

En el 56% vs. 5% de niños rumanos institucionalizados se encontraron marcadores positivos para el virus de la gripe y del herpes. Ello da cuenta de una hiperreactividad del sistema inmunitario en niños que han atravesado esta experiencia traumática extrema.

Estudios recientes muestran elevadas tasas de prevalencia de problemas médicos en individuos con experiencias traumáticas en la infancia (maltrato y enfermedades mentales de los padres). En estos estudios se halló significativa relación estadística con cáncer, isquemia cardíaca y enfermedad pulmonar crónica.

Existe una fuerte relación entre experiencias adversas en la infancia y serias enfermedades crónicas. (pulmonares, cáncer de hígado, fracturas -*cuadro 1*-)

Cuadro 1. REPERCUSIONES DEL TRAUMA INFANTIL

TIPO DE TRAUMA + CARACTERÍSTICAS DEL NIÑO	**TIPOS DE RESPUESTA INFANTIL**	**RESPUESTAS FISIOLÓGICAS AL ESTRÉS TRAUMÁTICO INFANTIL**		
		IMPACTO A CORTO PLAZO ESTRÉS POST-TRAUMÁTICO (PTSD)	**IMPACTO A LARGO PLAZO**	
			MENTALES	**FÍSICAS**
NATURALEZA DEL TRAUMA+ CARACTERÍSTICAS PERSONALES DEL NIÑO: INTENSIDAD, CRONICIDAD, RELACIONES PERSONALES	CONTROL DE LA SITUACIÓN AUTOCONSUELO HABLAR DEL TEMA CONTENCIÓN DESDE EL ADULTO	CORTISOL RESPUESTA INMUNE HIPERREACTIVVIDAD HIPERVIGILANCIA DÉFICT DE ATENCIÓN SUICIDIO TR. DE APRENDIZAJE ADICCIONES (ALCOHOL, DROGAS) TRASTORNOS DE LA ALIMENTACIÓN	DEPRESIÓN TR. PERSONALIDAD SUICIDIO ADICCIONES PÉRDIDAS LABORALES CRIMINALIDAD	FATIGA CRÓNICA FIBROMIALGIA ENF. CORONARIA TR. HEPÁTICOS, PULMONARES, OSTEARTICULARES

La mayor parte de los niños experimentan una combinación de hiperreactividad y disociación durante los eventos estresantes. En determinado momento de inescapabilidad, ya que para los niños resulta prácticamente imposible escapar de contextos familiares y sociales extremadamente adversos, el tipo de respuesta es disociativa. La misma es activada por la liberación de opioides endógenos que disminuyen la hiperreactividad, la conciencia al dolor, la frecuencia cardíaca y la presión arterial.

Frente a la imposibilidad de escape físico los niños pequeños emplean la disociación como escape "mental". La disociación tiende a crear un sentido distorsionado del tiempo y los sentimientos, como si lo que sucediera no fuera real, disminuyendo así la sensación de dolor. Durante un evento traumático ellos aparecen "desconectados" y luego pueden no recordar lo que sucedió.

La exposición repetida a estímulos amenazantes causa una "sensibilización" del sistema nervioso, resultando en un patrón repetitivo de activación o reexperiencias. El sistema nervioso comienza a anticipar el trauma y rápidamente la misma activación neural puede ser promovida por estímulos de intensidad cada vez menores. El resultado es que el intenso hiperarousal o disociación pueden ser desencadenados por estresores relativamente menores como, por ejemplo, dificultades en la comprensión de un cálculo matemático en la escuela.

Se expusieron roedores a una variedad de estímulos predadores en un lugar donde no existían posibilidades de escape, todos entraron en una fase profunda de freeze o congelamiento de hasta 30 minutos. Hubo gran bradicardia asociada con arritmias y tono vagal. (parasimpático).

Se inmovilizaron pollitos recién nacidos, a un grupo se le permitió que se recuperara espontáneamente, a otro con provocaciones, y a otro no se lo sometió a la inmovilización. Luego se testeó la resiliencia al evitar la muerte por agotamiento y se encontró lo siguiente:

- murieron primeros en el grupo al que no se le permitió recuperar la movilidad espontáneamente;
- murieron segundos en el grupo que no fue expuesto a la inmovilización;
- en cambio el grupo que se recuperó del freeze de manera espontánea vivió más tiempo. ("lo que no mata fortalece")

Ratones salvajes nadan hasta 60 s.f. antes de morir de cansancio. Si experimentan inmovilidad previamente en las manos del investigador, puestos luego en el agua, mueren en minutos.

La respuesta del freeze está asociada a un alto riesgo si no se permite una recuperación espontánea. Animales que sufren shock en un lugar

sin posibilidades de fugarse, aunque luego se le presenten, permanecen en freeze. Animales expuestos a shock con posibilidades de fuga, rápidamente aprenden a usar las rutas y no entran en freeze.

Un tipo de freezing ocurre cuando la "criatura" (categoría que nos incluye) se encuentra sin salida.

Van der Kolk y Nijenhuis presentaron el modelo de disociación en humanos como una analogía a la alteración de los comportamientos de defensa y recuperativos en animales expuestos al shock por inescapabilidad.

Estímulos condicionados conectados con amenaza automáticamente promueven una respuesta disociativa o de freeze, más que una respuesta específica al estímulo

La disociación persistente hace que el "animal" continuamente entre en estado de freeze delante de una gran cantidad de estímulos que pueden estar asociados a la amenaza. Numerosas investigaciones señalan como uno de los fenómenos biológicos a la reacción disociativa del sistema de recompensa de opiáceos endógena.

Probablemente contribuyen para el establecimiento de la memoria procedural condicionada en el trauma (analgesia de combate).

La liberación de endorfinas en el momento de estrés agudo tiene un importante papel en la supervivencia, y favorecen la respuesta de congelamiento (freeze).

Es lo que se ha dado en llamar la reacción del muerto, o sea que la presa simula estar muerta y el predador no la ataca (mínimos movimientos son necesarios para el ataque por parte del predador, hipnosis animal).

En el relato de Alejandra, una paciente víctima de tortura, aparece claramente cómo al hacer una reacción disociativa severa con respuesta vagal intensa, los torturadores expresaron "¡paremos que se nos va!".

La disociación, tema que se ha desarrollado el año pasado (ver: "Psicofarmacología Psicodinámica IV. Actualizaciones 2006") se asocia con tono parasimpático predominante, cognición y comportamiento de aprendizaje alterados y una tendencia a perpetuación condicionada.

El trastorno por estrés postraumático crónico es un claro síndrome bipolar de inestabilidad del sistema nervioso autónomo, alternando el distrés simpático con la predominancia parasimpática.

Los animales que salen de la inmovilidad frecuentemente manifiestan actividad motora repetitiva, por lo tanto hacen una descarga energética que los humanos habitualmente no están acostumbrados a hacer.

Niños que crecen en un entorno con persistente amenaza pueden tener una alteración basal de la vivencia del miedo y el equilibrio fisiológico; raramente tienen un "estado de calma". De modo que cuando cre-

cen inducen un estado de mayor relajación a través de la automedicación, abuso de sustancias y alcohol.

Pueden también escapar de este sentimiento crónico de ansiedad y depresión con embotamiento, a través de conductas compulsivas, exceso de comida y otros consumos.

Niños abusados descubren que en cierto punto estos sentimientos y sensaciones intolerables pueden ser bloqueadas o más efectivamente terminadas por una injuria mayor al cuerpo (automutilaciones), que puede conducir fácilmente al suicidio.

Los que padecieron abuso físico presentan un tasa de suicidio 3 veces mayor que la de la población general, llegando a 5 veces más los que fueron víctimas de abuso sexual infantil, reportándose más los intentos de suicidio masculinos.

El factor crítico del trauma parece ser la controlabilidad del resultado de la amenaza o estado de inescapabilidad o sin salida. Otro eje que merece especial consideración en personas con historia de abuso, maltrato o vivencias de estrés extremo es la memoria declarativa. (recuerdos conscientes de los eventos vividos, que involucra las vías hipocampales)

La memoria procedural (adquisición de hábitos y habilidades motoras, almacenamiento de respuestas sensorio-motoras condicionadas) es inconsciente, implícita y extremadamente resistente a desaparecer, especialmente si está conectada a informaciones disparadas por amenazas.

Aunque la memoria declarativa puede ser la responsable de la mayor parte de los síntomas cognitivos del PTSD, la procedural provee el link inquebrantable que mantiene el circuito de trauma y disociación.

La disociación persistente puede potenciar el circuito del trauma y contribuir al reactuar compulsivo del trauma.

Las características de la respuesta inmune son:

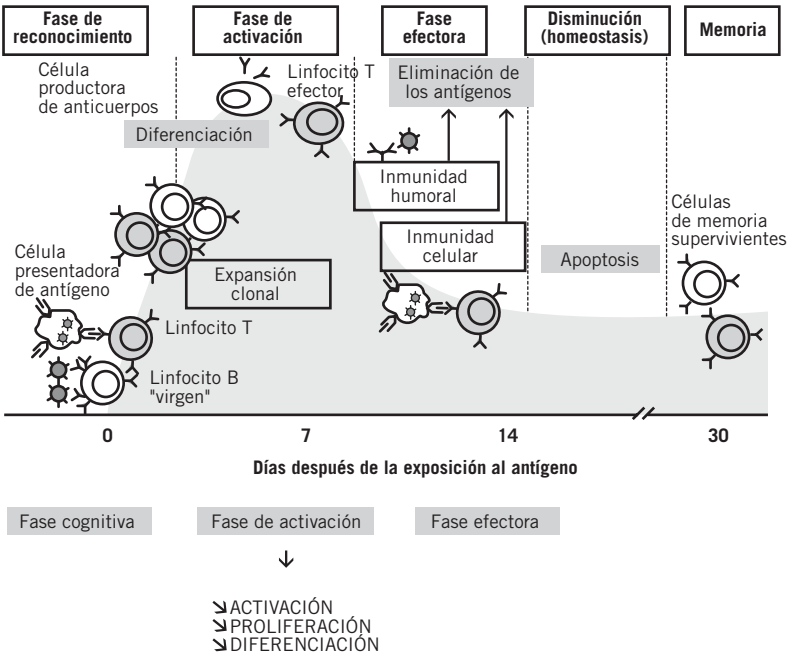
- especificidad;
- diversidad (puede discriminar entre 109 distintos determinantes antigénicos);
- memoria;
- autolimitación;
- discriminación propio-no propio (capaz de reconocer antígenos propios y extraños):
  normalmente no repuesta a los antígenos del propio individuo,
  no respuesta inmunológica: “tolerancia inmunológica”.

La tolerancia a lo propio es un proceso adquirido mediante aprendizaje de los linfocitos del individuo. El aumento del cortisol ha mostrado

inicialmente aumento de los niveles de alerta, de actividad y sentimiento de bienestar. Su prolongada elevación estimula la abstinencia, la disforia, las sensaciones de cansancio y la crónica secreción de cortisol deprime el sistema inmune.

El timo se encuentra significativamente disminuido en personas que han sido víctimas de abuso y maltrato infantil. El perfil inmunológico en la depresión y el estrés tiene semejanzas *(cuadro 3)*:

Cuadro 2. INMUNOLOGIA CELULAR Y MOLECULAR
(Abul Abbas 5º edic.)



- cursan con activación del eje-hipotálamo-hipofisario-adrenal y activación de las citoquinas proinflamatorias (il-1, il-6, tnf-a) con desviación h2;
- en la artritis reumatoidea, la esclerosis múltiple y la tiroiditis autoinmune (altamente frecuentes en personas que han padecido trauma crónico), la il1, il6 y TNF, derivados del macrófago, se encuentran relacionados con la degradación del cartílago y la erosión del hueso. El incremento de la il6 circulante predice el incremento en la severidad de la artritis;

- disbalances en los linfocitos kelper y predominio de th1/th2, superproducción de il12, tnf_ ifn _, e il10 citando a Van der Kolk podemos decir que "todo esta programado para interpretar al mundo como un lugar peligroso";
- en mujeres con abuso sexual en la infancia se ha encontrado un trastorno de los linfocitos cd45, que son las células memoria del sistema inmune;
- está aumentado el índice entre células activadas/células no activadas, lo cual hace que se altere "la tolerancia a lo propio" y el sistema inmune "ataque" las propias células.

Existe una relación entre abuso, maltrato infantil y trastornos de la alimentación. Son numerosos los estudios clínicos que muestras significativa asociación estadística. La disociación y los fenómenos de despersonalización han sido detectados en prácticamente el 98 % de los casos con la búsqueda de anestesia emocional y embotamiento de la conciencia.

Teresa, una paciente en tratamiento, relata que:

"…Parte del origen de mi obesidad es por esto … siempre calme mi ansiedad, mi abandono, mi impotencia, mi displacer con lo único que tenia a mano y me daba placer… la comida…. es el mejor anestésico…. y el más al alcance que hay… y debo aprender a cambiar de calmante… pero todavía no puedo… por eso es que me cuesta tanto controlarme… por que al estar tan mal… tan angustiada últimamente, recurrí al anestésico muchas veces…. pero como me genera culpa… .Utilicé mis llamadas "medidas extremas" para tratar de deshacer lo hecho… hace tiempo… desde que aprendí a vomitar, hace cosa de un año, que vomito siempre….me volví bulímica, como y vomito, también tomo laxantes… no puedo parar de comer y después no puedo vivir con la culpa… y sólo el vomitar me da tranquilidad… soy bulímica, golpeada y maltratada por los padres en la infancia, que además sé que me amaban y abusada por la "querida tía que la cuidaba"…¿ es verdad ?… no se… pero mi mente lo vive como verdad…Y otra parte de mi mente quiere creer que es mi invención… no puedo parar de usar la comida como anestesia y estoy conmigo, que me odio todo los días, horas y minutos de esta m… de vida, que muchas veces quise terminarla chocando con el auto, que varias veces estuve a punto de hacerlo en estos meses, que me salvaron mis reflejos de supervivencia"…

Esta carta que Teresa escribió durante su proceso terapéutico marca un progreso significativo en el que puede comenzar a integrar aspectos de su conciencia absolutamente disociados, la irritabilidad, la ira, la impulsividad y el grado extremo de disociación con el que comenzó el tra-

tamiento le imposibilitaban hasta sus relaciones laborales, al punto que la desconexión hacía que se perdiera yendo de su casa al trabajo o a cualquier otro lugar conocido, o que tomara excesivas conductas de riesgo conduciendo su vehículo sin siquiera registrarlo.

En lo que respecta a la terapéutica psicofarmacológica, se tiene siempre en cuenta la complejidad de estos cuadros y la necesidad de trabajar en equipo con los especialistas que amerite la situación. (clínicos, inmunólogos, nefrólogos, reumatólogos, gastroenterólogos, etc. -*cuadro 3*)

Cuadro 3. OBJETIVOS DE LA MEDICACIÓN EN EL TEPT CRÓNICO CON SÍNTOMAS DISOCIATIVOS SEVEROS

ANTIDEPRESIVOS IRSS SERTRALINA, PAROXETINA	↘ REDUCIR LA FRECUENCIA Y LA SEVERIDAD DE LOS SÍNTOMAS INTRUSIVOS
	↘ RESTABLECER LOS CICLOS DEL COMER Y DEL DORMIR
ANTIDEPRESIVOS DUALES VENLAFAXINA, MIRTAZAPINA	↘ REDUCIR LA TENDENCIA A INTERPRETAR LOS ESTÍMULOS ENTRANTES COMO REACTIVACIONES DEL TRAUMA
	↘ DISMINUIR EL COMPORTAMIENTO EVITATIVO
BENZODIACEPINAS CLONAZEPAN, ALPRAZOLAM	↘ MEJORAR EL ÁNIMO DEPRESIVO Y LA ANESTESIA AFECTIVA
	↘ DISMINUIR LA HIPERACTIVACIÓN CONDICIONADA A ESTÍMULOS REMINISCENTES DE LA SITUACIÓN TRAUMÁTICA
ESTABILIZADORES DEL ÁNIMO CARBAMAZEPINA, VALPROATO	↘ MANEJO DE SINTOMAS DE IMPULSIVIDAD, AUTO Y/O HETEROAGRESIÓN, PSICÓTICOS Y DISOCIATIVOS

No debemos obviar la importancia del trabajo corporal, especialmente en personas con alto impacto somático de la disociación.

La ansiedad y el sentimiento de culpa se dispara en una persona que además de padecer una enfermedad autoinmune recibe de una u otra manera el mensaje de que es ella quien se está haciendo daño y que debiera hacer algo para evitarlo y no sabe qué. Después de un evento traumático lo más importante es ayudar a que los sobrevivientes se sientan nuevamente a salvo en sus cuerpos. Las estrategias terapéuticas deben apuntar en esa dirección, evitando ser parte del circuito retraumatizante. Ningún esfuerzo será excesivo en la dirección de evitar y prevenir la violencia, el abuso, el maltrato y sus consecuencias.

Bibliografía

1. **Campbell J.:** "A celebration of nursing research on violence"; Canadian Journal of Nursing Research, 2001; 32(4): 3-9.
2. **Carrion V. G., Steiner H.:** "Trauma and dissociation in delinquent adolescents"; Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 2000; 39: 353-359.
3. **Houston, T X:** 2004; http://www.childtrauma.org
4. **Collett B.:** "Ten year review of rating scales. IV: scales assessing trauma and its effects (research update review)"; Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 2002; 41(12): 1.401-1.422.
5. **Diaz A., Simatov E., Rickert V. I.:** "The independent and combined effects of physical and sexual abuse on health, results of a national survey", Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology, 2000; 13(2): 89-99.
6. **Mulvihill D.:** "The health impact of childhood trauma: an interdisciplinary review"; Issues in Comprehensive Pediatric Nursing, University of Western Ontario, 2005; 28: 115-136.
7. **Delahanty D. L., Royer D. K. y col.:** "Peritraumatic dissociation is inversely related to catecholamine levels in initial urine samples of motor vehicle accident victims"; Journal of Trauma and Dissociation, 2003; 4(1): 65-80.
8. **Dube S. R., Felitti V. y col.:** "Childhood abuse, neglect, and household dysfunction and the risk of illicit drug use: the adverse childhood experiences study"; Pediatrics, 2003; 111(3): 564-572.
9. **Everett B., Gallop R.:** "The link between childhood trauma and mental illness: effective interventions for mental health professionals, 2001; Thousand Oaks, Canada Sage Editors.
10. **Foa E. B., Keane, T. M. y col.:** "Effective treatments for PTSD: practice guidelines from the international society for traumatic stress studies"; New York: Guilford Editors, 2000.
11. **Guthrie R. M., Moulds M. L. A.:** "Prospective study of psychophysiological arousal, acute stress disorder and posttraumatic stress disorder"; Journal of Abnormal Psychology, 2000; 109: 341-344.
12. **Koopman C., Butler D. y col.:** "Relationships of Dissociation and Childhood Abuse and Neglect with Heart Rate in Delinquent Adolescents"; Journal of Traumatic Stress, 2004; 17: 47-54.
13. **Lanius R. A., Williamson P. C. y col.:** "Brain activation during script driven imagery induced dissociative responses in PTSD: a functional magnetic resonance imaging investigation"; Biological Psychiatry, 2002; 352: 305-311.
14. **Lepore S. J., Miles H. J. y col.:** "Relation of chronic and episodic stressors to psychological distress, reactivity, and health problems", International Journal of Behavioral Medicine, 1997; 4: 39-54.
15. **Matsumoto T., Azekawa T. y col:** "Habitual self-mutilation in Japan"; Psychiatry Clin. Neurosci. 2004; 58(2): 191-198.

c3.

Tratamiento actual de los trastornos del sueño

PATRICIA FRIEDER

Y que la muerte que teme nuestra carne
Es esa muerte de cada noche que se llama sueño.
Jorge Luis Borges

Los objetivos de esta exposición son poder reconocer y diagnosticar los distintos trastornos del sueño; evaluar la relación que existe entre el insomnio y otros trastornos psiquiátricos, y presentar las ventajas y desventajas actuales de los diferentes tratamientos farmacológicos y no farmacológicos de los trastornos del sueño.

El insomnio es la percepción que tienen los pacientes de un dormir inadecuado o anormal. Consiste en la incapacidad para obtener, por la noche, la cantidad y calidad de sueño necesarias para alcanzar un desempeño eficiente y adecuado durante el día (si la vigilia es buena, se tratará de un sujeto que duerme poco, no de un insomne).

No resulta sencillo definir al insomnio, ya que se lo puede considerar desde distintas perspectivas. Puede ser visto como un síntoma, como un síndrome o como un trastorno definido. La comorbilidad es más la regla que la excepción:

- 35-40% de los pacientes tienen un diagnóstico psiquiátrico primario como causa de su insomnio;
- 10-15% de los pacientes presentan un insomnio primario;
- 90% de los pacientes que consultan por depresión, manifiestan alguna dificultad en el sueño.

Las dificultades en el sueño son parte de los criterios diagnósticos de muchos trastornos, especialmente los trastornos del ánimo y de ansiedad. Las dificultades en el sueño pueden aparecer no sólo en la fase aguda de un trastorno psiquiátrico, sino también durante los períodos de remisión.

En la atención primaria, numerosas condiciones médicas se asocian al insomnio, como dolor, menopausia, diabetes, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho, problemas prostáticos, y enfermedad pulmonar obstructiva.

El insomnio, además, tiene un alto impacto en la calidad de vida, las relaciones personales, el trabajo y el funcionamiento social.

Desde 1990 existe la Clasificación Internacional para los Trastornos del Sueño (ICSD); en 1997 se publicó su revisión, en la que se describen 84 alteraciones del sueño, que pueden agruparse en 4 categorías fundamentales:

Las dos primeras reúnen los trastornos primarios del sueño: las **disomnias** (se manifiestan clínicamente como insomnio o hipersomnia) y las **parasomnias**.

1) **Disomnias**
- Alteraciones intrínsecas del sueño.
- Alteraciones extrínsecas del sueño.
- Alteraciones del ritmo circadiano del sueño.

2) **Parasomnias**
- Alteraciones al despertar.
- Alteraciones durante la transición sueño-vigilia.
- Parasomnias asociadas con el sueño REM.
- Otras parasomnias.

3) **Alteraciones médico-psiquiátricas del sueño**
- Asociadas con alteraciones mentales.
- Asociadas con alteraciones neurológicas.
- Asociadas con otras alteraciones médicas.

4) **Otras alteraciones**

1) Disomnias

Son alteraciones que producen insomnio o excesiva somnolencia, conforman el grupo principal de las alteraciones del sueño y se dividen en tres subgrupos.

A) Trastornos intrínsecos del sueño

Son alteraciones primarias del sueño relacionadas directamente con el organismo y comprenden los siguientes tipos:

- Trastornos que producen insomnio:
a) insomnio psicofisiológico;
b) percepción alterada del sueño;
c) síndrome de las piernas inquietas;
d) insomnio idiopático.

- Trastornos que producen somnolencia excesiva:
a) narcolepsia;
b) hipersomnia recurrente;
c) hipersomnia idiomática;
d) hipersomnia postraumática.

- Trastornos que producen somnolencia e insomnio:
a) síndrome de apnea obstructiva durante el sueño;
b) síndrome de apnea central durante el sueño;
c) síndrome de hipoventilación alveolar central;
d) alteración de movimientos periódicos de las extremidades;
e) trastornos intrínsecos del sueño no especificados.

B) Trastornos extrínsecos del sueño

Se originan o se desarrollan por causas externas al cuerpo y existen también varios tipos:

a) higiene inadecuada del sueño (situaciones irregulares respecto a horarios para dormir, que traen dificultades a algunas personas pero a otras no, ingesta de cafeína, nicotina u otros estimulantes. Se deben evitar las situaciones conflictivas al final del día, para lograr un clima de tranquilidad antes de dormir);
b) trastornos del sueño asociados a factores ambientales (ruidos o luces excesivas);
c) insomnio de la altitud (suele observarse en alpinistas o en personas que viajan a más de dos mil metros de altura, sin estar acostumbradas);
d) trastornos del sueño por adaptación al estrés;
e) síndrome del sueño insuficiente (deuda de sueño);
f) trastornos del sueño ligados a horarios rígidos;
g) trastornos del inicio del sueño por alteraciones en las rutinas previas al acostarse;
h) insomnio por alergia alimentaria;
i) síndrome de la ingesta nocturna recurrente (comida y bebida);
j) trastornos del sueño en la dependencia a hipnóticos;
k) trastornos del sueño en la dependencia a estimulantes;
l) trastornos del sueño en la dependencia al alcohol;
m) trastornos del sueño de origen tóxico;
n) trastornos extrínsecos del sueño no especificados.

C) Trastornos del ritmo circadiano

Tienen una base crono-fisiológica y están relacionadas con la inadecuación del ritmo circadiano a las exigencias laborales. La persona no duerme cuando lo necesita o desea y el despertar se produce en un horario inadecuado, con lo que puede haber insomnio o somnolencia excesiva.

Se describen varios subtipos:
a) síndrome del cambio rápido de husos horarios (jet-lag, o desajuste producido en los viajes al cambiar rápidamente de zona horaria);
b) trastornos del sueño en los trabajos con turnos rotativos;
c) patrón irregular del sueño y la vigilia;
d) síndrome de retardo de fase de sueño;
e) síndrome del adelanto de fase de sueño;
f) trastornos del sueño por falta del esquema de 24 horas;
g) trastornos del ritmo circadiano no especificados.

2) Parasomnias

Son fenómenos físicos indeseables que aparecen durante el sueño. Pueden aparecer al despertar o al hacerlo parcialmente o en la etapa de comienzo del sueño. Suelen indicar una activación del sistema nervioso central e implican cambios del sistema nervioso autónomo y de la actividad músculo-esquelética. Se describen los siguientes tipos:

A) Trastornos del despertar

a) despertar confuso o incompleto;
b) sonambulismo;
c) terrores nocturnos.

Suelen presentarse como episodios confusionales y tienen algo en común con los episodios de terrores nocturnos o sonambulismo de los niños. Aparecen inmediatamente después del sueño que se acompaña de ondas lentas en el EEG.

B) Trastornos en la transición sueño-vigilia

a) movimientos rítmicos durante el sueño;
b) sobresaltos hípnicos o mioclonías del adormecimiento;
c) somniloquia;
d) calambres nocturnos en los miembros inferiores.

Son procesos fisiológicos alterados más que cambios patológicos, pero pueden producir ansiedad y angustia en el paciente y su compañero, cuando se repiten con frecuencia. Se describen los movimientos cefálicos rítmicos, u otras sacudidas nocturnas de partes del cuerpo, emisión de vocablos, a veces en forma incoherente.

C) Asociadas al sueño REM

a) pesadillas;
b) parálisis del sueño;
c) trastornos eréctiles durante el sueño REM;
d) erecciones dolorosas durante el sueño REM;
e) paro sinusal durante el sueño REM;
f) trastornos del comportamiento durante el sueño REM. (RBD)

D) Otras parasomnias

a) bruxismo;
b) enuresis;
c) ronquido primario;

d) síndrome de deglución anormal relacionado con el sueño;
e) distonía paroxística nocturna (asociada a sueño no REM);
f) síndrome nocturno de muerte súbita inexplicable (descrito en el sureste asiático);
g) síndrome de muerte súbita infantil (se cree relacionado con inmadurez del sistema respiratorio);
h) apnea del sueño del recién nacido;
i) mioclonía benigna neonatal durante el sueño;
j) síndrome de hipoventilación central congénita;
k) otras parasomnias no especificadas.

Trastornos del sueño asociados a enfermedades psiquiátricas, neurológicas y de otras especialidades médicas

A) Trastornos del sueño asociados a enfermedades psiquiátricas

- Psicosis.
- Trastornos del ánimo.
- Trastornos por ansiedad o angustia.
- Trastorno por pánico.
- Alcoholismo crónico.

B) Trastornos del sueño asociados a enfermedades neurológicas

- Enfermedades degenerativas cerebrales.
- Demencia.
- Enfermedad de Parkinson.
- Insomnio familiar fatal.
- Epilepsia relacionada con el sueño.
- Status epiléptico durante el sueño.
- Migraña.
- Cefaleas tipo cluster (en racimos).

C) Trastornos del sueño asociados a enfermedades de otras especialidades médicas

- Enfermedad del sueño (tripanosomiasis, en Africa).
- Isquemia cardíaca nocturna.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Asma durante el sueño.
- Reflujo gastroesofágico durante el sueño.
- Úlcera péptica.
- Fibromialgia.

Trastornos del sueño propuestos

Son situaciones en las que no se dispone aún de suficiente información. Se pueden mencionar:

- Poca necesidad de sueño.
- Mucha necesidad de sueño.
- Síndrome de subvigilia.
- Mioclonías fragmentarias.
- Hiperhidrosis durante el sueño.
- Trastornos del sueño asociados a la menstruación.
- Trastornos del sueño asociados al embarazo.
- Alucinaciones hipnagógicas terroríficas.
- Taquipnea neurogénica del sueño.
- Laringoespasmo durante el sueño.
- Síndrome de atragantamiento durante el sueño.

Algunas situaciones especiales relacionadas con el dormir

Ronquidos

Se definen como sonidos roncos durante el sueño, producidos por la vibración de los tejidos blandos de garganta y nariz. Varían en intensidad y calidad, dependiendo de la etapa del sueño, la posición del cuerpo, el flujo de aire que atraviesa las vías aéreas superiores y la estructura anatómica de dichas vías, que es variable para cada individuo. Pueden no tener significación patológica o formar parte del "síndrome apnea-hipoapnea obstructiva del sueño", siendo uno de los primeros síntomas de este síndrome en aparecer.

El 80% de las personas que padecen este síndrome roncan, pero la ausencia del ronquido no descarta el síndrome. El ronquido de los individuos apneicos puede exceder los 80 decibeles, y suele acompañarse de jadeos, ruidos de ahogos, bufidos, sacudidas corporales y agitación de los miembros superiores. Muchos roncadores, sin exceso de peso, sólo padecen una alteración de hábitos: casi no comen durante el día, hacen comidas copiosas nocturnas y se van a dormir casi de inmediato. Se benefician de una adecuada distribución horaria de la ingesta, con un buen desayuno, buen almuerzo y cena liviana. Deben esperar 2-3 horas antes de ir a acostarse. Los roncadores con exceso de peso deben incorporar una dieta balanceada y actividad física regular.

Apneas

Son episodios que duran 10 segundos o más en los cuales cesa la respiración. Si bien la descripción del compañero de lecho puede orientar al diagnóstico, éste sólo puede hacerse con certeza en el laboratorio del sueño.

Cuando se asocian a un ritmo de alternancia de amplitud pueden estar indicando la llamada respiración de Cheyne-Stokes, que debe hacer sospechar un trastorno metabólico cerebral o un fallo cardíaco.

Cefaleas del despertar

Es un síntoma muy frecuente en pacientes con trastornos del sueño. El 20% de los que padecen el síndrome de apneas obstructivas se despierta con cefaleas.

Somniloquia

Es frecuente a cualquier edad y más en mujeres que en hombres. En general se produce en las etapas 1 y 2 del sueño no REM, y más infrecuentemente en el sueño REM. A veces el lenguaje puede ser coherente y establecerse una conversación con el espectador.

Sonambulismo

Es más común en niños que en adultos, generalmente en el primer tercio de la noche, durante el primer período no REM. Pueden durar de 15 segundos a media hora, y suelen estar precedidos por un registro EEG de despertar con actividad delta. En algunas ocasiones pueden formar parte de crisis complejas parciales nocturnas.

El sueño normal

El sistema nervioso central presenta tres estados de actividad: el estado de vigilia (ondas beta típicas de la corteza activada y ondas alfa, más lentas, en estados tranquilos, relajados, con los ojos cerrados); el sueño REM (ondas beta) y el sueño NO REM.

El sueño normal podría definirse como una situación reversible de desconexión parcial con el medio circundante.

Desde el punto de vista fisiológico, se distinguen dos estadios del sueño:
- Etapa sin movimientos rápidos de ojos: sueño NO REM.
- Etapa de movimientos rápidos de ojos: sueño REM.

El estadio NO REM, a su vez, se divide en 4 etapas, en las cuales el umbral del despertar es bajo en la etapa 1 y alto en la etapa 4. Usualmente está asociado a una actividad mental y muscular inactiva o fragmentada. General-

mente, en condiciones normales, el sueño se inicia con sueño NO REM.
Etapa 1: es la fase de transición entre el sueño y la vigilia y equivale al 5% del tiempo total del sueño en adultos sanos. La reacción a los estímulos está disminuida, los procesos mentales son confusos y pueden aparecer mioclonías fisiológicas.
Etapa 2: es la fase de sueño superficial (ondas theta) y equivale al 45-55% del tiempo total del sueño en adultos sanos.
Etapas 3-4: es la fase de sueño profundo o sueño de ondas lentas y equivale al 10-20% del tiempo total del sueño en adultos sanos. Esta fase está relacionada con la recuperación de la fatiga diurna y la restauración de la energía física y con procesos de memoria y aprendizaje y cualquier decremento en este tipo de sueño genera trastornos en dichas funciones. (ondas delta)

En el sueño REM, también denominado sueño paradójico, se observa una activación del EEG con atonía muscular y sacudidas episódicas de los globos oculares y se presenta en forma cíclica a lo largo de la noche alternando con etapas de sueño NO REM. La actividad cerebral durante esta etapa está constituida por ensueños con notable vivencia. Las personas que sufren narcolepsia suelen iniciar el sueño en el estadio REM. Equivale al 20-25% del tiempo total del sueño en adultos sanos. Esta fase se relaciona con el procesamiento de la actividad intelectual, el aprendizaje, los procesos de adquisición, consolidación y recuperación de la memoria y, como está presente ya en la vida intrauterina, también se asocia con los procesos de maduración. Los ciclos duran alrededor de 90-100 minutos y se repiten 4 o 5 veces por noche. Al avanzar la noche, se hace más predominante la proporción de sueño REM. Al inicio de la noche el sueño REM dura 10 minutos y al final de la noche puede durar 50 minutos.

La edad va modificando la proporción de estas etapas, en los niños recién nacidos, el sueño ocupa el 70% del día y prácticamente el 50% corresponde a sueño REM, que al final de la adolescencia adquiere las características antes mencionadas. En los sujetos añosos aparecen numerosos despertares breves.

Mecanismo neural de la alternancia REM-NO REM

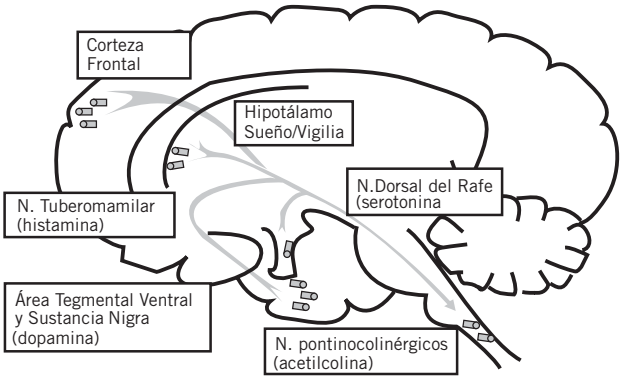
Las células REM-on (generadoras del sueño REM) son colinérgicas excitatorias. Las células REM-off (que apagan el sueño) son noradrenérgicas o serotonérgicas inhibitorias. Durante la vigilia, el sistema aminérgico pontino está tónicamente activado e inhibe el sistema colinérgico.

Durante el sueño NO REM, la inhibición aminérgica se va atenuando y la excitación colinérgica se va incrementando. Cuando comienza el sueño REM, la inhibición aminérgica se apaga y la excitabilidad colinérgica es máxima. *(cuadros 1 y 2)*

Cuadro 1. REGULACIÓN DEL SUEÑO POR MÚLTIPLES SISTEMAS NEUROQUÍMICOS

↘ SEROTONINA	↘ ACETILCOLINA
↘ NORADRENALINA	↘ DOPAMINA
↘ GABA	↘ HISTAMINA
↘ ENDORFINAS	↘ CORTICOIDES
↘ MELATONINA	↘ CORTISOL
↘ ADENOSINA	↘ ACTH
↘ SUSTANCIAS INMUNES: IL-1,IL-2, FNT	↘ COLESISTOQUININA

Cuadro 2. REGULACIÓN DEL SUEÑO POR DIFERENTES SISTEMAS ANATÓMICOS
Mignot E et al. Nat Neurosci.2002; 5(suppl):1071-1075



Insomnio. Definiciones

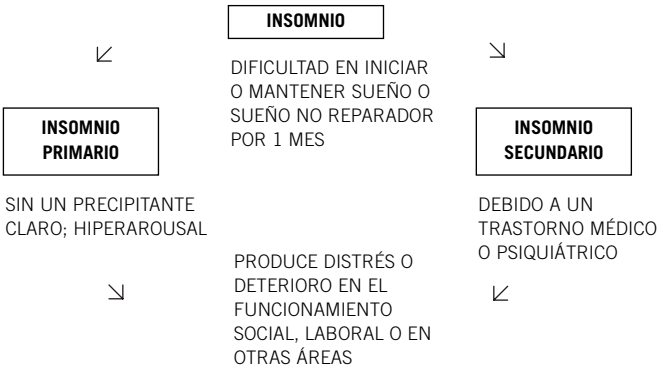
El DSM-IV define al insomnio como la dificultad de iniciar o mantener el sueño o sueño no reparador, con sensación de falta de descanso.

Debe estar presente por lo menos tres veces a la semana, durante un mes. El insomnio primario es aquel en el que no se encuentran precipitantes claros y hay un estado de "hiperarousal". El insomnio secundario puede deberse a un trastorno médico o psiquiátrico. Este estado produce distrés o deterioro en el funcionamiento social, laboral o en otras áreas. *(cuadro 2)*

Los síntomas nocturnos del insomnio consisten en una latencia del sueño aumentada, dificultad para mantener el sueño, sueño corto, de

pobre calidad. A esto se le suman síntomas diurnos, como fatiga, cansancio, somnolencia excesiva, síntomas afectivos como irritabilidad, desgano, ansiedad, abatimiento y dificultades cognitivas, como trastornos de la concentración y de la memoria, que llevan a limitaciones y restricciones en las actividades diarias.

Cuadro 2. INSOMNIO SEGÚN EL DSM-IV



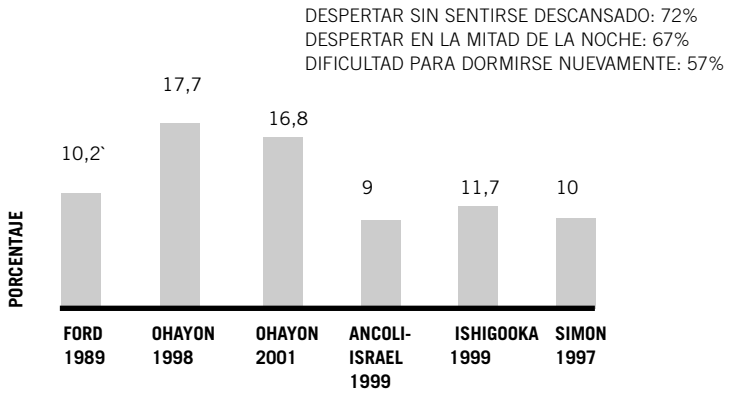
Además, en el nivel colectivo el insomnio está asociado a eventos catastróficos, como el incremento de los accidentes automovilísticos. Se sabe, por ejemplo, que el 41% de los accidentes y el 36,1% de los accidentes fatales ocurren entre las 2.00 y las 7.00 AM y entre las 14.00 y las 17.00 PM, lapsos en los que la somnolencia está incrementada y hay disminución de la capacidad funcional. También han ocurrido desastres industriales y de maquinarias, como el accidente nuclear de Chernobyl, ocurrido en la URSS en 1986, el de Three Mile Island, ocurrido en EEUU en 1979 con fuga de materiales radiactivos, por fallas en el sistema de enfriamiento del reactor; ambas a altas horas de la noche. El derramamiento de petróleo del Exxon Valdez en 1989 y las explosiones del Challenger en 1986 y del Columbia en el 2003, probablemente debido a errores humanos en lecturas de medidores.

Prevalencia

En la población general, un 36% de las personas refiere dormir mal, un 26% refiere un insomnio transitorio y aproximadamente un 10% presenta insomnio crónico, siendo las principales quejas: dificultades para conciliar el sueño, despertarse sin sentirse descansado, despertarse a mitad de

la noche o de madrugada y no poder conciliar nuevamente el sueño. El insomnio es más frecuente en las mujeres y en las personas de mayor edad, y menos frecuente en hombres y en personas jóvenes. En los jóvenes la queja más frecuente es la dificultad para conciliar el sueño y en las personas mayores es más frecuente el insomnio medio y el tardío. *(cuadro 3)*

Cuadro 3. PREVALENCIA DEL INSOMNIO CRÓNICO EN LA POBLACIÓN GENERAL ADULTA



Las consecuencias diurnas del mal dormir son numerosas:

- disminución de la calidad de vida;
- disminución de la capacidad de concentrarse y trabajar (bajos niveles de atención, concentración, agudeza mental, habilidad para razonar y resolver problemas);
- pérdida de memoria;
- aumento de la irritabilidad;
- dificultad en las relaciones interpersonales con familiares y amigos;
- somnolencia diurna con mayor probabilidad de sufrir accidentes automovilísticos;
- aún sin síntomas psiquiátricos evidentes se observan mayores niveles de depresión y ansiedad;
- mayor ausentismo laboral.

Mecanismos fisiopatológicos

Spielman y col. describieron tres tipos de factores involucrados en el insomnio:
- factores predisponentes (suelen ser heredados y son característicos de aquellos que relatan haber tenido desde épocas tempranas de la vida un sueño superficial, alterado o interrumpido por estímulos menores);
- factores precipitantes (suelen relacionarse con circunstancias personales, laborales y psicosociales);
- factores perpetuantes;

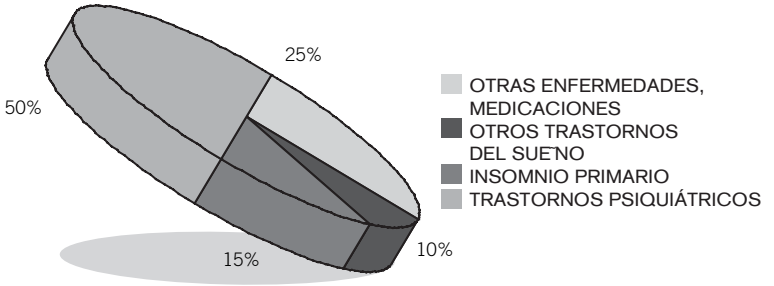
Antes de abordar el tratamiento del insomnio, se deberá evaluar el tipo de insomnio presentado:
Según la duración:
Transitorio: una a tres semanas
Crónico o persistente: más de tres semanas, años.
Según el momento de la noche en que se presenta:
Inicial o de conciliación: dificultad para quedarse dormido.
Intermedio o de fragmentación: despertarse durante la noche con dificultad para retomar el sueño.
Terminal o matinal: despertares en la madrugada con dificultad para volver a dormirse.
Mixto: combinación de los anteriores.
Según etiología:
Primario: sin causa identificable.
Secundario: con alguna causa identificable.

Comorbilidad

En el 85% de los pacientes con insomnio existe comorbilidad, ya sea con trastornos psiquiátricos (50%), con trastornos médicos o neurológicos, uso/abuso de medicación o de sustancias (25%), con otros trastornos del sueño, como apnea del sueño, síndrome de piernas inquietas, movimiento periódico de las piernas, trastornos del ritmo circadiano (10%), y sólo el 15% son insomnios primarios. *(cuadro 4)*

El insomnio es uno de los síntomas más frecuentes en los pacientes con trastornos psiquiátricos coexistentes. El 90% de los pacientes con depresión y ansiedad presentan quejas por insomnio. Está presente entre los criterios diagnósticos del DSM-IV de distintos trastornos. (manía, depresión, ansiedad generalizada)

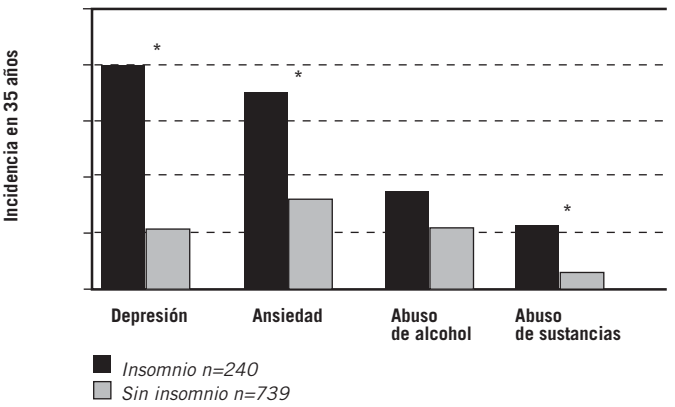
Cuadro 4. COMORBILIDAD DEL INSOMNIO (85%)



En esos casos, deberá tratarse el trastorno subyacente. A su vez, el insomnio es un factor de riesgo para trastornos psiquiátricos. En el *cuadro 5* se observa la mayor prevalencia de depresión, ansiedad, abuso de sustancias en personas que presentan insomnio en comparación con las que no lo presentan. Muchas veces resulta difícil discernir si el insomnio es lo que desencadena el trastorno, o si el insomnio vuelve más vulnerable al paciente, a la emergencia de un trastorno psiquiátrico. El insomnio puede estar alertando sobre una agudización o recaída, por ejemplo, en casos de manía y esquizofrenia.

En el *cuadro 6* se describen los distintos precipitantes del insomnio transitorio y de corto plazo.

Cuadro 5. INSOMNIO COMO FACTOR DE RIESGO PARA TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS
Breslau. Biol Psychiatry,1998



Cuadro 6. INSOMNIO TRANSITORIO Y DE CORTO PLAZO CAUSADO POR PRECIPITANTES IDENTIFICABLES

CB1INSOMNIO TRANSITORIO

- ↘ DURA POCOS DÍAS
- ↘ ES CONSECUENCIA DE ESTRÉS AGUDO O CAMBIOS EN EL MEDIO AMBIENTE
  - LUGAR NO FAMILIAR PARA DORMIR
  - ESTRÉS SITUACIONAL
  - ENFERMEDAD MÉDICA AGUDA
  - CAMBIOS EN HORARIO LABORAL
  - JET LAG
  - CAFEÍNA, ALCOHOL, NICOTINA,
  - EFECTOS ADVERSOS DE DROGAS

INSOMNIO DE CORTO PLAZO

- ↘ PUEDE DURAR HASTA 3 SEMANAS
- ↘ ESTRESORES VITALES MAYORES
  - INTERNACIÓN
  - TRAUMA EMOCIONAL
  - DOLOR
  - CASAMIENTO
  - DIVORCIO
  - MUDANZA
  - DUELO

Cambios en la arquitectura del sueño en depresión

Kupfer y col. publicaron en 1969 y en 1972 estudios sobre la arquitectura del sueño con polisomnografía, que mostraba que la depresión se caracterizaba por: deterioro de la eficiencia del sueño, reducción del sueño de ondas lentas y desinhibición del sueño REM, manifestado por un acortamiento de la latencia REM, prolongación del primer período REM e incremento de los movimientos oculares durante el período REM (incremento de la densidad REM). La alteración más importante del sueño durante la depresión es el acortamiento del tiempo desde el inicio del sueño y el primer período REM, (latencia REM acortada). Inicialmente, la latencia REM acortada fue considerado un marcador biológico para la depresión primaria, que mostró una latencia REM significativamente más corta que las depresiones secundarias (a otro trastorno psiquiátrico o médico): 39 vs. 71 minutos. Un reanálisis de estos datos y 11 estudios posteriores no confirmaron estas diferencias, que no serían específicas para algún subtipo depresivo. Inclusive, algunos estudios parecen mostrar que el acortamiento REM también podría estar presente en otros trastornos psiquiátricos y se ha encontrado una reducción del sueño de ondas lentas en pacientes con esquizofrenia, trastornos de ansiedad y trastorno por estrés postraumático.

Se discute si se trata de un marcador de "estado" o de "rasgo". Numerosos estudios muestran que estos parámetros suelen normalizarse con el tratamiento y, cuando no mejoran (continúan las anormalidades), indican una alta probabilidad de recaída, siendo en estos casos un marcador de "vulnerabilidad o de rasgo". Sin embargo, en la actualidad no puede utilizarse el acortamiento de la latencia REM, para el diagnóstico

de depresión, ya que no todos los pacientes con depresión presentan estas características (30 al 50% de los pacientes ambulatorios y 50 al 80% de los pacientes internados) y el 20% de los adultos sanos lo presenta.

Con relación al insomnio y la depresión, se ha comprobado que aproximadamente en el 50% de los casos apareció primero el insomnio y luego la depresión, lo que implicaría que el insomnio es un factor de riesgo para desarrollar depresión y que tratándolo adecuadamente podría prevenirse el cuadro depresivo.

Trastornos del ritmo circadiano

Con respecto a los trastornos del ritmo circadiano, se describen el síndrome de **fase retrasada del sueño**, que es más frecuente en adolescentes, que se caracteriza por insomnio inicial, dificultades para levantarse a la mañana, y somnolencia diurna. Se recomienda el restablecimiento de una agenda de sueño adecuada, y puede ser útil la melatonina antes de dormir, la terapia lumínica por la mañana y evitar estímulos lumínicos por la noche. El Síndrome de Fase Adelantada del sueño, es más frecuente en personas mayores. Refieren sueño y deseos de dormirse muy temprano e insomnio matinal. Es útil la terapia lumínica por la tarde. *(cuadro 7)*

Cuadro 7. INSOMNIO ASOCIADO A MEDICAMENTOS Y DROGAS ADICTIVAS

- ANTIDEPRESIVOS
- ESTIMULANTES: METILFENIDATO, PEMOLINA, ANFETAMINAS
- HORMONAS: CORTICOIDES, TIROIDEAS
- BRONCODILATADORES: SALBUTEROL, TERBUTALINA
- DESCONGESTIVOS: PSEUDOEFEDRINA
- ANTIPARKINSONIANOS: LEVODOPA
- ANTIHIPERTENSIVOS: PROPANOLOL, ATENOLOL
- AKATISIA POR ANTAGONISTAS DOPAMINÉRGICOS
- CAFEÍNA: COMÚN EN PACIENTES PSIQUIÁTRICOS. CONCILIAN EL SUEÑO, PERO CON
- DESPERTARES FRECUENTES
- ALCOHOL: PRODUCE 3-4 HS. DE BUEN SUEÑO, SEGUIDO DE DESPERTAR EN LA SEGUNDA MITAD DE LA NOCHE

La cafeína que no sólo está presente en el café, sino en otras infusiones, bebidas cola, analgésicos y descongestivos.

Apneas del sueño

La apnea del sueño, es un síndrome que se caracteriza por interrupciones frecuentes de la respiración durante el sueño. Existen tres tipos de apneas del sueño: obstructivas, centrales y mixtas. La apnea obstructiva del sueño es la cesación del pasaje de aire por la vía aérea superior a pesar de la continuidad del esfuerzo respiratorio (colapso de la vía aérea). Esta situación es determinada por un estrechamiento de la vía aérea superior durante el sueño, ya sea por las características anatómicas de la estructura facial y de la cavidad orofaríngea o por el aumento del tejido adiposo en pacientes obesos, que se colapsa durante los períodos del sueño en que se produce mayor pérdida de tono muscular (sueño REM) y muchas veces favorecida por la posición del paciente en decúbito dorsal. Las apneas determinan una disminución del oxígeno en la sangre que estimula receptores y logran despertar al paciente transitoriamente para que pueda volver a respirar (micro despertares). Estos micro despertares se producen tan seguido como apneas tenga el paciente, por lo tanto a mayor índice de apneas, mayor número de despertares, es decir mayor fragmentación del sueño y mayor somnolencia al otro día.

El 43% de los pacientes con somnolencia presenta apneas del sueño. Es un trastorno común, con mayor prevalencia en los hombres (4%) que en las mujeres (2%) en la tercera edad, con sobrepeso u obesidad. Los pacientes en general no registran los ronquidos nocturnos, los eventos hipoapneicos o apneicos y el sueño fragmentado. El cuadro presenta complicaciones fisiológicas severas por el incremento del esfuerzo ventilatorio contra una vía aérea obstruida. Los pacientes suelen presentar 20 a 40 segundos de apnea, que en algunos casos pueden llegar a durar minutos. En caso de evolucionar hacia la cronicidad aumentan la presión sistémica y arterial, con incrementos en la prevalencia de enfermedad coronaria, hipertensión arterial, cefaleas matinales, policitemia. Las personas que padecen apnea obstructiva del sueño presentan alto riesgo para accidentes vasculares cardíacos o cerebrales, y por la somnolencia diurna también se incrementa el riesgo para sufrir accidentes laborales o de tránsito.

Hipoapnea: reducción en la ventilación por obstrucción parcial de las vías aéreas, pero con consecuencias idénticas a la apnea: insaturación de oxígeno e interrupción del sueño. Reducción del volumen corriente en 50% o más y una caída del 4% o más en la saturación de oxígeno.

Se considera normal hasta 30 apneas por noche. El síndrome de apnea-hipoapnea del sueño se define por la presencia de un índice de ap-

neas/hora mayor de 5 por hora, o un índice apneas e hipoapneas/hora mayor de 10 por hora. Hay pacientes que presentan hasta 100 a 200 apneas por noche.

Toda persona de cualquier edad o sexo con ronquidos deberá ser evaluado, ya que suele ser uno de los síntomas iniciales del síndrome apnea-hipopnea, y está presente en el 80% de los pacientes con apnea.

Debe realizarse para su diagnóstico una polisomnografía con oximetría. El polisomnograma es el registro continuo y simultáneo de numerosas variables fisiológicas durante el sueño, EEG, EMG, (electromiograma submentoniano para medir el tono muscular), movimientos oculares (EOG), movimientos respiratorios, flujo de aire respiratorio, oximetría: mide la cantidad de oxígeno en sangre.

Se recomiendan como primeras medidas terapéuticas, dormir en decúbito lateral, reducción de peso, restricción de alcohol y sedantes. Pueden utilizarse antidepresivos IRSS, que suprimen la fase REM del sueño, que es cuando más apneas se producen, pero -fundamentalmente- se recomienda tratamiento quirúrgico de los factores que producen la obstrucción, oxígeno y uso de mascarilla de aire a presión constante o variable (CPAP y BIPAP). También deberán evitarse las benzodiazepinas y otros depresores respiratorios.

Bruxismo

El bruxismo es un ruido producido por la compresión reiterada de los dientes del maxilar inferior contra los del maxilar superior durante el sueño por la acción intermitente de los músculos maseteros, con dolor temporo-mandibular, desgaste del esmalte y lesiones dentales. Se estima su prevalencia en el 5-20% de la población. Suele aparecer en la etapa 2 del sueño NO REM. El tratamiento consiste en la utilización de placas de descanso y las benzodiazepinas podrían ser útiles. Los IRSS empeoran el bruxismo.

Síndrome de piernas inquietas y movimiento periódico de las piernas

Los pacientes con el síndrome de piernas inquietas (SPI), suelen manifestar insomnio (por las molestias en los miembros inferiores que dificultan la conciliación del sueño) y consecuentemente somnolencia diurna.

Los síntomas característicos de este síndrome son:

Síntomas sensoriales: parestesias/disestesias: dolor, calambres, hormigueos, movimientos ondulantes.

Síntomas motores: inquietud motriz con necesidad de levantarse y caminar.

Existe una variación diurna, con empeoramiento vespertino. También empeora con la inmovilidad y se alivia con la actividad. La prevalencia es del 10% en la población adulta.

El trastorno por movimientos periódicos de los miembros (MPM), también llamado mioclonía nocturna, se caracteriza por la presencia de movimientos estereotipados y repetitivos de piernas y pies. El paciente muchas veces desconoce esta condición (que ocurre durante el sueño), la cual generalmente es reconocida por el compañero de cama, que lo ve patear y moverse durante el sueño. Los pacientes se quejan de insomnio de fragmentación y somnolencia diurna. El diagnóstico suele confirmarse por polisomnografía. Entre las causas podemos mencionar:
- idiopática;
- familiar (30-60%);
- deficiencia de hierro (anemia ferropénica);
- insuficiencia renal (aumento de urea, pacientes en hemodiálisis);
- neuropatía periférica;
- artritis reumatoidea;
- inducida por psicofármacos (tricíclicos, IRSS);
- fibromialgia;
- embarazo.

Frecuentemente coexisten ambos síndromes (casi el 80% de los pacientes con SPI presenta MPP). Se utilizan agonistas dopaminérgicos. Con L-dopa y carbidopa el 82% de los pacientes suelen presentar potenciación. (incremento de los síntomas del cuadro clínico de base, en el largo plazo, lo que no ocurre con el pramipexol)

También se utilizan: benzodiazepinas, trazodone, gabapentin. *(cuadro 8)*

En el *cuadro 9* se describe la escala de somnolencia de Epworth, que mediante pocas preguntas permite establecer si el paciente presenta somnolencia diurna y si debe ser derivado para una polisomnografía.

¿Cuándo derivar para una polisomnografía?

Siempre que se sospeche de apnea de sueño (presencia de ronquidos, apnea, somnolencia diurna, hipertensión refractaria, quejas de sueño refractarias), sospecha de movimiento periódico de miembros, somnolencia diurna inexplicable, quejas de sueño refractarias (especialmente despertares breves repetitivos).

Cuadro 8. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS (SPI) Y DE LOS MOVIMIENTOS PERIÓDICOS DE LOS MIEMBROS (MPM)

AGENTES DOPAMINÉRGICOS:
PRAMIPEXOL / ROPINIROL (8PM)
0.125-1.0MG 0.5-4.0MG

PERSISTE DISRUPCIÓN DEL SUEÑO	RESPUESTA PARCIAL	NO RESPUESTA
↓	↓	↓
AGREGAR SEDATIVOS: TRAZODONE, BZD, GABAPENTIN	**AGREGAR GABAPENTIN U OPIÁCEOS**	**REVISIÓN DIAGNÓSTICA**

Cuadro 9. ESCALA SOMNOLENCIA DE EPWORTH

CALIFICAR DE 0 A 3 LOS SIGUIENTES ESTADOS POSIBLES: (0:NUNCA, 1: ESCASA , 2: MODERADA, 3: ELEVADA POSIBILIDAD DE DORMIRSE
1. SENTADO, LEYENDO
2. MIRANDO TV
3. SENTADO, INACTIVO, EN UN ESPECTÁCULO (TEATRO)
4. SENTADO, COMO PASAJERO O ACOMPAÑANTE EN UN AUTO, ANDANDO UNA HORA SIN PARAR
5. RECOSTADO PARA DESCANSAR, DESPUÉS DEL MEDIODÍA
6. SENTADO, CHARLANDO CON OTRA PERSONA
7. SENTADO TRANQUILAMENTE, DESPUÉS DE UNA COMIDA Y SIN BEBER ALCOHOL
8. COMO CONDUCTOR DE UN AUTO, DETENIDO ALGUNOS MINUTOS POR UN EMBOTELLAMIENTO

Tratamiento de los trastornos del sueño

Existen dos tipos de estrategias para el tratamiento de los trastornos del sueño, el tratamiento farmacológico y el no farmacológico.

- Tratamiento no farmacológico

La American Academy of Sleep Medicine publicó, en el año 1999, los parámetros prácticos para el tratamiento no farmacológico del insomnio crónico. Son técnicas conductistas, de eficacia demostrada y que implican cambiar conductas de la vigilia que afectan el sueño. *(cuadro 10)*

El tratamiento no farmacológico tiene como objetivo modificar los hábitos y patrones de conducta asociados al sueño, resolver los problemas subyacentes e impedir la progresión del insomnio transitorio al insomnio crónico. Incluye pautas de higiene del sueño, y una serie de técnicas conductuales: control de estímulo, restricción del sueño, terapia cognitivo-conductual y técnicas de relajación:

Cuadro 10. TRATAMIENTOS NO-FARMACOLÓGICOS DEL INSOMNIO

TÉCNICA	OBJETIVO
HIGIENE DEL SUEÑO EDUCACIÓN	PROMOVER HÁBITOS QUE AYUDEN AL SUEÑO, ELIMINAR HÁBITOS QUE PERTURBEN EL SUEÑO
CONTROL DEL ESTÍMULO	REFORZAR CAMA/DORMITORIO COMO ESTÍMULO DEL SUEÑO
TERAPIA DE RESTRICCIÓN DEL SUEÑO	RESTRINGIR TIEMPO EN CAMA PARA MEJORAR PROFUNDIDAD/CONSOLIDACIÓN DEL SUEÑO
TERAPIA COGNITIVA CONDUCTISTA	APUNTA A PENSAMIENTOS Y CREENCIAS MALADAPTATIVAS
RELAJACIÓN	REDUCE AROUSAL FÍSICO/PSICOLÓGICO
CRONOTERAPIA	CAMBIOS EN HORARIOS DEL SUEÑO PARA MEJORAR CALIDAD

a) control de estímulo: entrenamiento del paciente para asociar su cama y su dormitorio con un inicio rápido del sueño;
b) relajación muscular progresiva;
c) intención paradójica: consiste en convencer al paciente a que desarrolle la conducta que más teme, que es mantenerse despierto;
d) biofeedback;
e) restricción del sueño;
f) terapia cognitivo-conductual;
g) educación e higiene del sueño;
h) pautas de higiene del sueño.

Evitar el consumo excesivo de alcohol y cafeína.

Evitar ingestas alimentarias importantes inmediatamente antes de dormir.

Establecer un esquema regular de sueño que contemple horarios de despertar temprano por las mañanas, que no deben variar en más de una hora en las sucesivas mañanas.

Interrumpir la actividad laboral como mínimo 30 minutos antes de dormir.

Realizar ejercicio aeróbico regular, pero no cercano al horario de ir a la cama.

Evitar dormir durante el día (siestas).

Promover un ambiente agradable al momento de dormir: silencioso, oscuro y de temperatura adecuada.

En caso de no poder conciliar el sueño luego de 30 minutos, levantarse de la cama y sólo retornar a ella en caso de volver a sentir sueño.

No forzar el inicio del sueño. Esta conducta favorece el estado de alerta y crea circuitos de mayor tensión y ansiedad.

Mínima exposición a estímulos lumínicos a la hora de irse a dormir,

para no favorecer la aparición de fase retrasada del sueño. Las luces de lectura y las computadoras no son suficientemente intensas para generar alteraciones del ritmo circadiano.

Tratamiento farmacológico de los trastornos del sueño

- Agonistas del receptor BZD (BZD-A)
agonistas en el sitio BZ del receptor GABAa: BZD e hipnóticos no BZD
- Antidepresivos sedativos
antagonismo colinérgico, histaminérgico, adrenérgico
- Anticonvulsivantes
bloquean recaptación de GABA, modulan los canales de Ca++ α-2-β
- Antisicóticos atípicos
antagonismo dopaminérgico, histaminérgico, colinérgico y serotonérgico
- Antihistamínicos
Antagonismo histaminérgico, colinérgico
- Melatonina y agonistas del receptor de melatonina MT1 y MT2

Para los pacientes que presentan excesiva somnolencia diurna, se utilizan psicoestimulantes y modafinilo.

Benzodiazepinas

Todas las BZD son igualmente eficaces para el tratamiento del insomnio, ya que causan:
- reducción en la latencia al inicio del sueño;
- incrementan el tiempo total del sueño;
- disminuyen el número de despertarse nocturnos;
- mejoran la calidad del sueño.

Las diferencias en las BZD radican en sus características farmacocinéticas, que son las variables que determinarán cuál será más útil para el tratamiento del insomnio.

En los pacientes con insomnio de conciliación son útiles las BZD de vida media corta o ultracorta:
- midazolam 7,5 mg;
- lorazepam 1 a 2 mg;
- alprazolam 0.25 a 0.5 mg.

En los pacientes con insomnio de fragmentación o matinal, son útiles las BZD de vida media intermedia o prolongada:
- clonazepam 0.25 a 0.5 mg.

Los efectos adversos de las BZD son: somnolencia diurna, dificulta-

des en la consolidación de la memoria, tolerancia, dependencia física y síntomas de abstinencia.

Los efectos sobre el sueño de las BZD son los siguientes:
- acortamiento del sueño REM;
- aumento de la frecuencia de ciclos de sueño REM;
- acortamiento de la latencia al sueño NO REM;
- incremento de la etapa 2;
- disminución de las etapas 1, 3 y 4.

Tanto la disminución del sueño REM como de las etapas de sueño profundo son responsables de un sueño liviano, no reparador, con somnolencia diurna y de los déficit de memoria de consolidación que se observan en los pacientes. Cuando se suspenden las BZD puede aparecer un sueño REM de rebote, con pesadillas y sueños vívidos (Figura 12).

Hipnóticos no benzodiacepínicos

En este grupo encontramos compuestos con eficacia hipnótica similar a las BZD, pero sin su efecto ansiolítico o miorrelajante:
- zolpidem 5 a 20 mg;
- zopiclona 3,75 a 15 mg;
- eszopiclona 1, 2 y 3 mg;
- zaleplón 5 a 10 mg;
- zolpidem CR 6,25 y 12,50 mg (con niveles plasmáticos más elevados y reducción del tiempo despierto);
- ramelteón.

Estos fármacos son de vida media corta, por lo que no se acumulan y no presentan efectos de hang over (sedación o deterioro psicomotriz). También se considera que producen menor trastorno sobre la memoria y no suelen presentar tolerancia ni síntomas de abstinencia o rebote. Tampoco modifican la arquitectura del sueño, produciendo un sueño similar al fisiológico.

La eszopiclona, de reciente lanzamiento, es un nuevo hipnótico no BZD que ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento en el largo plazo del insomnio (juntamente con el zolpidem CR y el ramelteón, que es un agonista selectivo de receptores de melatonina MT1 y MT2, que promueve el sueño por inhibición del firing en el SNC y regula el ritmo circadiano, que aún no se comercializan en nuestro país).

La eszopiclona se caracteriza por una inducción del sueño más rápida, reduce la cantidad de despertares durante la noche y mejora el estado de alerta diurno. No presenta tolerancia para la latencia del sueño en el largo plazo, en estudios de 6 a 12 meses. *(cuadro 11)*

Cuadro 11. AGONISTAS SELECTIVOS DEL RECEPTOR BENZODIACEPÍNICO ("HIPNÓTICOS NO-BZD")

DROGA	INICIO DE ACCIÓN (MIN)	ELIMINACIÓN VIDA MEDIA (H)	DOSIS
ZOLPIDEM	10-20	1.5-4.5 HS	5-10MG
ZOPICLONA	10-30	3.5-6 HS	3.75-15MG
ZALEPLON	10-20	1-2 HS	5-10MG
ESZOPICLONA	10-30	5.5-8 HS	1-3MG
ZOLPIDEM CR	10-20	7-8 HS	6.25-12.5MG

Se encuentran en Fase III dos nuevos compuestos: indiplón y gaboxadol.

Se observa que al tratar simultáneamente la depresión y el insomnio, la mejoría es superior a la que se obtiene con el antidepresivo sólo.

¿Cuándo se indican benzodiazepinas (BZD) ó hipnóticos no-benzodiacepínicos (no BZD)?

En general se utilizan más los hipnóticos no BZD por todas las ventajas antes mencionadas. En caso de pacientes que presenten tensión muscular y ansiedad se prefieren las BZD. *(cuadro 12)*

Cuadro 12. DIFERENCIAS ENTRE HIPNÓTICOS (BZD Y NO-BZD)

BZD HIPNÓTICAS

- ACCIÓN SEDANTE, MIORRELAJANTE, ANTICONVULSIVANTE, ANSIOLÍTICA
- DEPRESORES RESPIRATORIOS
- SEDACIÓN DIURNA
- CAÍDAS, AMNESIA ANTERÓGRADA
- NO RESPETAN ARQUITECTURA DEL SUEÑO (ACORTAN SUEÑO REM, AUMENTAN LA FRECUENCIA DE CICLOS DE SUEÑO REM, ACORTAN LA LATENCIA DE SUEÑO NO REM, INCREMENTAN LA ETAPA 2 Y DISMINUYEN LA ETAPA 1, 3 Y 4 DE SUEÑO NO REM
- TOLERANCIA, INSOMNIO DE REBOTE
- FENÓMENOS DE ABSTINENCIA
- EFECTOS PARADOJALES: HOSTILIDAD DESINHIBICIÓN
- VIDA MEDIA VARIABLE

HIPNÓTICOS NO-BZD

- NO POSEEN ACCIÓN ANSIOLÍTICA, NI MIORRELAJANTE
- NO PRESENTAN EFECTOS RESIDUALES
- NO PROVOCAN TRASTORNOS EN EL DESEMPEÑO PSICOMOTOR
- MENOS TRASTORNOS EN MEMORIA ANTERÓGRADA
- RESPETAN LA ARQUITECTURA DEL SUEÑO
- NO PRODUCEN TOLERANCIA
- SÍNTOMAS DE REBOTE Y ABSTINENCIA SON MUY POCO FRECUENTES
- VIDA MEDIA CORTA O INTERMEDIA

Antidepresivos sedativos en el tratamiento del insomnio

Suelen ser muy útiles en dosis bajas y en general son muy bien tolerados. Se los prefiere en pacientes de tercera edad (que pueden presentar reacciones paradojales a las BZD, y delirios con hipnóticos no BZD), y en casos de intolerancia, ineficacia o abuso de otros fármacos. Aumentan el sueño profundo, pero los tricíclicos y la mianserina suprimen el sueño REM

Los más utilizados son:
- amitriptilina 10 a 25 mg;
- mianserina 15 a 60 mg;
- mirtazapina 7,5 a 30 mg;
- trazodone 25 a 200 mg.

Antihistáminicos

Este grupo de fármacos también se utiliza cuando existe intolerancia, ineficacia o abuso de otros fármacos, aunque se ha observado tolerancia a los efectos sedativos e hipnóticos.
- difenhidramina 25 a 100 mg;
- prometazina 25 a 100 mg.

Melatonina

La melatonina es una neurohormona sintetizada por la glándula pineal durante la noche, con efecto promotor del sueño y ajusta el ciclo sueño-vigilia a los ciclos luz-oscuridad.

No existen estudios que avalen su efectividad en el tratamiento del insomnio. Se la indica en los trastornos del ritmo circadiano: en el Jet Lag (2-3 días antes de viajar al este), en el trastorno del sueño por retraso de fase (administrar a las 18.00 – 19.00) y en el trastorno del sueño por cambio frecuente de horario de trabajo. La dosis recomendada es de 1,5 a 6 mg. Los efectos adversos más frecuentes son: mareos, náuseas y somnolencia diurna. Empeora la apnea del sueño, por lo que no debe indicarse en este trastorno.

Tratamiento farmacológico de la somnolencia
Psicoestimulantes y modafinilo

Estos fármacos se utilizan en la excesiva somnolencia diurna, como la narcolepsia y también en casos de somnolencia por fármacos.

Los estimulantes utilizados son:
- metilfenidato;
- dextroanfetamina;
- pemolina.

El modafinilo es un fármaco que fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la narcolepsia, pero actualmente se lo utiliza también en pacientes con fatiga, cansancio, dificultades en la concentración y en aquellos que presentan síntomas de sedación y somnolencia por psicofármacos. En la apnea obstructiva del sueño mejora la somnolencia pero no tiene efecto sobre la apnea.

A diferencia de los psicoestimulantes no se han reportado casos de abuso con el modafinilo. Las dosis varían entre 50 y 200 mg y los efectos adversos más frecuentes son cefaleas y náuseas.

Conclusiones

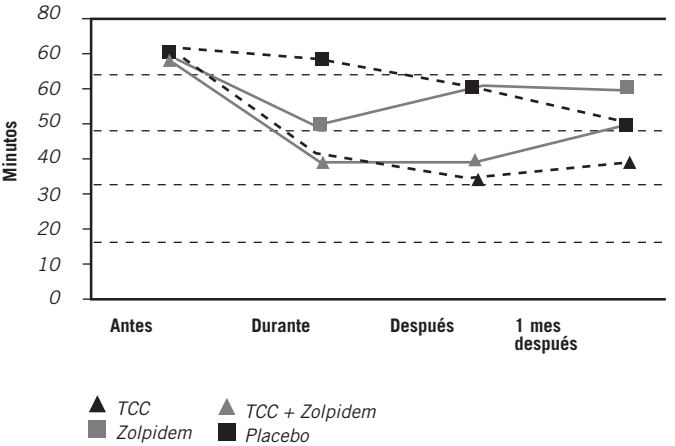
En los *cuadros 13 y 14* se observan las diferencias entre los distintos fármacos hipnóticos y un estudio realizado con 64 pacientes a los que se les administró zolpidem, placebo, combinación de zolpidem y terapia cognitiva (TCC) únicamente. En el primer mes de tratamiento, los mejores resultados se obtuvieron con la combinación de zolpidem+TCC y con la TCC sola. Luego de un año de seguimiento, los pacientes con TCC, que habían modificado los hábitos y conductas que permiten dormir con mayor satisfacción, tuvieron los mejores resultados.

En el *cuadro 15* se muestran las recomendaciones para un tratamiento farmacológico racional de los trastornos del sueño, considerando los tratamientos farmacológico y no farmacológico.

Cuadro 13. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS FÁRMACOS HIPNÓTICOS

HIPNÓTICOS BZRA	**BENEFICIOS**	**BENEFICIOS**
BZD ZOLPIDEM, ZOLPIDEM CR, ZOPICLONA, ESZOPICLONA, ZALEPLON	EFICACIA EN EL LARGO PLAZO IMPIDE LOS EFECTOS DELETÉREOS DE LA DEPRIVACIÓN DEL SUEÑO. PROMUEVE EFECTOS BENÉFICOS. DE SUEÑO ADECUADO EN TRASTORNOS COMÓRBIDOS.EFECTO PREVENTIVO EN TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS	POTENCIAL ABUSO EN PERSONAS QUE ABUSAN DE ALCOHOL Y SUSTANCIAS TOLERANCIA. RIESGO DE INCOORDINACIÓN MOTRIZ
ANTIDEPRESIVOS MIRTAZAPINA, TRAZODONE MIANSERINA, AMITRIPTILINA	BAJO POTENCIAL DE ABUSO POSEEN ACTIVIDAD ANSIOLÍTICA Y ANTIDEPRESIVA	MENOR EFICACIA QUE LOS BZRA. SEDACIÓN DIURNA. AUMENTO DE APETITO Y PESO. EFECTOS ANTICOLINÉRGICOS. SWITCH MANÍACO EN TB.
ANTIHISTAMÍNICOS ANTIPSIC. SEDATIVOS DIFENHIDRAMINA, LEVOMEPROMAZINA, PROMETAZINA, CLOTIAPINA	POTENCIAL BAJO DE ABUSO ANSIOLÍTICO, SEDATIVO	MENOR EFICACIA QUE LOS BZRA SEDACIÓN DIURNA. TOLERANCIA. AUMENTO DE APETITO Y PESO. SÍNTOMAS ANTICOLINÉRGICOS, HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA, SEP
ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS OLANZAPINA, QUETIAPINA, RISPERIDONA, ZIPRASIDONA	POTENCIAL BAJO DE ABUSO ANSIOLÍTICO. ESTABILIZADOR DEL ÁNIMO EN TB	MENOR EFICACIA QUE LOS BZRA. SEDACIÓN DIURNA. AUMENTO DE APETITO Y PESO. EFECTOS EXTRAPIRAMIDALES. ANORMALIDADES DE GLUCOSA Y LÍPIDOS
ANTICONVULSIVANTES GABAPENTIN, TOPIRAMATO PREGABALINA, TIAGABINE	POTENCIAL BAJO DE ABUSO. ANSIOLÍTICO INCREMENTA SWS*. *(*SLOW WAVE SLEEP: SUEÑO DE ONDAS LENTAS)*	MENOR EFICACIA QUE LOS BZD-A. SEDACIÓN DIURNA. DETERIORO COGNITIVO.

Cuadro 14. TRATAMIENTO DEL INSOMNIO:LATENCIA DE SUEÑO CON TERAPIA COGNITIVA, ZOLPIDEM, TERAPIA COGNITIVA+ZOLPIDEM Y PLACEBO
Jacobs et al. Cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for insomnia Arch Intern Med 2004;164:1888-1896



Cuadro 15. RECOMENDACIONES FARMACOLÓGICAS PARA EL TRATAMIENTO DEL INSOMNIO
Buysse DJ et al. American Psychiatric Publishing. Review of Psychiatry, 2005

UTILIZAR ABORDAJE CONDUCTUAL ANTES O EN COMBINACIÓN CON MEDICACIÓN →

PRIMERA ELECCIÓN:
BZRA (NO-BZD DE ACCIÓN CORTA/ INTERMEDIA) O RAMELTEON

↓

SEGUNDA ELECCIÓN:
DOSIS BAJAS DE TRAZODONE MIANSERINA, MIRTAZAPINA AMITRIPTILINA

↓

TERCERA ELECCIÓN:
CONSIDERAR COMBINACIÓN BZRA + ANTIDEPRESIVOS; QUETIAPINA/OLANZAPINA; ANTICONVULSIVANTES

- ↘ RESTRICCIÓN DEL TIEMPOEN CAMA
- ↘ FIJAR HORARIOS PARA DESPERTARSE
- ↘ NO ACOSTARSE ANTES DE TENER SUEÑO
- ↘ NO PERMANECER EN LA CAMA SALVO DURMIENDO

Bibliografia

1. **Ancoli X., Walsch J., Zaleplon:** "A novel nonbenzodiazepine hypnotic, effectively treats insomnia in elderly patients without causing rebound effecto"; J. Clin. Psychiatry 1999; 1 (Suppl 4): 114-120.
2. **Aslan S., Isik E., Cosar B.:** "The effects of mirtazapine on sleep: a placebo controlled, double-blind study in young healthy volunteers"; Sleep Med. 2002; 25: 677-9.
3. **Baillargeon L., Demers L., Ladouceur R.:** "Stimulus control: nonpharmacologic treatment for insomnia"; Can. Fam. Physician 1998; 44: 73-9.
4. **Baillargeon L., Landreville P., Verreault R., Beauchemin J. P., Gregoire J. P., Morin C. M.:** "Discontinuation of benzodiazepines among older insomniac adults treated with cognitive-behavioural therapy combined with gradual tapering: a randomized trial"; CMAJ 2003; 169: 1.015-1.020.
5. **Banno K., Delaive K., Kryger M. H.:** "Restless legs syndrome in 218 patients: associated disorders"; Sleep Med. 2000; 1: 221-229.
6. **Blanco M.:** "El sueño y sus alteraciones en psiquiatría"; en Tratado de Psiquiatría, Marchant N. y Monchablon Espinoza A.
7. **Bloom F. and Kupfer D. eds.:** "The Fourth generation of progress"; Raven Press, 1995.
8. **Breslau N., Roth T., Rosenthal L.:** "Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults"; Biol. Psych. 1998; 39: 411-418.
9. **Bootzin R. R., Epstein D., Wood J. M.:** "Stimulus control instructions"; in Hauri P. J., ed. Case studies in insomnia, New York, Plenum Medical Book; 1991: 19-28.
10. **Buysse D. J., Dorsey C. M.:** "Current and experimental therapeutics of insomnia"; in Davis K. L., Charney D., Coyle J. T., Nemeroff Ch., eds.: "Neuropsychopharmcology, the fifth generation of progress. An official publication of the American College of Neuropsychopharmacology"; Philadelphia, Lippincot Williams & Wilkins, 2002. pp. 1.931-1.943.
11. **Buysse D. J.:** "Current perspectives in insomnia"; Medscape 2005, Vol. 6 CME.
12. **Costa e Silva J. A., Chase M., Sartorius M., Roth T.:** "Special report from a symposium held by the World Health Organization and the World Federation of Sleep Research Societies: an overview of insomnias and related disorders - recognition, epidemiology, and rational management"; Sleep Med.1996; 19: 412-6.
13. **Cheson A. I. Jr, Anderson W. M., Littner M. et al.:** "Practice parameters for the non-pharmachologic treatment of chronic insomnia: an American Academy of Sleep Medicine report: Standards of Practice Commitee of the American Academy of Sleep Medicine"; Sleep Med. 1999; 22: 1.128-33.
14. DSM-IV TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado. Masson. España, 2002.
15. **Edinger J. D., Wohlgeith W. K., Radtke R. A., Marsh G. R., Quillian R. E.:** "Cognitive behavioral therapy for the treatment of chronic primary insomnia: a randomized controlled trial"; JAMA 2001; 285: 1.856-64.

16. **Edinger J. D., Sampson W. S.:** "A primary care 'friendly' cognitive behavioral insomnia therapy"; Sleep Med. 2003; 26: 177-82.
17. **Elie R., Ruther E., Farr I., Elilien G., Salinas E.:** "Sleep latency is shortened during 4 weeks of treatment with zaleplon, a novel nonbenzodiazepine hypnotic"; J. Clin. Psychiatry 1999; 60: 536-44.
18. **Jacobs G. D., Pace-Schott E. F., Stickgold R., Otto M. W.:** "Cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for insomnia: a randomized controlled trial and direct comparison"; Arch. Intern. Med 2004; 164: 1.888-96.
19. **Jasinski R., Kovacevic-Ristanovic R.:** "Evaluation of the abuse and liability of modafinil and other drugs for excessive daytime sleepiness associated with narcolepsy"; Clin. Neuropharmacol. 2000; 23 (3):149-156.
20. **Johns M. W.:** "Reliability and factor analysis of the Epworth-Sleepiness Scale"; Sleep 1992; 15 (4):376-381.
21. **Johns M. W.:** "Sleepness in Different Situations. Measured by de the Epworth Sleepiness Scale"; Sleep Med. 1994; 17: 703-710.
22. **Kaynak H., Kaynak D., Gozukirmizi E., Guilleminault C.:** "The effects of trazodone on sleep in patients treated with stimulant antidepressants"; Sleep Med. 2004; 5: 15-20.
23. **Krystal A. D., Walsh J. K., Laska E. et al.:** "Sustained efficacy of eszopiclone over 6 months of nightly treatment: results of a randomized, double-bind, placebo-controlled study of adults with chronic insomnia"; Sleep Med. 2003; 26: 793-9.
24. **Littner M., Hirshkowitz M., Kramer M. et al.:** "Practice parameters for using polysomnography to evaluate insomnia: an update"; Sleep Med. 2003; 26: 754-60.
25. **Monti J. M., Attali P., Monti D., Zipfel A., de la Giclais B., Morselli P. l.:** "Zolpidem and rebound insomnia - a double-blind, controlled polysomnographic study in chronic insomnia patients"; Pharmacopsychiatry 1994; 27: 166-75.
26. **Morin C. M., Hauri P. J., Espie C. A., Spielman A. J., Buysse D. J., Bootzin R. R.:** "Non-pharmachologic treatment of chronic insomnia: an American Academy of Sleep Medicine review"; Sleep Med. 1999; 22: 1.134-56.
27. **Nierenberg A. A., Adler L. A., Preselow E., Zornberg G., Rosenthal M.:** "Trazodone for antidepressant-associated insomnia"; Am. J. Psychiatry 1994; 151: 1.069-72.
28. **Perlis M. I., Smith M. T., Pigeon W. R.:** "Etiology and pathophysiology of isomnia"; in Kryger M. H., Roth T., Dement W. C., eds.: "Principles and practice of sleep medicine"; 4th ed. Philadelphia, Elsevier/Saunders, 2005: 714-25.
29. **Reynolds C., Kupfer D., Thase M. et al:** "Sleep, gender and depression: an analysis of gender effects on the electroencephalographic sleep of 302 depressed outpatients"; Biol. Psychiatry, 1990; 28: 673-684.
30. **Silber M. H.:** "Chronic Insomnia"; N. Engl. J. Med. 2005; 353: 803-10.
31. **Spielman A. J., Saskin P., Thorpy M. J.:** "Treatment of chronic insomnia by restriction of time in bed"; Sleep Med. 1987; 10: 45-56.

32. The International classification of sleep disorders: diagnostic & coding manual, ICDS-2. 2nd ed. Westchester, III; American Academy of Sleep Medicine, 2005.

33. Winkelman J. W.: "Psychopharmacology of Sleep Disorders"; Massachusetts General Hospital, Department of Psychiatry, Division of Postgraduate Education, September 30-October 2, 2005, Boston, Massachusetts.

34. Zemlan F. P., Mulchahey J. J., Scharf M. B., Mayleben D. W., Rosenberg R., Lankford A.: "The efficacy and safety of the melatonin agonist beta-methyl-6-chloromelatonin in primary insomnia: a randomized, placebo-controlled, crossover clinical trial"; J. Clin. Psychiatry 2005; 66: 384-90.

c4.

Introducción a la Psiconeuroinmunoendocrinología (PINE)

JAIME MOGUILEVSKY

La existencia de trastornos en el funcionamiento de los distintos sistemas del organismo relacionados con alteraciones del sistema nervioso y viceversa es un hecho que se conoce hace más de un siglo, sin embargo las bases fisiopatológicas de estas alteraciones se han ido conociendo en los últimos 20 años, gracias a descubrimientos que están permitiendo aclarar aspectos fundamentales en esta relación.

Actualmente conocemos que no sólo el sistema nervioso central (SNC) regula el funcionamiento de los distintos sistemas del organismo, siendo el responsable de alteraciones en éstos (enfermedades psicosomáticas), sino que estos sistemas o aparatos (inmunológico, neuroendocrino, digestivo, circulatorio, etc.) regulan el funcionamiento del SNC y, por lo tanto, el aparato neuropsíquico, modificando la conducta, las emociones, los sentimientos, etcétera.

Un hecho trascendental en el desarrollo de la PINE fue el descubrimiento de las hormonas hipotalámicas, que pasan a la circulación a través del sistema porta-hipofisario, sistema sanguíneo que nace en los capilares del hipotálamo, llegando a la adenohipófisis y regulando la liberación de cada una de sus hormonas.

Este hecho demuestra, concretamente, que el sistema endocrino está bajo la dependencia del SNC. Las hormonas hipofisarias actúan sobre las glándulas endocrinas o de secreción interna (tiroides, suprarrenal, gonadas), manteniendo sus estructuras y funcionamiento, y sobre otros tejidos. Las hormonas producidas por estas glándulas actúan sobre todos los tejidos de la economía, incluso el SNC, regulando funciones específicas como la conducta, el comportamiento, el estado de ánimo, etcétera.

Otro de los grandes aportes a la PINE fue el gran desarrollo de los conocimientos del funcionamiento del sistema inmunológico con sus hormonas, las citoquinas y el efecto de éstas sobre el aparato neuropsíquico y neuroendocrino. Hoy en día se sabe que las citoquinas están involucradas en los mecanismos del estrés.

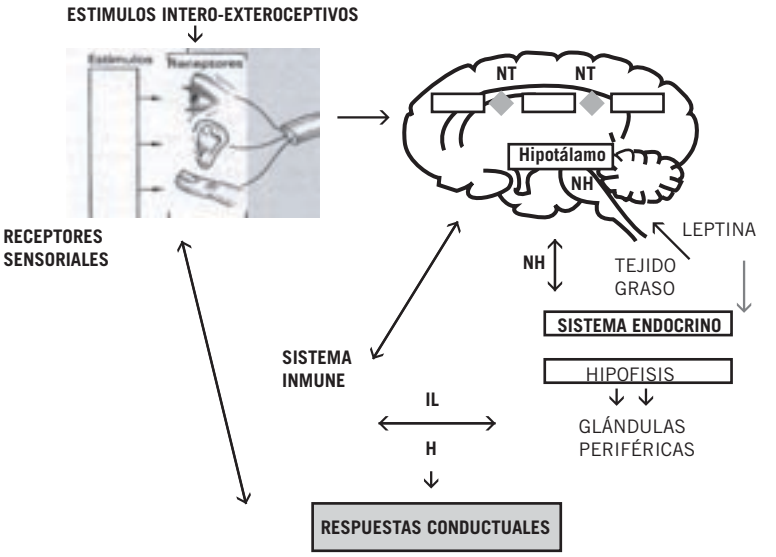
Tanto el sistema neuropsíquico, como el endocrino y el inmunológico están en conexión mediante intermediarios químicos, que son las responsables de un funcionamiento coordinado entre ambos sistemas. Estas señales químicas (hormonas, neurotransmisores, citoquinas, etc.) llegan asimismo al SNC modificando el funcionamiento de las diversas estructuras nerviosas involucradas en el mantenimiento de las funciones del organismo y que se ven reflejados en cambios adaptativos del sujeto a diversas situaciones.

Así, por ejemplo, ante una situación que el SNC considere como nociva para el organismo, pone en juego un conjunto de mecanismos que van a tender a evitar los desequilibrios que pueda causar dicha situación en el funcionamiento de los diversos sistemas. En esta respuesta actúan en forma combinada el aparato neuropsíquico, neuroendocrino e inmunológico.

El SNC es el receptor, a través de los órganos de los sentidos, de los estímulos que provienen del exterior -extereoceptivos- o los del interior -interoceptivos-. *(cuadro 1)*

Los estímulos extereoceptivos son procesados por los distintos centros cerebrales, los cuales elaboran una respuesta determinada, que es el producto del análisis de los distintos centros cerebrales. Esta respuesta es la puesta en marcha de mecanismos de adaptación que debe realizar el organismo para mantener el equilibrio de sus constantes. Así, por ejemplo, ante un cambio brusco de temperatura externa se ponen en marcha mecanismos para que este cambio no induzca modificacio-

Cuadro 1. PSICOINMUNONEUROENDOCRINOLOGIA (PINE)



nes en la temperatura corporal (mecanismos hipotalámicos de termorregulación). El aparato neuropsíquico activa complejos mecanismos de termorregulación, a través de los cuales puede mantener la temperatura dentro de los límites fisiológicos. Estos mecanismos implican la activación de los diversos sistemas de la economía como el neuroendocrinológico, el inmunitario, el respiratorio, el digestivo etcétera.

Los estímulos interoceptivos, como los pensamientos, las emociones, los sentimientos, son también situaciones a las cuales el aparato neuropsíquico evalúa, y van acompañadas por cambios sistémicos de adaptación. Bastaría citar la aparición de la sensación de miedo ante un pensamiento o recuerdo de una determinada situación desagradable.

La duración y la intensidad de los cambios a que está sometido el organismo, que ponen en marcha el funcionamiento del sistema PINE, son factores fundamentales en la evolución o bien hacia la corrección de las modificaciones que han producido estos estímulos, o bien hacia la falla de adaptación en los componentes PINE, lo cual deja paso a enfermedades que, en algunos casos, pueden ser causa de graves alteraciones o acarrear incluso la muerte.

El ejemplo típico de estas situaciones es el estrés agudo y el crónico. En la primera circunstancia los mecanismos que se ponen en juego para adaptar al individuo son, fundamentalmente, la activación del eje aparato neuropsíquico, eje hipotálamo-hipofisoadrenal, sistema inmune-vegetativo, etc. Este conjunto de modificaciones, producto del efecto de la activación de estos ejes, tienen como finalidad poner en funcionamiento los mecanismos de conservación de las funciones esenciales.

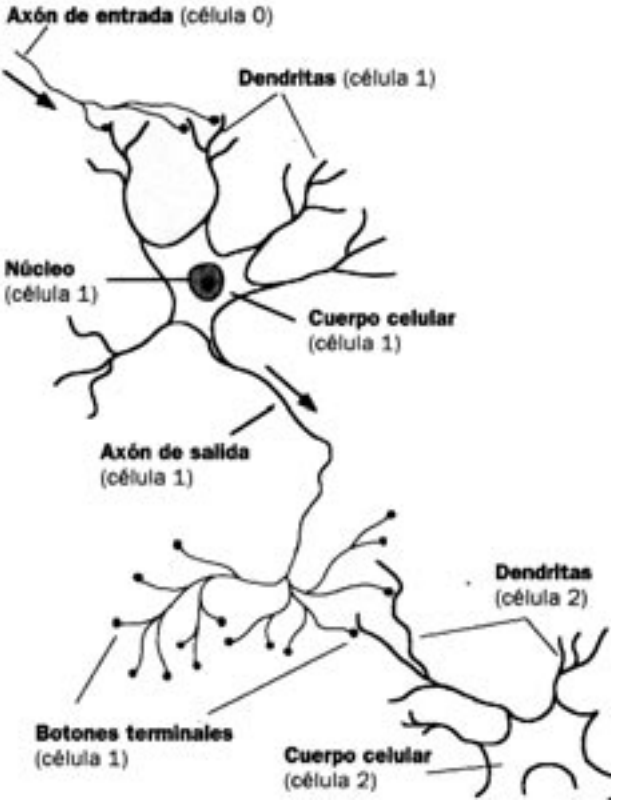
Algunos de estos cambios, por ejemplo, la liberación de adrenalina por el sistema simpático, elevan la presión arterial y la frecuencia cardíaca, cuya finalidad primaria es proveer de irrigación a los distintos órganos. El aumento de la glucemia, como resultado del aumento de la secreción de cortisol-adrenal tiene por finalidad alimentar las neuronas con su principal fuente de energía, aumento de la hormona hipotalámica liberadora de ACTH (CRH), para activar el eje adrenal y producir el aumento del cortisol.

El cese del estímulo estresante involucra el retorno al funcionamiento basal de los componentes PINE. En caso de estrés crónico, es decir, la permanencia de los mecanismos de adaptación, como el de hiperactividad del SNC-hipofiso-adrenal, implica graves alteraciones en el sistema PINE, lo que lleva a distintos tipos de enfermedades (hipertensión, diabetes, disminución de la actividad inmunológica, etc.).

Los mecanismos neuropsíquicos, que evalúan una determinada situación de adaptación, a un cambio en el medio externo o interno implican varios pasos a saber:

1. Análisis del estímulo, que llega a través de los receptores sensitivos y sensoriales a los centros nerviosos;
2. Coordinación de la respuesta. Ello implica la participación de distintos centros cerebrales para activar los diversos mecanismos de regulación del organismo (cambios en la frecuencia respiratoria, cardíaca, en la secreción de hormonas, modificaciones en la velocidad de la sangre y de la presión arterial etc.);
3. Ejecución de los mecanismos de contra regulación, a través de los distintos sistemas bajo el control nervioso (circulatorio, respiratorio, inmunológico, endocrino, etc.). El SNC recibe la información de los cambios que él ha inducido (por ejemplo los cambios respiratorios son percibidos por el SNC, por las modificaciones en los gases en la sangre; los circulatorios por las modificaciones en la presión arterial; los endocrinos por la acción de las hormonas activadas sobre el SNC; etc.).

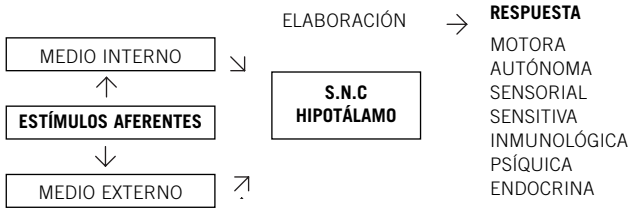
Cuadro 2. MECANISMO DE COMUNICACIÓN CELULAR (A)

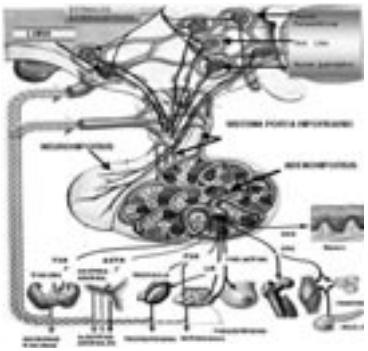


La psicoinmunoneuroendocrinología se ocupa fundamentalmente de los cambios que deben realizar estos sistemas ante las modificaciones inducidas por distintos factores externos e internos, los mecanismos de interconexión, las relaciones entre los sistemas y la repercusión de la alteración de algunos de estos sistemas sobre los otros componentes.

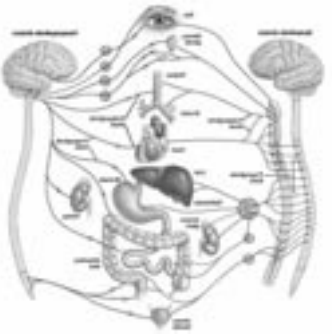
Un estímulo visual es recibido y traducido por el área óptica en el lóbulo occipital del cerebro. A través de diversos mecanismos, como son la liberación de neurotransmisores, de neurohormonas, las neuronas se comunican con neuronas de otros centros, los cuales elaboran una respuesta en conjunto que llega al hipotálamo. *(cuadros 2 y 3)*

Cuadro 3. MECANISMO DE COMUNICACIÓN CELULAR (B)





SISTEMA NEUROENDOCRINO



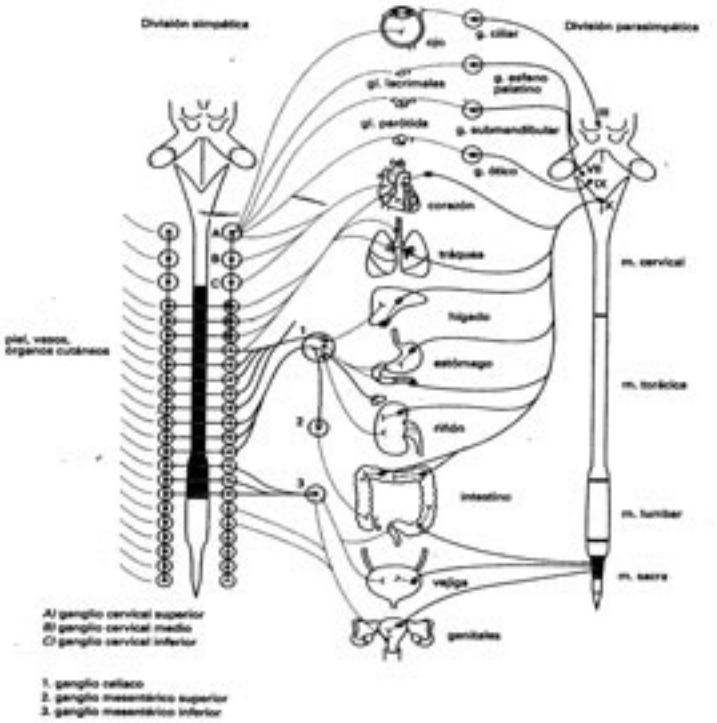
SISTEMA NEUROVEGETATIVO

Al llegar a la corteza occipital una imagen puede ser traducida e interpretada. En esta interpretación participan otros centros nerviosos involucrados en la memoria asociativa y otros centros cerebrales superiores. En la amígdala cerebral se elabora un sentimiento o sensación. De esta interpretación surge una respuesta hipotalámica que puede ser motora, sensorial, sensitiva, neuroendocrina, inmunológica, psíquica o autónoma.

En el caso de que esta imagen observada sea interpretada como nociva para el organismo, la sensación que se elaborará es de miedo, por lo tanto el hipotálamo generará una respuesta en primer lugar autónoma a través de la estimulación del sistema vegetativo simpático. *(cuadro 4)*

La activación del simpático se traducirá por taquicardia, aumento de la frecuencia respiratoria y de la glucemia, alteraciones en la actividad del aparato digestivo, etc. Posteriormente se ponen en marcha los ejes neuroendocrinos, con secreción de diversas hormonas, que tienden a no sólo a volver al estado de homeostasis sino que, además, van a actuar sobre los centros nerviosos involucrados en la generación de los mecanismos de adaptación puestos en marcha, para inhibir la cronicidad de los mismos.

Cuadro 4. RESPUESTAS PINE, SEGÚN EL ESTÍMULO



Un hecho importante a tener en cuenta es que el mismo estímulo visual puede ser interpretado en forma diferente por cada individuo, estando involucradas en esta interpretación la memoria previa de la experiencia que ha producido el estímulo. Por ejemplo, no lo interpreta de la misma manera un individuo que ha tenido una mala experiencia con el objeto visualizado, que aquel que no la ha tenido. Dentro de las respuestas hipotalámicas, ellas pueden ser motoras (huída), psíquicas (angustia, miedo), etcétera.

Hasta los años '70 se consideraba hormona "una sustancia producida por una glándula de secreción interna (endocrina), que actuando a distancia y vertida a la sangre actuaba sobre otra glándula o sobre un determinado tejido blanco".

Actualmente se considera que ellas no sólo se producen en las glándulas de secreción interna clásicas (hipófisis, tiroides, suprarrenal, páncreas, gonadas, pineal, etc.). Estas nuevas sustancias son producidas prácticamente en todos los sistemas de la economía: el riñón produce

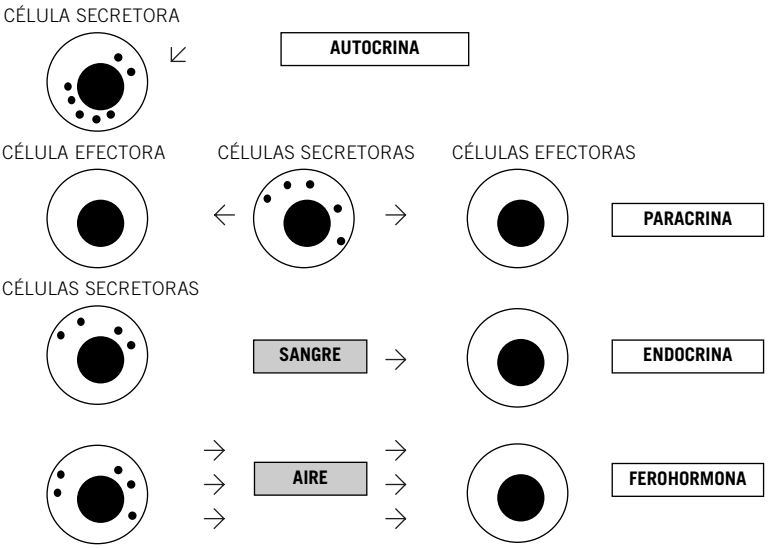
la eritropoyetina (que controla la hematopoyesis); el corazón el péptido natriourético (que controla el metabolismo del sodio); los linfocitos segregan las interleuquinas (que tienen bajo su control el sistema inmunológico); los neurotransmisores (regulan la actividad de los distintos centros cerebrales); el aparato digestivo produce una gran cantidad de hormonas que regulan su actividad y tienen efectos sobre el SNC, regulando el apetito.

El cerebro, además, produce hormonas hipotalámicas, hormonas esteroides (neuroesteroides) neurotransmisores, interleuquinas, etcétera.

Estos descubrimientos llevaron al concepto de que las hormonas no sólo son producidas por las glándulas endocrinas clásicas, sino que, además, las producen distintos sistemas y tejidos de la economía.

Descubrimientos posteriores hicieron modificar el concepto de que una hormona tenía que actuar a distancia. El hecho de encontrar receptores de las hormonas en las mismas células que las producen y en las vecinas dejó claro que las hormonas actúan no sólo a distancia y por vía sanguínea, sino sobre las mismas células que las producen -efecto autocrino- y, además, sobre células vecinas -efecto paracrino-. *(cuadro 5)*

Cuadro 5. TIPOS DE SECRECIONES HORMONALES



Estos hallazgos permiten definir a las hormonas "como cualquier sustancia que, liberada por una célula, actúa sobre otra célula, tanto cercana cuanto lejana e independientemente de su origen, sin tener en cuenta la vía empleada para su transporte (circulación sanguínea, flujo axoplasmático o espacio intersticial). Todos los tejidos son capaces de producir hormonas, denominándoselas en distintas formas de acuerdo a su origen.

Sobre la base de esta nueva definición los intermediarios que actúan en los sistemas psicoinmunoneuroendocrinológicos: hormonas, neurotransmisores, neuromoduladores, neurohormonas interleuquinas, etc., entran dentro de la denominación de hormonas. Por lo tanto, las células entran en comunicación entre sí a través de estas sustancias.

Las hormonas pueden actuar:

1. sobre las células que las producen: comunicación autocrina;
2. sobre las células vecinas: comunicación paracrina;
3. a través de la sangre, a distancia: comunicación endocrina;
4. pueden segregar neurohormonas en la circulación sanguínea: comunicación neuroendocrina;
5. Pueden segregar en otras neuronas (neurotransmisores o neurohormonas): comunicación sináptica.

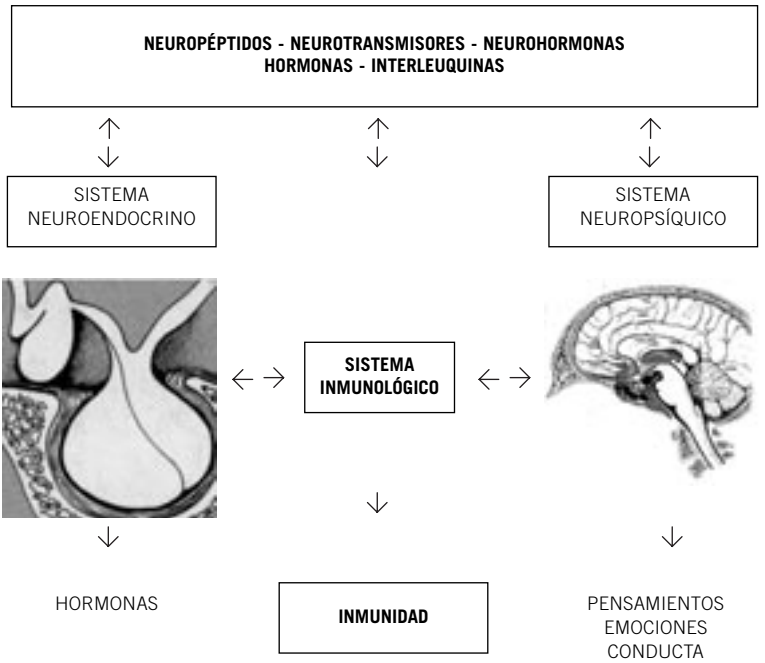
Unas de las características fundamentales del correcto funcionamiento de los sistemas del organismo y, por lo tanto, del organismo mismo, es que los sistemas están intercomunicados. Cambios inducidos en el sistema neuroendocrino por una determinada situación van a producir indefectiblemente modificaciones en los otros sistemas que constituyen la red PINE. *(cuadro 7)*

Las enfermedades que afectan al sistema PINE pueden manifestarse, predominantemente, en alguno de los sistemas que componen la red, pero indefectiblemente están alterados los otros sistemas.

Las enfermedades del sistema PINE pueden manifestarse por patología neuropsíquica (enfermedad de Parkinson, Alzheimer, trastornos de ansiedad, trastornos afectivos, etc.). La clínica puede manifestarse por tiroiditis autoinmune, diabetes, ovaritis autoinmune, etcétera.

Estos cambios en los neurotransmisores y en la secreción de prolactina afectan el comportamiento de los sistemas neuropsíquico e inmunológico. De lo expuesto se desprende que las alteraciones del Sistema PINE pueden presentarse como patología prevalente en alguno de los sistemas que lo componen: neuropsíquico, inmunológico, neuroendocrino, etc.), pero indefectiblemente estarán afectados todos ellos.

Cuadro 7. TIPOS DE COMUNICACIONES CELULARES PINE



Existe una inmensa cantidad de ejemplos que avalan esta afirmación, como ser el papel que juega el SNC en el desarrollo de la colitis ulcerosa, en las enfermedades autoinmunes, en la producción de los adenomas prolactínicos, que hoy en día se tratan con agonistas dopaminérgicos que inhiben la secreción de prolactina; la participación de la hormona hipotalámica liberadora de ACTH, que está aumentada en el estrés crónico y en la depresión mayor. Este incremento de la actividad del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal incrementa los niveles de cortisol; esta hormona produce efectos deletéreos a nivel neuronal e inhibe la actividad del sistema inmunológico.

Bibliografía

1. Moguilevsky J. y col: "Fisiología endocrina y de la reproducción"; Editorial Independiente, 2002.

c5.

Criterios diagnósticos del deterioro cognitivo leve: estrategias terapéuticas posibles

MYRIAM MONCZOR

Criterios clínicos de deterioro cognitivo leve (DCL)

Los trastornos cognitivos son un continuum que van desde los olvidos normales del envejecimiento hasta la demencia, pasando por el deterioro cognitivo leve.

Los cambios normales de la memoria, con el paso de los años son:

- el olvido de datos, que se pueden recordar posteriormente;
- la acentuación de la memoria de largo plazo;
- la disminución de la habilidad para atender múltiples canales de información simultáneamente;
- cierta dificultad para el aprendizaje, almacenamiento y recuperación de la información recientemente adquirida;
- dificultad para ocuparse de problemas de difícil solución.

No sufren cambios la memoria inmediata, en general, la memoria remota, el vocabulario, la comprensión, la habilidad verbal y la fluencia verbal.

El deterioro de la memoria puede estar exacerbado por la presencia de depresión, por medicación, especialmente aquellas que presentan efecto anticolinérgico, y por enfermedades médicas o neurológicas.

El **deterioro cognitivo leve** (DCL) es un estado intermedio de la memoria entre la normalidad y la demencia. Puede permanecer estable o revertir, o evolucionar hacia la demencia.

Este concepto comienza en 1837, cuando Prichard (1) observa que el estadio temprano de las demencias afecta la memoria reciente, estando la memoria remota intacta.

En 1962 Kral (2) define los olvidos benignos para diferenciarlos de aquellos que implicaban un proceso demencial y en 1982 Hughes y Reisberg (3, 4) publicaron las escalas CDR (Clinical Dementia Rating) y GDS (Global Dementia Scale), para la evaluación de los diferentes estadios del deterioro cognitivo.

En 1999 Petersen (5) define los criterios diagnósticos del DCL, lo que hoy es considerado como el deterioro cognitivo leve amnésico.

En 2001 Unverzagt (6) define el **deterioro de múltiples dominios cognitivos** (CIND).

Los criterios de Petersen para el diagnóstico del DCL son:

- quejas objetivables acerca de la memoria;
- memoria anormal para la edad;
- otras funciones cognitivas normales;
- actividades cotidianas normales con ausencia de demencia. (5)

En la actualidad, se define al DCL como un deterioro mayor de la memoria que el esperado para un individuo de acuerdo a la edad y el nivel de educación, mensurable objetivamente en el tiempo y/o reporte subjetivo de deterioro, y/o informado por otro, en conjunción con los déficit objetivos, con las actividades cotidianas preservadas y con las funciones instrumentales complejas intactas o mínimamente deterioradas.

La diferencia en los desvíos estándares, para los diferentes tests entre personas con cognición normal y con DCL es de 1,0 a 1,5.

El puntaje de la Escala del Mini Mental es mayor a 24 y el puntaje de la escala CDR (Clinical Dementia Rating) es de 0,5.

En el *cuadro 1* se observan las diferencias entre el deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer.

Cuadro 1. DETERIORO COGNITIVO LEVE AMNÉSICO Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: DIFERENCIAS DIAGNÓSTICAS

	DETERIORO COGNITIVO LEVE, TIPO AMNÉSICO	**ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**
DETERIORO DE LA MEMORIA	SUBJETIVO-OBJETIVO (1-1.5 DS)	CORROBORADO
FUNCIÓN COGNITIVA GENERAL	GENERAL, INTACTA	AFASIA , AGNOSIA, APRAXIA, DISFUNCIÓN EJECUTIVA
ESCALA MINI-MENTAL	MAYOR DE 24 PUNTOS	MENOR DE 24 PUNTOS
ACTIVIDADES DIARIAS	INTACTAS O MÍNIMA DIFICULTAD	DETERIORO FUNCIONAL
CDR (CLINICAL DEMENTIA RATING SCALE)	1	5

Se ha clasificado el DCL en dos subtipos: amnésico y no amnésico, con único o múltiples dominios deteriorados. Esta clasificación modificó ciertos parámetros diagnósticos y pronósticos, remitiendo los criterios anteriores a la descripción del subtipo amnésico. *(cuadro 2)* (9)

Cuadro 2. SUBTIPOS AMNÉSICO Y NO-AMNÉISCO DETERIORO COGNITIVO LEVE (DCL) *(Según Petersen)*

		DEGENERATIVO	VASCULAR	PSIQUIÁTRICO	ENF. MÉDICAS
DCL AMNÉSICO	DOMINIO ÚNICO	ENFERMEDAD DE ALZHEIMER		DEPRESIÓN	
	DOMINIOS MÚLTIPLES	ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	DEMENCIA VASCULAR	DEPRESIÓN	
DCL NO-AMNÉSICO	DOMINIO ÚNICO	DEMENCIA FRONTO-TEMPORAL			
	DOMINIOS MÚLTIPLES	DEMENCIA DE C. DE LEWY	DEMENCIA VASCULAR		

NO AMNÉSICO: HABILIDAD VISUO-ESPACIAL, LENGUAJE, FUNCIÓN EJECUTIVA

Su etiología puede ser degenerativa, vascular, metabólica, traumática y por causas reversibles, como trastornos psiquiátricos: depresión, consumo de alcohol, sustancias adictivas, burn out, por cambios hormonales o por enfermedades sistémicas como la enfermedad cardiovascular.

Incidencia y evolución

El deterioro cognitivo leve tiene una incidencia en la población mayor de 65 años del 3 al 19%. (10)

Numerosos estudios se han centrado en la evolución del DCL, la posibilidad de encontrar predictores y de hacer prevención.

Al año se pudo observar que su evolución es variable:

- 11 al 33% evolucionan a la enfermedad de Alzheimer (EA) (10);
- 41% evolucionan del DCL amnésico a EA (11);
- 15-18% de los pacientes que consultan por déficit en la memoria evolucionan a EA. (12, 13)

Pareciera que el subtipo amnésico es el que evoluciona más frecuentemente a la enfermedad de Alzheimer. También es posible que el cuadro revierta, debido a la existencia de factores etiológicos reversibles: el porcentaje que revirtió al año fue del 44%. (14)

La evolución de DCL tipo amnésico a EA es variable:

- a 2 años 64%; (11)
- a 3 años 16%; (9)
- a 5 años 50%. (5)

Recientemente, Alexopoulos estudió la evolución según el subtipo de DCL. De 81 pacientes seguidos durante 3 años y medio evolucionaron a demencia: (15)

- 25% de los que presentaron el subtipo amnésico;
- 54% de los tenían deterioro en múltiples dominios;
- 7,5% del subtipo no amnésico.

Otros temas inquietantes sobre la evolución del DCL es su relación con la demencia vascular y con la depresión. Podría ser que el DCL con deterioro en múltiples dominios, represente un estadio previo a la demencia vascular. (16)

Son predictores de evolución a la demencia los siguientes síntomas: (17, 18, 19)

1. Las quejas sobre la memoria;
2. Los déficit funcionales;
3. El hecho de que otra persona informa pero no hay autoreporte de los déficit cognitivos ni funcionales;
4. El pobre recuerdo diferido;
5. Desorientación temporal o disfunción ejecutiva (indican un alto riesgo de evolución a la demencia);
6. Presencia de síntomas conductuales y psiquiátricos: depresión, ansiedad, irritabilidad, apatía.

Diagnóstico de deterioro cognitivo leve (DCL)

El diagnóstico es clínico, a través de la historia del paciente, la entrevista a los familiares, los tests neuropsicológicos y las neuroimágenes. (RMN, PET, SPECT)

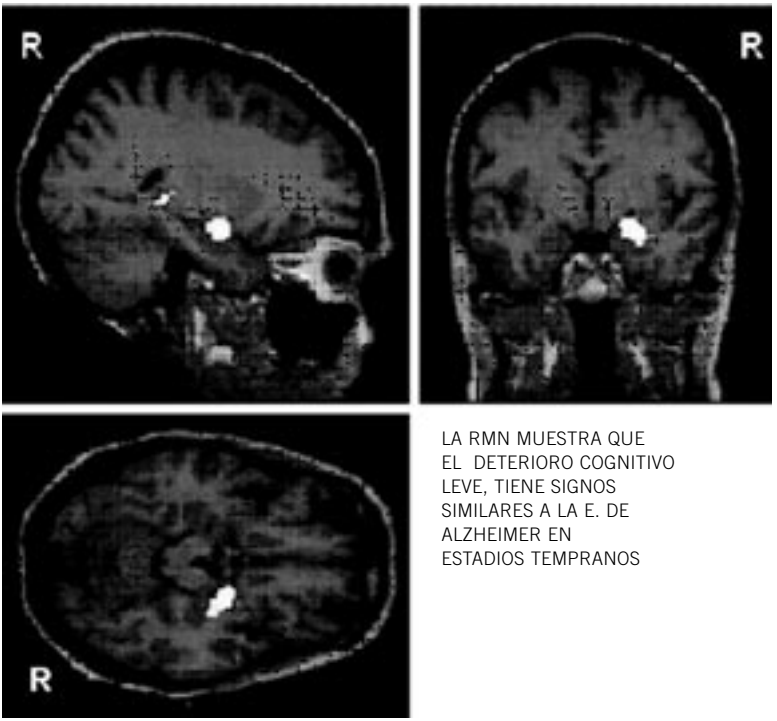
Existen varios métodos de diagnóstico bioquímicos, que no se utilizan en la clínica cotidiana, sino para la investigación, como es el dosaje de APOE4, la punción de líquido céfalo-raquídeo para determinar la proteína Tau (total, fosforilada, fosforilada 231) el isoprostano y la proteína β-amiloide 42.

Con respecto a las neuroimágenes, la mayoría de los estudios se centraron en la atrofia hipocampal. En otros estudios se observó atrofia del lóbulo temporal medial bilateral, hipocampo, amígdala, tálamo y gyrus del cíngulo, y de la región occipital. La atrofia observada es intermedia entre controles y pacientes con EA. (22, 23, 24, 25, 26)

La atrofia hipocampal ha demostrado en algunos estudios ser un predictor sensible de evolución del DCL a EA. En un estudio con 20 pacientes que presentaban DCL, seguidos durante 3 años con evaluación clínica y neuropsicológica, se observó que los sujetos que mejoraron tenían al inicio un mayor volumen hipocampal. (27)

En una investigación donde se evaluaron 1.018 pacientes con diferentes escalas y RMN con medición del volumen hipocampal, de los cuales el 40% tenían APOE4, aquéllos que tenían APOE4 presentaban mayor déficit cognitivo y funcional con marcada atrofia hipocampal, con disminución del metabolismo o del flujo sanguíneo en PET y SPECT, respectivamente, y enlentecimiento de las ondas bioeléctricas en el EEG. *(cuadro 3)* (28)

Cuadro 3. DETERIORO COGNITIVO LEVE (DCL): ESTUDIO MORFOMÉTRICO CON RMN (51 CONTROLES VS. 32 PACIENTES CON DCL)
(Según Pennanen)



LA RMN MUESTRA QUE EL DETERIORO COGNITIVO LEVE, TIENE SIGNOS SIMILARES A LA E. DE ALZHEIMER EN ESTADIOS TEMPRANOS

Además, se observó pérdida neuronal en núcleo basalis de Meynert con una regulación ascendente (up-regulation) compensatoria de la colina-acetil-transferasa en la corteza frontal e hipocampo, con lesiones del tipo de placas seniles y degeneración neurofibrilar, intermedias entre la normalidad y la densidad presente en la enfermedad de Alzheimer. Las lesiones vasculares (leucoaraiosis y microinfartos) fue subestudiada. (29, 30, 31, 32, 33)

En los estudios necrópsicos se encontraron lesiones intermedias entre las del envejecimiento y las de EA.

En otro estudio postmortem de cerebros en 66 pacientes (28 controles; 23 con EA y 15 con DCL amnésico), se observaron lesiones de EA o intermedias entre controles y EA temprana.

Resultados similares aparecieron en otros estudios, con la evolución a cuadros vasculares.

En el estudio de Morris con 404 pacientes evaluados con la escala CDR (Clinical Dementia Rating) (177 con puntaje O y 277 con puntaje de 0,5), seguidos durante 9,5 años, el 100% había desarrollado lesiones de enfermedad de Alzheimer en los estudios postmortem. (35)

Deterioro cognitivo leve y depresión

Desde hace mucho tiempo se estudia la relación entre la depresión y la demencia.

Los estudios publicados muestran un aumento del riesgo de demencia en pacientes con depresión y, a la vez, que la depresión puede ser el pródromo de una demencia. (36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44)

La depresión asociada al DCL aumentaría la progresión a demencia. (45)

A la vez, la incidencia de depresión en DCL es mayor a la de los controles y menor a la que se ha encontrado en pacientes con demencia, como en el Cognition Study, Cardiovascular Health Study, en el que sobre 682 pacientes seguidos durante 10 años se halló: (46)

- 26% de depresión en pacientes con DCL amnésico o con deterioro en múltiples dominios;
- 32% de depresión en pacientes con EA.

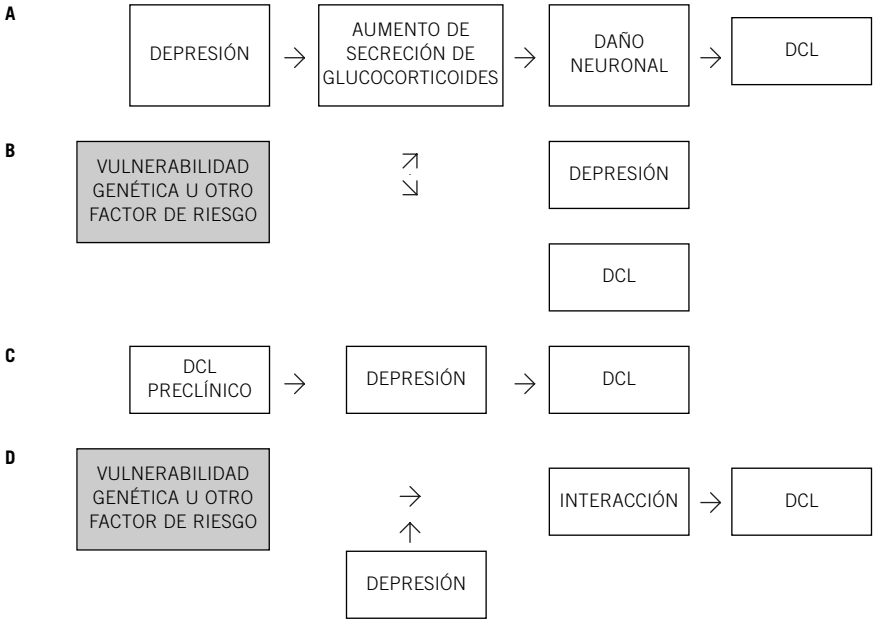
La asociación de depresión y DCL se basa en factores como la vulnerabilidad genética, el aumento de cortisol y los daños estructurales cerebrales presentes en ambos cuadros.

Un estudio reciente con 840 sujetos sin trastorno del ánimo ni cognitivo a 3,5 años, mostró que pacientes con depresión tuvieron mayor incidencia de evolución a DCL y a demencia. La evolución fue independiente de la severidad de la depresión, pero sí se vio una acción sinérgica de APOE ε3/ε4 y ε4/ε4 y depresión. *(cuadro 4)* (47)

Indican el diagnóstico de depresión en el deterioro cognitivo leve:

- **el déficit cognitivo gradual a lo largo de años, con comienzo reciente de depresión;**
- **el pobre insight sobre el propio deterioro cognitivo, en un paciente deprimido, aún cuando el deterioro cognitivo es obvio para los demás;**
- **el deterioro cognitivo continúa, luego de la mejoría de la depresión;**
- **síntomas relativamente moderados de depresión, en el contexto de deterioro cognitivo severo, especialmente de memoria y aprendizaje.** (48)

Cuadro 4. HIPÓTESIS QUE RELACIONAN A LA DEPRESIÓN CON EL DETERIORO COGNITIVO LEVE
Geda y col, Arch Neurol, 2006



Tratamiento del deterioro cognitivo leve

Prevención de la evolución del DCL a la demencia

La prevención es el tratamiento más efectivo hasta el momento para el DCL, y se debe plantear en todos los niveles de atención:

- **Nivel Población General:** brindar información acerca de factores de riesgo establecidos. No hay evidencia suficiente sobre herramientas predictoras sensibles y específicas para ser utilizadas en la población general.
- **Nivel de Atención Primaria:** prestar atención a las quejas sobre memoria y verificar el trastorno cognitivo. Identificar causas reversibles: enfermedades médicas (hipotiroidismo, anemia), efectos adversos de drogas, factores de riesgo cardiovascular, déficit de folato y vitamina B12, y trastornos psiquiátricos. Estos factores pueden ser factores de riesgo o pródromos de cuadros evolutivos; si el deterioro cognitivo persiste, recurrir al especialista.
- **Nivel Especializado:** examen clínico, evaluación neuropsicológica para saber el subtipo de DCL y grado y posibilidad de evolución, exámenes de laboratorio y neuroimágenes. (49)

Hay factores de prevención sociales e individuales: dentro de los factores sociales son muy importantes la educación, el promover una buena nutrición a edad temprana, promover la prevención de trauma encefálico (uso de cinturón de seguridad y casco) y la detección y tratamiento tempranos de la hipertensión, la hipercolesterolemia y la diabetes.

En lo individual, mantenerse social e intelectualmente activo, llevar un estilo de vida saludable: ejercicio físico y mental, y dieta adecuada.

Es importante conservar una dieta moderada en calorías para evitar enfermedades asociadas con la obesidad, que incluya antioxidantes y ácidos omega 4. Los suplementos vitamínicos: vitamina E, vitamina C, ginkgo biloba, pueden utilizarse repetida y transitoriamente, no debiendo ser consumidos en forma constante. Sus efectos protectores del cerebro y/o memoria son transitorios, y los pacientes que toman suplementos necesitan conocer la calidad, efectos secundarios y la interacción de las drogas. (50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57)

Mantener la mente activa es protector. El mayor nivel de educación está asociado a menor riesgo de demencia, y la actividad mental que supone desafíos puede ser protectora: la lectura, hacer palabras cruzadas o rompecabezas y el aprendizaje de idiomas. Las tareas mentales que involucren control ejecutivo: programación, planificación y organización, y atención aumentarán significativamente la cognición.

Estudios farmacológicos y no farmacológicos

Los estudios en DCL tienen dos objetivos: la evolución sintomática y la evolución a la demencia.

Estudios controlados randomizados se han realizado en pacientes con DCL amnésico con:

1. inhibidores de la colinesterasa: donepecilo, rivastigmina, galantamina;
2. antioxidantes: vitamina E;
3. antinflamatorios: rofecoxib;
4. nootrópicos: piracetam.

El estudio MIS *(Memory Impairment Study)* con **donepecilo vs. vitamina E,** vs. placebo, es el primer estudio con 539 pacientes que se realiza con DCL de tipo amnésico. El objetivo primario fue el tiempo de evolución a EA en 3 años con el 55% con APO_4.

Al final del estudio el 16% anual, había evolucionado a demencia. Los pacientes con donepecilo tuvieron mayor estabilidad en la primera mitad del estudio, con mejores puntajes en las escalas del Mini Mental, CDR *(Clinical Dementia Rating)*, GDS *(Global Dementia Scale)*, ADAS_ cog.

Sin embargo, en los últimos 18 meses no se observó diferencias con placebo y vitamina E. La vitamina E no mostró efecto beneficioso.

La APO_4, mostró efecto sobre la progresión: el 76% de los pacientes que evolucionaron a EA tenían este alelo. Su presencia determinó también una mayor respuesta a donepecilo a los 24 meses.

La conclusión fue que el DCL amnésico y la presencia de APO_4 son predictores de evolución a EA. (58)

Un estudio controlado, doble ciego, randomizado, multicéntrico, con donepecilo en 270 pacientes con CDR 0,5 y MMSE mayor a 24, a los 24 semanas mostró mejoría con donepecilo en las escalas ADAS-Cog, en la ADAS-Cog *Immediate Word Recall*, NYU y Digit Span Backwards, y en la *Patient Impression of Change*. El 88% de los pacientes tuvo efectos adversos gastrointestinales versus 73% con placebo. (60)

Un estudio controlado, doble ciego, randomizado, multicéntrico, con **rivastigmina** (3-12 mg/día), con el objetivo de estudiar la evolución a EA, no satisfizo las expectativas debido a una altísima incidencia de enfermedad médica (más del 97%) por lo que el 90% de los pacientes estaba medicado.

Sólo completó el estudio el 53% de los pacientes con rivastigmina. Resultados preliminares mostraron a 3-4 años la evolución a demencia del 17,3% en pacientes con rivastigmina y del 21,4% de pacientes con placebo. (61)

La eficacia de **galantamina** se evaluó en dos estudios controlados, doble ciego, randomizados, multicéntricos, a 24 meses. Los primeros resultados mostraron una evolución a EA del 13% en el grupo con galantamina y del 18% con placebo en el estudio 1, y 17% versus 21% en el estudio 2. No se observaron diferencias significativas en lo cognitivo medido con ADAS-Cog ni en escala de actividades diarias (ADL); en el estudio 1 sí se observó mejoría del funcionamiento global (CDR-SB) y de la atención (Digit Symbol Substitution Test), en el estudio 1 a 12 meses y en el estudio 2 a 24 meses. Evolucionaron a demencia el 9% y el 26% de los pacientes con galantamina y con placebo respectivamente. En ambos estudios se observó una tasa mayor de mortalidad en pacientes con galantamina: 15 pacientes versus 5 con placebo. No están claras las causas. *(cuadro 5)* (62, 63)

La pobre respuesta de los pacientes con DCL a los inhibidores de la colinesterasa tendría que ver con la up-regulation compensatoria de la actividad colinérgica central, la falta de estudios más sensibles de lo cognitivo y la heterogeneidad de la población. (64)

Cuadro 5. *Salloway 2004, Farlow 2004, Gold 2003*

	RIVASTIGMINA	GALANTAMINA	GALANTAMINA
DOSIS	12 MG/D	16 – 24 MG/D	16 – 24 MG/D
DURACIÓN	4 AÑOS	24 MESES	24 MESES
Nº DE PACIENTES	1018	995	1062
EDAD	70 AÑOS	> 50 AÑOS	> 50 AÑOS
APOE4	41% 42% GAL	45% GAL 41% PLACEBO	47% PLACEBO
OBJETIVO PRIMARIO	EVOLUCIÓN A EA	EVOLUCIÓN A EA ADAS COG, CDR	EVOLUCIÓN A EA ADAS COG, CDR
OBJETIVO SECUNDARIO	ADASCOG, MMSE,CDR, GDS, ADCS-ADL, NPI, QOL-AD	ADASCOG, CDR, ADCS-ADL, DSST, RMN Y AROFIA CEREBRAL	ADASCOG, CDR, ADCS-ADL, DSST
% CONVERSIÓN	19.4 %/ 3-4 AÑOS	13% GAL, 18% PL A 2 AÑOS	17% GAL, 21% PL A 2 AÑOS
EF. ADVERSOS	96% RIVASTIGMINA 93% PLACEBO	AUMENTO DEL NÚMERO DE MUERTES :	5 CON PLACEBO 15 CON GALANTAMINA
RESULTADOS	NO CUMPLIÓ SU OBJETIVO	NO EFECTO EN EVOL. SÍ SEC. (ATENCIÓN)	NO EFECTO EN EVOL. SÍ SEC. (ATENCIÓN)
LABORATORIO	NOVARTIS	JOHSON&JOHNSON	JOHSON&JOHNSON

Un estudio controlado, doble ciego, randomizado, multicéntrico, con **rofecoxib** 25 mg/día se realizó con el objetivo primario de estudiar la evolución a EA. El estudio se interrumpió antes de lo previsto debido a la alta deserción por efectos secundarios. La incidencia estimada de evolución a EA fue de 10-15%. (6,4% con rofecoxib y 4,5% con placebo) (65)

La eficacia de piracetam se evaluó en un estudio multicéntrico a 12 meses. El objetivo primario fue la evolución y los objetivos secundarios se midieron con escalas de memoria, atención, respuesta y fluencia verbal. Además, se observó la relación entre deterioro y APO_4, neuroimágenes, estudios en LCR, y marcadores neurofisiológicos. Se administraron 4.800 o 9.600 mg/día. No se obtuvieron resultados significativos. *(cuadro 6)* (66)

Los estudios con **estrógenos** siguen siendo controvertidos, si bien los últimos estudios son más claros con relación a los riesgos y las contraindicaciones de su administración, sobre todo en mujeres mayores de 65 años. (67, 68, 69, 70, 71) Dos estudios randomizados, doble ciego, controlados con placebo, con mujeres de 65 a 79 años, a 5,4 años y 8,9

Cuadro 6. *Petersen 2005, Thal 2005, Croisile 1993*

	ROFECOXIB	PIRACETAM
DOSIS	25 MG/D	4.800 – 9.600 MG/D
DURACIÓN	4 AÑOS	1 AÑO
Nº DE PACIENTES	1457	675
EDAD	>65 AÑOS	50-89 AÑOS
APOE4	35% ROFECOXIB 36% PLACEBO	43%
OBJETIVO PRIMARIO	EVOLUCIÓN A EA	CAMBIO SINTOMÁTICO: CBCS
OBJETIVO SECUNDARIO	ADASCOG, MMSE,CDR, BDRS	CIBIC PLUS,CBCS, ADL, MMSE, BSI, GDS
% CONVERSIÓN	6,4% ROFECOXIB 4,5% PLACEBO / 1 AÑO	
EF. ADVERSOS	90% ROFECOXIB 92% PLACEBO	72% (4800MG), 68% (9600), 76% PLACEBO
RESULTADOS	SIN CAMBIOS OBJETIVOS, PRIMARIOS NI SECUNDARIOS.	SIN CAMBIOS OBJETIVOS, PRIMARIOS NI SECUNDARIOS.
LABORATORIO	MERCK	UCB PHARMA

años respectivamente, hicieron seguimiento de: estudio 1: 2.947 pacientes con estrógenos (estrógenos conjugados: 0,625 mg/d), estudio 2: 4.532 mujeres con estrógenos + progesterona (estrógenos conjugados 0,625 mg/d o medroxiprogesterona 2,5 mg/d). Se utilizó el MMSE modificado. (3MSE)

Las conclusiones fueron que luego de los 65 años la hormonoterapia tiene un efecto negativo sobre la cognición, más en mujeres con mayor deterioro al comienzo del tratamiento. La estrogenoterapia aumenta el riesgo de demencia y de DCL. Datos con estrógenos y con estrógenos asociados a progesterona muestran aumento del riesgo. (72, 73)

Con respecto a la utilización de **estatinas** como prevención del deterioro cognitivo, los estudios han observado resultados diferentes a lo largo de los años, llamativamente como en etapas. Observaciones realizadas entre los años 2000 y 2002 mostraron que las estatinas (lovastatina, sinvastatina y pravastatina), reducen el riesgo de EA y demencia vascular.

Dos estudios randomizados controlados con más de 25.000 personas del año 2002 no encontraron beneficios cognitivos. Posteriormente, en 2004 y 2005 nuevos reportes no observaron beneficios cognitivos.

Ni en el estudio Duke, con 246 personas, se observaron efectos posi-

tivos en lo cognitivo ni en el deterioro del hipocampo. Recientemente, un estudio en pacientes con DCL y DCV muestra que el uso de estatinas parece ser significativamente protector, y más importante en mayores de 80 años y en pacientes con DCL. Se necesitan más estudios para sacar conclusiones. (74, 75, 76, 77)

Las estatinas actuarían a través del aumento de la óxido-nítrico-sintetasa endotelial con el consecuente aumento del flujo sanguíneo y efecto antinflamatorio, antioxidante y antiamiloide. (78)

Se realizó un estudio simple ciego, randomizado, controlado con placebo, con 2.832 voluntarios entre 65 y 94 años, escogidos al azar para 10 sesiones de entrenamiento grupal en memoria verbal, razonamiento y velocidad de procesamiento. Se sumaron 4 sesiones intensivas, 11 meses más tarde. Se observó que cada intervención aumentaba el logro del objetivo cognitivo.

La conclusión fue que el entrenamiento de la memoria tiene un efecto protector importante, y que el entrenamiento potenciado enriquece los beneficios, que se mantienen en el tiempo en el estudio por dos años seguidos. (79)

Resultados positivos tuvieron también estudios sobre las ventajas del **ejercicio físico** en la memoria. Los animales de laboratorio activos tienen más células hipocampales que los inactivos. La actividad física en adultos está asociada a un menor riesgo de padecer EA. Personas que realizan entrenamiento cardiovascular, tienen menor pérdida de tejido cortical en las zonas parietal, temporal y frontal. Se realizó un metaanálisis de artículos 1970 a 2003 que incluían a 2.020 personas mayores de 65 años con deterioro cognitivo en 30 estudios randomizados. La conclusión fue que el ejercicio físico mejora la función cognitiva y las conductas positivas en personas con deterioro cognitivo.(80)

Se está llevando a cabo un estudio randomizado, controlado, sobre el efecto de un programa físico aeróbico o no aeróbico, con o sin suplemento de Vitamina B12, sobre el deterioro cognitivo y el bienestar psicosocial en pacientes con DCL. (81)

Temas a definir en el futuro

1. Queda para la investigación futura mejorar la identificación, prevalencia y evolución de los diferentes subtipos de DCL.
2. Determinar y protocolizar herramientas diagnósticas sensibles, y determinar mejor los predictores de progresión.

3. Se necesitan más definiciones acerca de cuáles son los trastornos cognitivos asociados a trastornos funcionales, y de cuáles son los déficit cognitivos "opcionales".
4. Cuáles son los trastornos funcionales de la demencia incipiente y cómo evaluarlos, y realizar guías clínicas para médicos de atención primaria.
5. No hay estudios, actualmente, que muestren efectos significativos de drogas en la prevención de la evolución del DCL a la demencia.
6. La reducción del estrés, la dieta y la actividad física, mental y social, y las técnicas para el entrenamiento de la memoria minimizan los riesgos.

Bibliografía

1. **Prichard J. C.: "A treatise on insanity"; Philadelphia:** Haswell, Barrington and Haswell, 1837.
2. **Kral V. A.:** "Senescent forgetfulness: benign and malignant"; Can Med. Assoc. J. 1962; 86: 257-60.
3. **Hughes C. P., Berg L., Danziger W. L., Cohen L. A., Martin R. L.:** "A new clinical scale for the staging of dementia"; British J. Psychiatry 1982; 140: 566–72.
4. **Reisberg B., Ferris S. H., de Leon M. J., Crook T.:** "The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia"; American J. Psychiatry, 1982; 139: 1.136-39.
5. **Petersen R. C., Smith G. E., Waring S. C., Ivnik R. J., Tangalos E. G., Kokmen E.:** "Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome", Arch. Neurol. 1999; 56: 303-08.
6. **Unverzagt F. W. y col.:** "Prevalence of cognitive impairment: data from the Indianapolis Study of Health and Aging"; Neurology 2001; 57: 1655-62.
7. **Christensen D. D.:** "Identifying and treating early dementia"; Simposium Real patients, Real outcomes, APA Meeting, New York, 2004.
8. **Gauthier S. y col.:** "Mild Cognitive Impairment"; Lancet 2006; 367: 1.262-1.270.
9. **Petersen R. C. y col.:** "Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment", New Engl. J. Med. 2005; 352: 2.379-88.
10. **Ritchie K. y col.:** "Mild cognitive impairment: an epidemiological perspective"; Dialogues Clin. Neurosci. 2004; 6: 401-08.
11. **Geslani D. y col.:** "Mild cognitive impairment: an operational definition and its conversion rate to Alzheimer's disease; Dement Geriatr. Cogn. Disord. 2005; 19: 383-389.
12. **Kluger A. y col.** "Neuropsychological prediction of decline to dementia in nondemented elderly"; J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 1999; 12: 168-179.
13. **Bruscoli M. y col.:** "Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies"; Int. Psychogeriatr. 2004; 16: 129-140.
14. **Ganguli M. y col.:** "Mild cognitive impairment, amnestic type: an epidemiologic study"; Neurology 2004; 63: 115-21.

15. **Alexopoulos P. y col.:** "Progression to Dementia in Clinical Subtypes of Mild Cognitive Impairment"; Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 2006; 22: 27-34 .
16. **Zanetti M. y col.:** "Mild cognitive impairment subtypes and vascular dementia in community-dwelling elderly people: a 3 year follow-up study"; J. Am. Geriatr. Soc. 2006; 54(4): 580-586.
17. **Tierney M. C. y col:** "Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: a prospective longitudinal study"; Neurology 1996; 46: 661-665.
18. **Chen P. y col.:** "Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented"; Neurology 2000; 55.
19. **Ritchie K. y col.:** "Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study"; Neurology 2001; 56: 37-42.
20. **Grundman M. y col:** "Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer's disease and normal aging for clinical trials"; Arch. Neurol. 2004; 61: 59-66.
21. **Mintzer J. y col:** "Anticholinergic side-eff ects of drugs in elderly people"; J. R. Soc. Med. 2000; 93: 457-462.
22. **Pennanen C. y col:** "A voxel based morphometry study on mild cognitive impairment"; J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2005; 76(1): 11-14.
23. **Modrego P. J.y col:** "Conversion from mild cognitive impairment to probable Alzheimer's disease predicted by brain magnetic resonance spectroscopy"; American J. Psychiatry 2005; 162(4): 667-675.
24. **Grundman M. y col:** "Brain MRI hippocampal volume and prediction of clinical status in a mild cognitive impairment trial"; J. Mol. Neurosci. 2002; 19(1-2): 23-27.
25. **Jack C. R.:** "Magnetic resonance imaging"; en Petersen RC, ed.: "Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease"; New York: Oxford University Press, Inc., 2003.
26. **Fleisher A. S. y col:** "Identification of Alzheimer disease risk by functional magnetic resonance imaging"; Arch. Neuro. 2005; 62(12): 1.881-1.888.
27. **Apostolova L.G. y col:** "Conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps"; Arch. Neurol. 2006; 63(5): 693-699.
28. **Farlow M. R. y col:** "Impact of APOE in mild cognitive impairment"; Neurology 2004; 63 (10): 1.898-1.901.
29. **Mufson E. J. y col:** "Loss of nucleus basalis neurons containing trk A immunoreactivity in individuals with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease"; J. Comp. Neurol. 2000; 427: 19-30.
30. **De Kosky S. T. y col.:** "Up-regulation of choline acetyltransferase activity in the hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment"; Ann. Neurol. 2002; 51: 145-155.
31. **Sperling R. y col:** "Compensatory recruitment of memory and attentional networks in mild cognitive impairment"; Neurology 2005; 64 (suppl 1): A 285.
32. **Bennett D. A. y col:** "Mild cognitive impairment is related to Alzheimer disease pathology and cerebral infarctions", Neurology 2005; 64: 834-441.
33. **O'Brien J. T. y col:** "Vascular cognitive impairment", Lancet Neurol. 2003; 2: 89-98.

34. **Friedrich M. J. y col:** "Mild cognitive impairment raises Alzheimer disease risk"; JAMA 1999; 282(7): 621-622.
35. **Morris J. C. y col.:** "Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer's disease"; Arch. Neurol. 2001; 58: 397-405.
36. **Jorm A. F. y col.:** "Memory complaints as a precursor of memory impairment in older people: a longitudinal analysis over 7–8 years"; Psychol. Med. 2001; 31: 441-449.
37. **Yaffe K. y col.:** "Depressive symptoms and cognitive decline in nondemented elderly women: a prospective study"; Archives Gen. Psychiatry 1999; 56(5): 425-430.
38. **Bassuk S. S. y col.:** "Depressive symptomayology and incident cognitive decline in an elderly community sample", Archives Gen. Psychiatry 1998; 55(12): 1.073-1.081.
39. **Devanand D. P. y col.:** "Depressed mood and the incidence of Alzheimer's disease in the elderly living in the community"; Archives Gen. Psychiatry 1996; 53(2): 175-182.
40. **Alexopoulos G. S.:** "Role of executive function in late life depression"; J. Clinical Psychiatry 2003; 64 Suppl. 14: 18-23.
41. **Kral V. A. y col.:** "Long term follow up of depressive pseudodementia of the aged"; Can. J. Psychiatry 1989; 34(5): 445-446.
42. **Alexopoulos G. S. y col.:** "The course of geriatric depression with reversible dementia: a controlled study"; American J. Psychiatry 1993; 150: 1.693-1.699.
43. **Steffens D. C. y col.:** "Initial evaluation of suspected dementia.Asking"; the right Questions Postgrad. Med. 1999; 106(5): 72-76.
44. **Speck C. E. y col.:** History of depression as a risk factor for Alzheimer's disease"; Epidemiology 1995; 6(4): 366-9.
45. **Modrego P. J. y col.:** "Depresión in patients with mild cognitive impairment increases the rik of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study"; Arch. Neurol. 2004; 61(8): 1.290-1.293.
46. **Lyketsos C. G. y col.:** "Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment"; JAMA 2002; 288: 1.475-1.483.
47. **Geda Y. E., Knopman D. S., Mrazek D. A. y col:** "Depresión, apolipoprotein E genotypr, and the incidence of mild cognitive impairment: a prospective cohort study"; Arch. Neurol. 2006; 63 (3): 435-40.
48. **Lyketsos C. G. y col.:** "Diagnosis and treatment of depression in Alzheimer's disease. A practical update for the clinician"; Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2004; 17(1-2): 55-64.
49. **Lee H. B. y col.:** "Diagnosis and clinical management of depression in mild cognitive impairment"; Psychiatric Annals 2004; 34: 4, 273-280.
50. **CMAJ:** "Canadian study of health and aging: study methods and prevalence of dementia"; 1994; 150 (6): 899-913.
51. **Kivipelto y col.:** "Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study"; British Medical Journal 2001; 322(7.300): 1.447-1.451.
52. **Ruitenberg A. y col.:** "Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study"; Lancet 2002; 359 (9.303): 281-286.

53. Laurin D. y col.: "Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons"; Arch. Neurol. 200; 58 (3): 498-504.

54. Yaffe K. y col.: "Glycosylated haemoglobin level and development of dementia in older women"; J. Nutr. Health Aging 2006; 10(4): 293-305.

55. Wilson R. S. y col.: "Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease"; JAMA 2002; 287(6) : 742-748.

56. Espeland M. A. y col.: "Association between reported alcohol intake and cognition: results from the Women's Health Initiative Memory Study"; Am. J. Epidemiology 2005; 161(3): 228-238.

57. Morris M. G. y col.: "Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community sample"; JAMA 2002; 287 (24): 3.230-3.237.

58. Winblad B. y col.: "Mild cognitive impairment - beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment"; Journal of Internal Medicine 2004; 256: 240.

59. Petersen R. C. y col.: "Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment"; New Engl. J. Med. 2005; 352(23): 2.379-2.388.

60. Salloway S. y col.: "Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment: a randomised placebo-controlled trial"; Neurology 2004; 63: 651-657.

61. Farlow M. R. y col.: "Impact of APOE in mild cognitive impairment"; Neurology 2004; 63: 1.898-1.901.

62. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, L. L. C. Synopsis. GAL-INT-11. http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_96_1.pdf.

63. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L. L. C. Synopsis. GAL-INT-18.

64. Jelic V. y col.: "Clinical trials in mild cognitive impairment: lessons for the future"; J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2006; 77(4): 429-438.

65. «Thal L. J. y col.: "A randomized, double-blind, study of rofecoxib in patients with mild cognitive impairment"; Neuropsychopharmacology 2005; 30(6): 1.204–1.215.

66. Croisile B. y col.: "Long-term and high-dose piracetam treatment of Alzheimer's disease"; Neurology 1993; 43:301–305.

67. Kawas C. y col.: "A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging", Neurology 1997; 48(6): 1.517-1.521.

68. Hogervorst E. y col.: "Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women"; Cochrane Database Syst. Rev. 2002; (3): CD 003122.

69. Kyomen H. H. y col.: "Estrogen therapy and noncognitive Psychiatric signs and symptoms in elderly patients with dementia"; American J. Psychiatry 2002; 159(7): 1.225-1.227.

70. Mulnard R. A. y col.: "Estrogen as a treatment for Alzheimer disease"; JAMA 2000; 284 (3): 307-308.

71. Doraiswamy P. M. y col.: "The Alzheimer's disease assessment scale: patterns of baseline cognitive performance in multicenter Alzheimer's disease trials"; Neurology 1997; 48(6): 1.511-1.517.

72. Espeland M. A. y col.: "Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Study"; JAMA 2004; 291(24): 2.959-2.968.

73. Shumaker S. A. y col.: "Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Study"; JAMA 2004; 291 (24): 2.947-2.958.

74. Shepherd J. y col.: "Provastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial"; Lancet 2002; 360 (9346): 1.623-1.630.

75. Doraiswamy P. M. y col.: "Statin use and hippocampal volumes in elderly subjects at risk for Alzheimer's disease: a pilot observational study"; Am. J. Alzheimers Disease Other Dem. 2004; Sep-Oct: 19(5): 275-278.

76. Zandi P. P. y col.: "Do statins reduce risk of incident dementia and Alzheimer disease? The Cache County Study"; Archives Gen. Psychiatry 2005; 62(2): 217-224.

77. Rockwood K. y col.: "Epidemiological and clinical trials evidence about a preventive role for statins in Alzheimer's disease"; Acta Neurol. Scand. Suppl. 2006; 185: 71-77.

78. Wagstaff L. R. y col.: "Statin associated memory loss: analysis of case reports and review of the literature"; Pharmacotherapy 2003 Jul.; 23(7): 871-880.

79. Ball K. y col.: "Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial"; JAMA 2002; 288(18): 2.271-2.281.

80. Heyn P. y col.: "The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis"; Arch. Phys. Med. Rehabil. 2004; 85(10): 1.694-1.704.

81. Van Uffelen J. G. y col.: "Protocol for Project FACT: a randomized controlled trial on the effect of a walking program and vitamin B supplementation on the rate of cognitive decline and psychosocial wellbeing in older adults with mild cognitive impairment", BMC Geriatr. 2005, Dec. 23; 5:18.

c6.

Aspectos psicobiomoleculares y clínicos para el tratamiento del dolor

SERGIO GUALA

"Calmar el dolor siempre, consolar a veces y curar cuando se puede…"
Hipócrates, 500 AC.

Diferentes escuelas neurobiológicas, antropológicas y sociológicas, han observado que el llanto y el dolor son expresiones universales. Desde el punto de vista psiconeurobiológico no hay cultura donde el llanto no se asocie con el dolor.

El dolor puede ser agudo, primario o somático, y crónico con sensibilidad central. (de origen neuropático-herpético, diabético, posquirúrgico o traumático, oncológico y psicológico)

Existen diferentes fibras que transmiten el dolor:

- Tipo A: fibras que están relacionadas con el dolor rápido (2 a 20 metros/segundo) informan acerca del dolor y de la analgesia rápida, y también de la alarma.
- Tipo C: fibras que están relacionadas con el dolor lento (sordo, de tipo visceral y secundario).

Se presume que la acupuntura actuaría sobre las fibras A, que al inervar sobre fibras C podrían producir una modulación de fibras C y disminuir así el dolor somático. Hay receptores específicos a diferentes mensajeros localizados en diferentes regiones del sistema nervioso referido: receptores a fibras A, mecano-receptores y receptores de fibras C o polimodales. *(cuadro 1)*

Cuadro 1. ESTACIONES COMPLEJAS DEL DOLOR

VÍA NOCICEPTIVA:

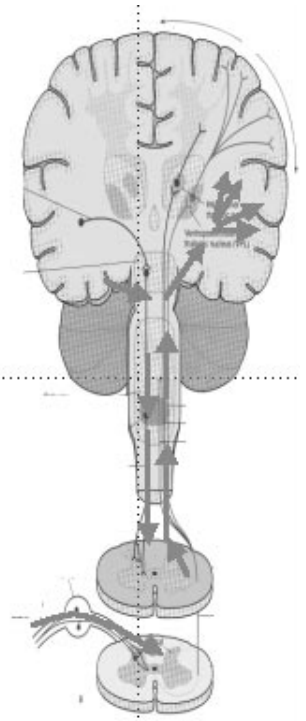
1. TERMINACIÓN NERVIOSA FIBRAS C
2. MECANORECEPTORES FIBRAS A
3. RECEPTORES POLIMODALES FIBRAS C

GANGLIO RAÍZ DORSAL EN REPOSO. HASTA ESTÍMULO NOCICEPTIVO

DESPOLARIZACIÓN DE ESTIMULACIÓN NOCICEPTIVA LO VÍA NORADRENÉRGICA GENERANDO POTENCIAL DE ACCIÓN

CONTROL DE EXCITABILIDAD DE MEMBRANA (DEPENDE DE GENES QUE CODIFICAN DIFERENTES CANALES EN FUNCIONES DEL ESTÍMULO NOCICEPTIVO

ACCIONES DE LAS PRIMERAS NEURONAS A TRAVÉS DE LA RAÍZ DORSAL AL ASTA POST (PRIMERA SINAPSIS)



ACTIVACIÓN

ASTA POSTERIOR

POT. EXCITADORES RÁPIDOS QUE LIBERAN: GLUT/ATP SUST. P- Y REC. NMDA-AMPA

INHIBICIÓN

ASTA POSTERIOR

NEUR. DESCENDENTES QUE LIBERAN: NORADREANALINA,GABA, OPIOIDES, CLORO, POTASIO, SEROTONINA

CONECTIVIDAD I

TRACTO ESPINOTALÁMICO LATERAL
TRACTO ESPINOTALÁMICO ANTERIOR
CONECTAN EN:
- TRONCO ENCEFÁLICO
- NÚCLEO VENTRAL DEL TÁLAMO

CONECTIVIDAD II

DEL TÁLAMO HACIA CORTEX Y SIST. LÍMBICO

El ganglio de la región dorsal cuando se encuentra en reposo es porque no recibió ningún estímulo nociceptivo y la membrana no está activada.

La estimulación nociceptiva se despolariza por intermedio del sodio, generando reacciones que se describen más adelante. A la vez, el control de la excitabilidad depende de genes que están codificados y reaccionan sobre el asta dorsal, modulando posteriormente señales químicas sobre el asta posterior.

Recién cuando se incorpora la reacción al asta posterior el impulso está en condiciones de ser una información dolorosa ascendente y llegar a los centros superiores.

Existen una forma de inhibición y otra de activación. El asta posterior se inhibe a través de células GABA y serotonina dependientes, y se activa produciendo sensaciones dolorosas por intermedio de kainatos, histamina, sustancia P y glutamato.

Al activarse el asta posterior de la médula tiene la alternativa de acceder a través del tracto espino-talámico y hacia el tálamo, corteza y sistema límbico.

Cuando ocurre una algesia o una noxa que pueda perjudicar, a través del estímulo nociceptivo se dan tres tipos de señales:

1. liberación de bradicininas, citoquinas, glutamato y prostaglandinas;
2. vasodilatación por generación de sustancia P;
3. activación del ganglio de la raíz dorsal y activación neurogénica por prostaglandinas e histamina de los mastocitos. (12)

Dolor neuropático

Los psicofármacos actúan en el dolor neuropático, es decir en el dolor crónico, ya sea por neuropatía diabética, herpética, traumática o quirúrgica. En este tipo de dolor se produce una lesión inflamatoria de los tejidos, que provoca liberación de sustancias específicas como bradicininas, histamina y serotonina. Las alteraciones de los potenciales evocados espontáneos o patológicos, generan lo que se conoce como sensibilización periférica.

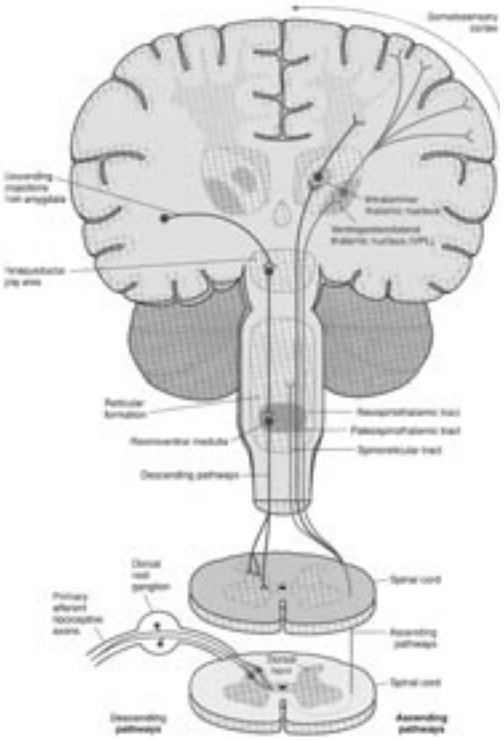
La modificación genética de esta sensibilidad alterará la vía de manera permanente con una modificación de la expresión génica. La activación génica aberrante está determinada por la liberación de sustancia P y glutamato.

Cuando la sustancia P, a través de receptores NK1 y NK2 modifican sus vectores cambia la expresión celular y se genera hiperalgesia automática. A su vez, cuando se interesan a los mecanismos dependientes

del glutamato, éste no permite el ingreso de magnesio y hay una permanente activación de los canales de sodio. De esa forma, no se logra bloquear el ingreso de calcio a la célula, lo que da una señal de hiper-calcemia intra-citoplasmática con señal dolorosa permanente.

El dolor neuropático estaría determinado por trenes de impulsos eléctricos y bioquímicos de carácter espontáneo generando un enorme perjuicio para el paciente *(Cuadro 2)*.

Cuadro 2. CUADRO 2. DOLOR NEUROPÁTICO
(POST HERPÉTICO,TRAUMÁTICO, DIABÉTICO, QUIRÚRGICO)



DOLOR NEUROPÁTICO

PRODUCIDO POR CAMBIOS EN LAS VÍAS AFERENTES NOCICEPTIVAS. LA LESIÓN INFLAMATORIA EN LOS TEJIDOS PROVOCA LIBERACIÓN DE BRADICININAS, HISTAMINA, SEROTONINA, GENERÁNDOSE CAMBIOS EN LA EXPRESIÓN GENÉTICA DE LOS CANALES DE NA HIPEREXCITABLES (PRODUCE POTENCIALES DE ACCIÓN ESPONTÁNEOS GENERANDO UNA HIPER-RESPUESTA PARA PEQUEÑOS ESTÍMULOS (SENSIBILIZACIÓN PERIFÉRICA)

MECANISMO DE ALTERACIÓN GÉNICA EN EL DOLOR NEURÓTICO

CUANDO EL ESTÍMULO, PRODUCIDO POR POTENCIALES DE ACCIÓN, LLEGA AL ASTA DORSAL DE LA MÉDULA, SE LIBERAN NEUROTRANSMISORES EXCITADORES: SUSTANCIA P Y GLUTAMATO. LA SUSTANCIA P SE LIBERA POR TRENES DE IMPULSOS DE ALTA FRECUENCIA, ACTIVA RECEPTORES NK1 Y NK2, RELACIONADOS CON HIPERALGESIA. POR OTRO LADO, EL GLUTAMATO (LIBERADO POR ESTE TIPO DE POTENCIALES ANÓMALOS) ACTÚA SOBRE RECEPTORES AMPA Y KAÍNICO PERMITIENDO INGRESO DE NA E IMPIDIENDO ASÍ QUE EL MG BLOQUEE EL CANAL DE CA. ELLO PRODUCE UN CONTINUO INGRESO DE CA EN LA NEURONA, PROMOVIENDO EXCITABILIDAD PATOLÓGICA QUE OCASIONAN TRANSCRIPCIÓN GÉNICA, MODIFICACIÓN DE LA ENCODIFICACIÓN BIOMOLECULAR Y DOLOR CRÓNICO.

Anodina

Se llama así al dolor que se produce cuando las fibras tipo A que no deben entrar en la lámina 2 del cuerno posterior de la médula ingresan a esa área transmitiendo una señal dolorosa rápida.

En este cordón posterior en la lámina 2, solo deben entrar las fibras tipo C. Si ingresan fibras A y C se puede sentir una señal profundamente dolorosa (hiperalgesia o anodina). Ello promueve síntomas depresivos y ansiosos.

Se describe a la sensibilización central como un proceso que responde a canales anormales y a la alteración de una señal, que genera hiperalgesia permanente *(Cuadro 3)* (14).

Cuadro 3. DOLOR AGUDO: RED NEURAL Y FISIOLOGIA EMOCIONAL

REGION FISIOLÓGICA IMPLICADA	SÍNTOMAS
NÚCLEO BASOLATERAL AMÍGDALA: SE ACTIVA ANTES QUE LA CORTEZA, REACCIÓN "RÁPIDA Y TOSCA". CAMINO I: DE AMÍGDALA A CORTEZA	TAG
CORTEZA ASOCIATIVA: CAMINO DE REGRESO POLISINÁPTICO HACIA AMÍGDALA, ZONA ORBITO FRONTAL Y NÚCLEO-SEPTAL. CAMINO II: DE CORTEZA A AMÍGDALA	DEPRESIÓN
CÍNGULO ANTERIOR - SUSTANCIA GRIS PERIACUEDUCTAL (PROYECCIONES HACIA TRONCO ENCEFÁLICO, CONTROLAN LAS FUNCIONES CARDIO-RESPIRATORIA Y DIGESTIVA)	PÁNICO (MIEDO AL MIEDO POR DOLOR)
REGIÓN ANTERIOR DEL CÍNGULO- COMPLEJO VENTROBASAL TÁLAMO: DOLOR FISIOLÓGICO PURO	SUFRIMIENTO POR DOLOR
SUSTANCIA GRIS CENTRAL-CÍNGULO POSTERIOR: VALORACIÓN COGNITIVA EMOCIONAL DEL DOLOR FISIOLÓGICO	NIVEL DE PREOCUPACIÓN
AMÍGDALA CENTRAL–HIPOCAMPO: CONSOLIDACIÓN DE MEMORIA DOLOROSA.	VELOCIDAD EVOCACIÓN Y SIGNIFICACIÓN
CÍNGULO ANTERIOR-LÓBULO TEMPORAL MEDIO-CORTEZA MOTORA: TRACTO PIRAMIDAL ACTIVA NEURONAS NÚCLEOS FACIALES.	SIGNOLOGÍA FACIAL TÍPICA
NÚCLEO SEPTAL–REGIÓN PREÓPTICA–SUSTANCIA GRIS PERIACUEDUCTAL: PROYECCIONES ACTIVAN MÚSCULOS DE LARINGE, OROFACIALES Y RESPIRATORIOS	QUEJA–LAMENTO GRITO REACCIÓN CIRCULAR
ÁREA FRONTAL–TÁLAMO DORSO MEDIAL–SUSTANCIA GRIS PERIACUEDUCTAL: PROYECCIONES MÚLTIPLES, SÍNDROME DE DESCONTROL.	ABATIMIENTO EXHAUSTO

Dolor y Emoción

Se describen a las siguientes regiones como las responsables de promover asociaciones cognitivas-sensitivas y emocionales:
- Cuerpos mamilares del hipotálamo,
- Tronco encefálico,
- Amígdala,
- Formación hipocampal,
- Circunvalación del cíngulo
- Tálamo

Como se observa en el cuadro 3 es posible regionalizar y conocer que ocurre en cada área del cerebro en relación al dolor. Por ejemplo, los síntomas del trastorno de ansiedad están básicamente expuestos al dolor agudo, ya que el área que primero reacciona es el área vasolateral de la amígdala (Circuito I)

Luego, la activación del Circuito II generará depresión porque es el segundo camino que va del área vasolateral amigdalina e incorpora al córtex

La sensación de pánico, en relación al dolor, está dada por la alteración de la sustancia gris peri-acueductal y el cíngulo anterior.

Hay dos sensaciones de pánico en el paciente con dolor agudo. El pánico frente al dolor real y el pánico de sentir dolor, aún cuando este no existe (es decir el miedo de sentir dolor aun sin dolor). Este último muchas veces resulta muy difícil de controlar conociéndose en la clínica del dolor como síndrome de miedo al miedo. Este síndrome depende del área cingulada anterior y de la corteza peri-acueductal. Diferentes estudios señalan que esta corteza, junto con la amígdala y el locus coeruleus, funcionan como un radar que va obteniendo imágenes de contexto junto con el girus fusiforme y, nos mantienen en una suerte de equilibrio de vigilancia permanente. La disfunción de este circuito genera el miedo a la sensación de futuro doloroso.

La sensación dolorosa real está básicamente ligada al tálamo. La región talámica es aquella que puntualmente va a dar información de dolor puro, dolor fisiológico. Mientras que en el nivel de preocupación (estado cognitivo e ideación-creencia acerca del dolor), está referida por el cíngulo posterior, y sustancia gris que determinan el síndrome de pregunta invasiva (estado cognitivo intrusivo con pensamiento repetitivo y preocupación panicosa permanente).

En relación a la signología facial del dolor (expresión facial del sufrimiento), está determinada por la asociación entre el cíngulo posterior y el lóbulo temporal de la corteza.

La queja, el llanto, la reacción circular, la queja agónica, dependen del núcleo septal, de la región pre-óptica, y de la sustancia gris. El núcleo septal está asociado al shott off, o zona de apagado, el intento de apagar el encendido amigdalino, locus coeruleus y corteza piriforme.

Cuando el núcleo septal fracasa en el intento de apagar el circuito y el dolor se activó, funciona como un campo eléctrico que intenta producir un corte, pero que el envío de energía eléctrica permanente se lo impide (9).

En otras palabras si el ganglio de la raíz dorsal está en reposo y no hay ninguna noxa que lo estimule está sin dolor. Pero si el ganglio de la región dorsal a través de las interneuronas interesa al asta posterior del cuerno dorsal de la médula e informa a través del tracto espino-talámico a los centros talámicos, cuando el septo intente apagar la señal dolorosa no lo lograra.

Así entonces, se percibirá:
- dolor fisiológico por el tálamo,
- dolor de miedo por la amígdala,
- depresión y conciencia del dolor por el área cingulada y el córtex.

Esta combinación de dolor psicológico más dolor fisiológico se denomina últimamente dolor total (4.8 8).

Antinflamatorios no esteroides (Aines)

El uso de Aines en la población de pacientes psiquiátricos es elevado. Los pacientes afectados por: fibromialgias, neuropatías (diabéticas, traumáticas, herpéticas o post-quirúrgicas) o cáncer, frecuentemente presentan trastornos psiquiátricos asociados. Resulta necesario para el psiquiatra clínico conocer la biología molecular de estos agentes (aines), como también así sus interacciones y efectos secundarios.

La biología del dolor por inflamación depende de los fosfolípidos de membrana, que a través de la fosfolipasa 2 generan ácido araquidónico que por las enzimas lipoxigenasa y cicloxigenasa producir leucotrienos. Luego éstos transformados en endoperidóxidos cíclicos producirán prostaglandinas, prostaciclinas y tromboxanos. Cuando se modifica esto tenemos efectos de diferentes tipos.

Vane, (premio Nóbel) fue el primero en describir que la modificación de la acción de proteína G y tromboxanos va a producir a través del bloqueo de terminales sensitivas, quinotaxis, y el bloqueo de la vasodilatación, desarrollando así el concepto de anti-inflamatorios no esteroides *(Cuadro 4)*.

Cuadro 4. ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDES (AINES)

TROMBOXANOS Y PROTEÍNA "G"
SU BLOQUEO GENERA INHICIÓN DE LAS TERMINALES SENSITIVAS:
- QUIMIOTAXIS (PRO INFLAMATORIAS)
- VASODILATACIÓN

ACCIÓN AINES: ANTI-INFLAMATORIA

PROSTAGLANDINA – FIEBRE
LAS CITOQUINAS ESTIMULAN PIRÓGENOS O BACTERIAS, AUMENTANDO PROSTAGLANDINAS HIPOTALÁMICAS GENERANDO FIEBRE (LOS AINES BLOQUEAN LAS PROSTAGLANDINAS)
ACCIÓN AINES: ANTIPIRÉTICA

COENZIMAS COX 1Y COX 2
COX I: SU INHIBICIÓN PROVOCA: EFECTOS ADVERSOS DE LOS AINES
COX II: SU INHIBICIÓN PROVOCA ACCIÓN ANTI-INFLAMATORIA, ANALGÉSICA Y ANTIPIRÉTICA

AINES RIESGO PREDECIBLE (TIPO A)
PREDECIBLES Y DOSIS DEPENDIENTES
- LESIÓN GÁSTRICA
- RETENCIÓN H2O
- HEPATOTOXICIDAD
- DISFUNCIÓN PLAQUETARIA

AINES RIESGO RELATIVO (EVIDENCIA A)
SANGRADO: 3.09 %
PERFORACIÓN: 5.39 %
MORTALIDAD: 7.62 % (USO CRÓNICO)
Ò HOSPITALIZACIÓN: 600% (ARTRITIS REUMATOIDEA, USO CRÓNICO)
Ò MORTALIDAD: 100 % (ARTRITIS REUMATOIDEA, USO CRÓNICO)

AINES INTERACCIÓN (PREVENCIÓN EN CÁNCER)
- ANTIÁCIDOS
- LITIO
- DIURÉTICOS
- METOTREXATE
- OPIOIDES

AINES: UNO DE LOS FÁRMACOS MAS RIESGOSOS DE LA TERAPIA DEL DOLOR

Respecto de las prostaglandinas y la fiebre, cuando los pirógenos y bacterias activan prostaglandinas a nivel hipotalámico se produce el complejo de fiebre, aumento de temperatura hipotalámica por la acción de pirógenos y bacterias específicas del área hipotalámica.

La acción de los Aines depende de la inhibición de las coenzimas COX 1 y COX 2. La inhibición de la COX 1 en general provoca los conocidos efectos adversos de los aines. Por su parte la inhibición de la COX 2 es la responsable de los efectos terapéuticos: anti-inflamatorio, analgésico y antipirético. En los últimos años se han desarrollado aines selectivos inhibidores de la COX 2, que al no modificar la acción sobre COX 1 producen menores efectos secundarios.

Los Aines pueden ocasionar lesiones gástricas, retención de agua, hepatotoxicidad, mortalidad por uso crónico, aumento de las hospitalizaciones, aumento de la mortalidad en pacientes con artritis reumatoidea. Además, poseen interacciones farmacológicas con litio, antiácidos, diuréticos, metotrexate y opioides.

Los Aines más usados son el ibuprofeno, naproxeno, indometacinas, diclofenac y piroxicam. Su eficacia aumenta cuando se los combina de manera adecuada con psicofármacos.

Dolor crónico y psicofármacos

En los últimos años, diversos estudios han demostrado la utilidad de diferentes psicofármacos en la atenuación del dolor crónico.

La **carbamazepina** ha demostrado eficacia en el tratamiento de la neuralgia del trigémino y fue durante años la droga de primera elección. También su utilidad ha sido observada en el dolor de muñón, el dolor de miembros fantasmas, síndrome doloroso por esclerosis múltiple, en la cefalea en racimos y en la profilaxis de la migraña.

El **ácido valproico y los divalproatos**, posee un mecanismo de acción antinociceptivo determinado por el bloqueo de los canales de sodio y calcio y por un aumento de la acción del GABA, por estimulación de la glutamil-decarboxilasa. Ha demostrado eficacia en dosis de 400 a 1000 mg-/día, como uso profiláctico de migrañas, de la neuralgia de trigémino en segunda elección y del dolor neuropático general en segunda elección.

La **lamotrigina** posee una acción antinociceptiva debida a su acción sobre el bloqueo de la liberación de glutamato, inhibición de los canales de sodio voltaje-dependientes. Demostró eficacia en la neuropatía del trigémino, dolor central, dolor por miembro fantasma y profilaxis migrañosa.

El **topiramato** tiene una acción antinociceptiva al bloquear los canales de sodio, aumentar el flujo de GABA e inhibir la anhidraza carbónica. Ha mostrado eficacia en polineuropatía, neuralgia herpética, dolor complejo tipo I, cefalea en racimos (cluster tic) y en la profilaxis migrañosa.

El **gabapentin** reduce la actividad del córtex opérculo insular (COI). Cuando aumenta la actividad del COI existe una mayor actividad nociceptiva. En cambio, cuando la misma diminuye su velocidad intraxónica (de 400 m/s, a 200 ó 180 m/s), se reduce notablemente la información dolorosa. El gabapentin produce una disminución de la actividad COI y una activación de la modulación gabaérgica medular.

La dosis única de gabapentin redujo la anodina (1, 4) *(Cuadro 5)*.

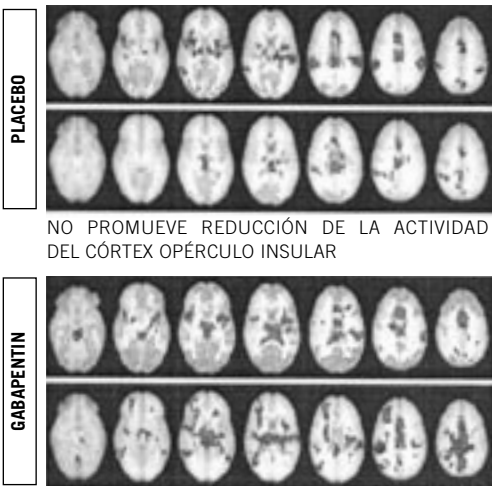
El antidepresivo dual **duloxetina** ha demostrado su eficacia frente a placebo, en la reducción del dolor en la neuropatía diabética, el dolor neuropático general y la fibromialgia. Es de utilidad en el síndrome "del dolor de espalda", (back pain). Aparece también un mejoramiento del humor depresivo-ansioso en los con síndromes dolorosos (15).

Cuadro 5. ACCIÓN DEL GABAPENTIN SOBRE LA ACTIVIDAD NOCICEPTIVA EN EL CÓRTEX OPÉRCULO INSULAR
(Modulación del GABA, resonancia magnética nuclear espectroscópica) PNAS 2005; (vol. 102) no. 50: 18195-18200.

- GABAPENTIN EN 1.800MG (DOSIS ÚNICA) REDUJO LA ACTIVIDAD EN CÓRTEX OPÉRCULO INSULAR (COI)
- LA REDUCCIÓN DE LA ACTIVIDAD COI) DISMINUYÓ SIGNIFICATIVAMENTE LA HIPERALGESIA Y DOLOR CRÓNICO.
- MECANISMO DE ACCIÓN ANALGÉSICA POR:

↑ ACTIVIDAD COI

↓ ACTIVIDAD MEDULAR GABAÉRGICA



NO PROMUEVE REDUCCIÓN DE LA ACTIVIDAD DEL CÓRTEX OPÉRCULO INSULAR

SIGNIFICATIVA REDUCCIÓN DE LA ACTIVIDAD DEL CÓRTEX OPÉRCULO INSULAR

La **pregabalina** presenta alta afinidad por la sub-unidad auxiliar del canal de calcio, provocando disminución de glutamato y un aumento de la producción de ácido gabaérgico. Modifica y modula la sustancia P. En dosis de 75 mg/día en 2 a 3 tomas (que no superen los 500 mg) muestra eficacia en el mejoramiento del dolor y del sueño interrumpido por dolor, que es una de las quejas que los pacientes resaltan, con lo que se genera un circuito de re-alimentación (dolor-fatiga-dolor).

Estudios demuestran que si el paciente incorpora alteraciones en el ritmo circadiano produce una modificación de la activación de la glándula pineal, con alteración de la melatonina, repercutiendo sobre la algesia. Se inicia así, un círculo vicioso, cuanto menos duerme más percepción dolorosa y cuanto más le duele menos duerme *(Cuadro 6)*.

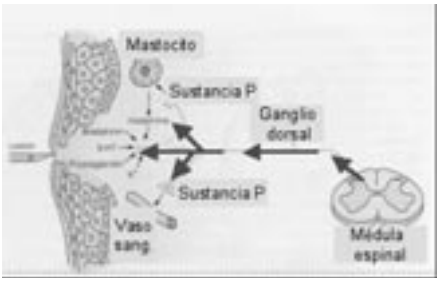
El **felbamato** ha demostrado eficacia en pacientes con síndrome doloroso y adicción a opioides Se presume que la acción antinociceptiva está determinada por el bloqueo de glutamato y NMDA, la modulación del canal de Na y la potenciación de la acción gabaérgica.

La **tiagabina**, si bien hay pocos estudios, se presume que a través de la acción inhibitoria sobre GABA y la modulación sobre el transportador I (GAT 1), (que es específicamente el mecanismo de acción antinociceptivo propuesto para la tiagabina), resultaría una buena alternativa en la neuropatía diabética y neuropático de origen traumático.

Cuadro 5. UTILIDAD DE LA PREGABALINA EN EL DOLOR CRÓNICO (NEURALGIA POSTHERPETICA, DOLOR NEUROPÁTICO CRÓNICO)
drugs 2005; 65 (1): 111-118.

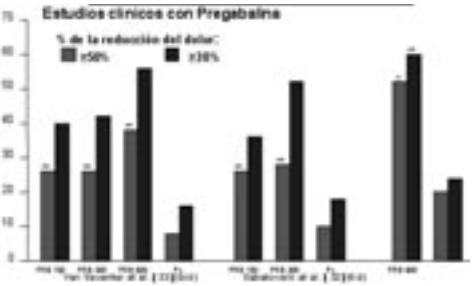
MECANISMO ACCIÓN

- ALTA AFINIDAD POR LA SUBUNIDAD AUXILIARIA DEL RECEPTOR μ 12 (SIGMA/PROTEIN), DEL CANAL DE CALCIO PROVOCANDO DISMIUCIÓN DEL GLUTAMATO
AUMENTA EL GABA
MODULA LA SUSTANCIA P.GABAÉRGICA



ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

- DOSIS INICIA 75 MG/DÍA
- 2 O 3 TOMAS DIARIAS
- DOSIS ALTAS DE 300-600 MG MUESTRAN MAYOR EFICACIA
- MEJORAMIENTO DEL DOLOR Y DEL SUEÑO INTERRUMPIDO POR DOLOR



Migraña

Se recomiéndale tratamiento de la migraña en las siguientes circunstancias:
1. Más de tres crisis mensuales con dos o más días de duración,
2. Si los tratamientos sintomáticos están contraindicados o son ineficaces,
3. Si tiene que usarse medicación sintomática más de tres veces por semana,
4. Si se presume cefalea rebote por uso o abuso de ergotamina.

El locus coeroleus y el rafe dorsal producen una aferencia hacia el tracto del trigémino espinal que inervan las arteriolas leptomeníngeas. Al extravasarse sustancia P e histamina se modula liberación de óxido nítrico y que produce una compleja vasodilatación con micro neuralgia de trigémino, del tipo vascular. Ello produce un aumento de la descarga de calcitonina, óxido nítrico y neurocinina, que al llegar a las áreas talámicas, se produce el registro de la conciencia de dolor.

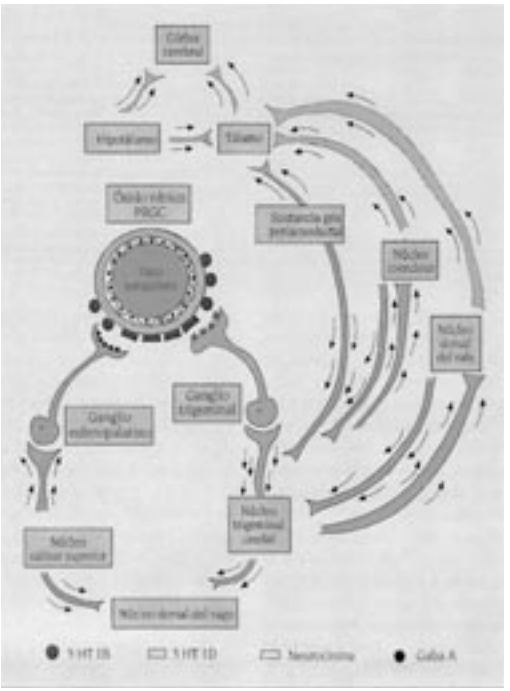
En el tratamiento de la migraña, se han de utilizado un variado arsenal farmacológico compuesto por: diferentes tipos de bloqueantes (de tipo adrenérgicos, beta, cálcicos), Aines, etc.

Diferentes psicofármacos han demostrado su acción coadyuvante en el tratamiento de la migraña:
- Antidepresivos tricíclicos: amitriptilina, nortriptilina, imipramina,
- Antidepresivos IRSS: fluoxetina, sertralina, paroxetina,
- Antidepresivos Duales: venlafaxina, milnacipran, duloxetina,
- Anticonvulsivantes: gabapentin, topiramato, divalproato, lamotrigina.

En relación a su dosificación (si bien siempre hay que adaptarlas al caso individual) las dosis usadas, son en general, más bajas o medias de cada droga en particular *(Cuadro 7)* (3, 6, 19).

La psicoterapia educativa y la re-educación sobre patrones de vida altamente estresantes, deben ser sumadas a la estrategia y al arsenal terapéutico. Si el sujeto no modifica sus esquemas vitales tóxicos (horas de trabajo-descanso, actividad física, recreatividad, niveles de preocupación), estos resultarán en un fuerte impedimento a una adecuada evolución del tratamiento.

Cuadro 7. BIOLOGÍA Y FISIOLOGÍA MOLECULAR DE LA MIGRAÑA
Neurol Sci 2004; 25:s161-s166



N. DEL RAFE Y L. COERULEUS
↓
NÚCLEO ESPINAL TRIGÉMINO
↓
ARTERIOLAS LEPTOMENINGEAS
LIBERACIÓN
NEUROCININA I – CALCITONINA – O. NÍTRICO
↓
TÁLAMO
↓
CONCIENCIA DE DOLOR

Dolor por cáncer

Uno de los elementos más importantes en relación a la problemática del dolor es el paciente con cáncer. Cada año se diagnostican 7 millones de cánceres, 20 al 50 % sufrirá dolor al momento del diagnóstico y el 80 % de los terminales, referirán dolor si no son tratados.

Tienen entre 60-80 % de probabilidades de presentar dolor los cánceres de cuello, hueso, boca, estómago, pulmón, genitales femeninos y masculinos, páncreas, colon, recto, intestino, riñón y linfomas *(Cuadro 8)* (2, 7, 12, 16).

- 1de cada 3 personas tiene la probabilidad de contraer cáncer,
- 80 % presentan dolor en la fase terminal,
- 66 % de presentarán dolor por el tumor (dolor primario referido al tumor y el 33% restante será debido a procedimiento terapéutico empleado (quimioterapia, radioterapia o cirugía,
- 40 a 50% de los pacientes oncológicos que sobrevivan a más de 5 años presentan dolor neuropático I (dolor neuropático oncológico)
- La vía de administración terapéutica frecuentemente resulta una complicación (mucositis, disfagias, obstrucción intestinal, náuseas severas) (11).

Cuadro 8. PORCENTAJE DE APARICIÓN DEL DOLOR EN DIFERENTES PATOLOGÍAS CANCEROSAS

HUESO	85%
CUELLO	85%
BOCA	80%
ESTÓMAGO	70%-75%
PULMÓN	50%-70%
GENITALES FEMENINOS	70%
PÁNCREAS	70%
GENITALES MASCULINOS	60%-75%
MAMA	55%-68%
COLON-RECTO	50%-60%
INTESTINO	58%
RIÑON	55%
LINFOMAS	20%
LEUCEMIAS	5%

Existen diferentes vía como: rectal, transdérmica, transmucosa, parenteral y tópica como alternativas eventuales para poder abordar al paciente.

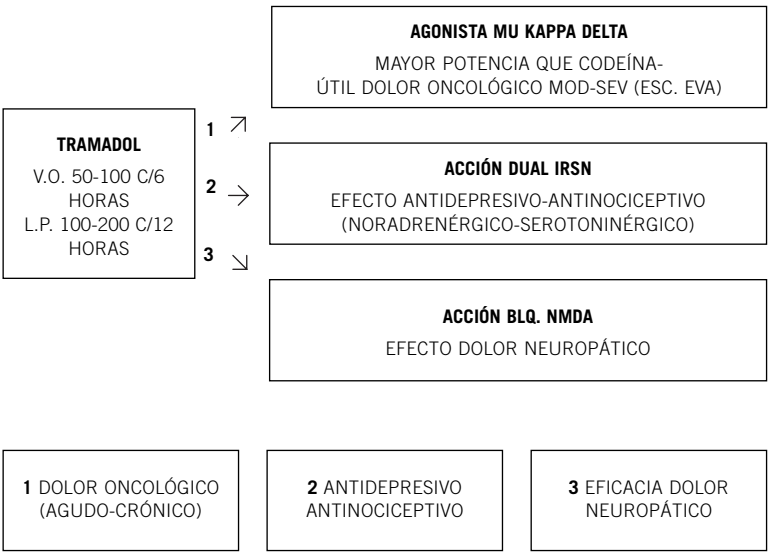
Para diagnosticar el dolor, se puede usar la escala del dolor EVA que es una escala validada internacionalmente. Por ejemplo, en un niño con cáncer que no puede comprender la subjetividad del dolor, se le presentan diferentes caras que van desde sonriente, serio, a muy triste.

Respecto al tema de los opioides, la **codeína** se muestra como un analgésico específicamente antitusivo, y es frecuentemente asociado a pacientes post-quirúrgicos cancerosos cuando tienen tos.

El **dextropropoxifeno** es un fármaco que debe ser usado con precaución en pacientes cardíacos o con riesgo convulsivo. Existe con frecuencia cierto abuso, que en la mayoría de los casos está determinado por la falta de información respecto a que es un derivado opioide. Su eficacia en el dolor es relativamente buena.

Respecto del **tramadol**, además de su efecto analgésico (vía receptores, Mu-Kappa-Delta) presenta un efecto antinociceptivo para el dolor neuropático (por bloqueo del NMDA) y un efecto antidepresivo por su acción dual al actuar como un inhibidor de la recaptación selectiva de serotonina y noradrenalina *(Cuadro 9)*.

Cuadro 9. ACCIÓN TRIAL DEL TRAMADOL EN EL DOLOR ONCOLÓGICO
Neurol Sci 2004; 25:s161-s166



La **morfina** es una de las drogas mas utilizadas en analgesia por cáncer. En un paciente con cáncer, sino tiene historia de consumo previo, solo el 0,003% de los pacientes presentarán abuso por consumo indebido, de tal manera que el efecto adictivo no resultaría tan aplicable en el paciente oncológico.

La **oxicodona** se ha mostrado muy eficaz en pacientes que presentan imágenes o síntomas deliroides por el uso de morfina. También resulta una excelente opción para estrategia analgésica conocida como "rotación de opioides"

La **buprenorfina** es una droga muy potente, pero debe ser manejada con sumo cuidado.

Se ha sostenido con frecuencia que los IRSS poseen efecto analgésico potente. Sobre ello no hay evidencia. Sin embargo diversos estudios revelan que la mejoría que presentan, no fue superior a placebo. La fluoxetina puede disminuir el efecto analgésico de la morfina.

Los **antidepresivos tricíclicos** poseen efectos antinociceptivos. La amitriptilina y la desimipramina se han mostrado eficaces en su efecto analgésico coadyuvante. Por su parte alguno de sus efectos secundarios como la hiperorexia, son de utilidad en el tratamiento del paciente oncológico.

El **bupropión** ha demostrado que a través del aumento de la noradrenalina, posee una acción antinociceptiva sobre las vías talámicas y medulares. A esta observación se le ha dado mucha importancia porque las vías talámicas, están directamente relacionadas con el dolor puro (18).

La **venlafaxina** por el mecanismo central y periférico de modulación de serotonina y noradrenalina presenta una respuesta antinociceptiva. Ha mostrado utilidad mejorando el espectro depresivo ansioso. El efecto antinociceptivo sumado al efecto antidepresivo, resulto útil en el mejoramiento de la compliance durante el tratamiento con radioterapia y quimioterapia y, eventualmente la disminución del requerimiento de opioides (17).

En une estudio con **gabapentin**, en dolor neuropático oncológico ha demostrado eficacia en dosis de 600 a 1.800 mg. En dosis única de 600 mg antes de la cirugía de pacientes oncológicos, redujo la hiperalgesia y el requerimiento de los rescates opioides post-quirúrgicos. Además, por su acción sobre el receptor de la sub-unidad alfa 2, en el área posterior y la reducción glutamatérgica en todo el cordón espinal produce una disminución en el requerimiento de opioides (5).

Uno de los elementos clínicos mas claros del dolor son las metástasis óseas, que están producidas por el mevalonato y una alteración del geranil-difosfato, que a través del farnesil-difosfato producen una activación de los osteoplastos.

Los osteoplastos desplazan a los osteoblastos que son los que deben regenerar el hueso. Cuando ocurre una alteración biológica importante en el desplazamiento de los osteoblastos por los osteoplastos se destruye el hueso y se presenta un proceso linfo-tumoral a través de citoquinas dependientes, que van a tener factor de crecimiento pero no de hueso sano, sino de la porción tumoral.

Para esto la combinación de Aines y opioides ha demostrado buena eficacia, y también la acción de los **bifosfonatos,** por su acción de reguladora entre osteoblastos y osteoplastos.

La **olanzapina** mejoró la función cognitiva, redujo el dolor y requerimiento de opioides. Si bien los estudios son preliminares se sugiere que la olanzapina no solo disminuye la confusión cognitiva sino que también produce una acción antinociceptiva (10).

Para finalizar, resulta necesaria una reflexión. Pocos temas en el espectro médico-psicológico son tan multifacéticos como el tratamiento del dolor. Por tal motivo debe comprenderse la importancia del abordaje múltiple de estos pacientes. Es así que el médico clínico, el experto en dolor, el especialista en salud mental, el profesional de enfermería deben conformar un equipo multipropósito y expertizado en teoría de la decisión.

La mala comunicación Inter-equipo o con la familia del paciente o con el paciente mismo, es causa muy frecuente de la mala *compliance* y pérdida de eficacia, en la terapéutica antiálgica. No olvidemos que muchos pacientes que no encuentran solución a su dolencia experimentan en sus propias vidas lo que tan dramática pero genialmente escribió Rubén Darío: *"pues no hay dolor más grande que el dolor de estar vivo, ni mayor pesadumbre que la vida consciente"*.

Bibliografía

1) Barry J. D., Lottrup P. K.: "Neurology: A single dose of gabapentin reduces acute pain and allodyna in patients with herpes zoster"; Prince Songkla University, 2006, 445-447.

2) Bruera E., Kim H. N.: "Cancer Pain", JAMA, 2003, 290: 18; 2.476-2.479.

3) Campo A.: "Antidepresivos en la profilaxis de la migraña: una aproximación", Rev. Neurol., 2004, 38: 9; 864-868.

4) Chandra K., Deepa V. N., Pramod J.: "Evaluation of the Optimal Pre-emptive Dose of Gabapentin for Postoperative Pain Relief After Lumbar Disketomy", Neurosurg. Anesthesiol., 2005; 17: 65-68.

5) Caraceni A., Zecca E., Bonezzi C.: "Gabapentin for Neuropathic Cancer Pain: A Randomized Controlled Trial From The Gabapentin"; Journal Of Clinical Oncology, 2004; 22: 2.909-2.917.

6) Framptom J. E., Foster R. H.: "Pregabalin, in the treatment of post herpetic neuralgia"; Drugs, 2005, 65: (1) 111-118.

7) Frediani F.: "Anticonvulsant drugs in primary headaches prophylaxis"; Neurol. Sci., 2004; 25: s161-s166.

8) González Barón M. y col.: "Dolor y cáncer"; 2003; Cáp. 2: 29-32, Cáp. 5.

9) Ianetti G. D., Zambreanu L., Wise R. G.: "Pharmacological modulation of pain-related brain activity during normal and central sensitization states in humans"; PNAS, 2005; 102: (50) 18.195-18.200.

10) Kandeler E. R. y col.: "Principles of Neural Science"; 2002, 4ed. New Cork, Mc Graw-Hill.

11) Khojainova N., Palma J. S.: "Olanzapine in the Management of Cancer Pain"; Journal of Pain and Symptom Management, 2002; 23: (4) 346-350.

12) Lussier D., Huskey A. G.: "Adjuvant Analgesics in Cancer Pain Management"; The Oncologist, 2004; 9: 571-591.

13) Malenka, R. y col.: "Molecular Neuropharmacology"; 2001; Cáp.19: 433-452.

14) Oneschuk D.: "The Pattern of Gabapentin Use in a Tertiary Palliative Care Unit"; Journal of Palliative Care, 2003; 19: (3) 185-187.

15) Pietrobón D.: "Migraine: New Molecular Mechanisms"; The Neuroscientist, 2005; 11: (4) 373-383.

16) Raskin J., Smith R. T.: "Duloxetine versus Routine Care in the Long-Term. Management of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain"; Journal of Palliative Medicine, 2006; 1: 29-39.

17) Rodríguez C., Barrantes J. C.: "Manejo del dolor en el paciente oncológico"; Acta Pediátrica Costarricense, 2004; 18: 1.

18) Ronbotham N. C., Goli V., Kunz N. R.: "Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study"; Pain 1994; 110: 697-706.

19) Semenchuk M. R., Pharm D., Scott S.: "Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain"; Neurology, 2001; 57: 1.583-1.588.

20) Steven B., Graff-Radford D. D. S.: "Migraine Prophylaxis"; Clinics in Family Practice, 2005, 7: (3) 445-461.

c7.

Plasticidad y neurogénesis en el cerebro adulto

ALEJANDRO SCHINDER

Existe neurogénesis en el cerebro adulto. Es un fenómeno que se descubrió en los 60´ en las ratas, que fue básicamente negado por la comunidad científica porque rompía el dogma de que el cerebro es una estructura estática y que, una vez que las neuronas se generaban en el desarrollo, no se podían generar neuronas nuevas. Luego se fue descubriendo que las conexiones entre neuronas eran muy plásticas y, finalmente, que la cantidad de neuronas en algunas regiones del cerebro también podía presentar cambios plásticos.

Ello sucede porque en el cerebro adulto hay células madre o STEM, que son células que se dividen en forma muy lenta y que pueden dar origen a otro tipo de células, que son progenitoras neurales. Estas son

células que se dividen muy rápido (se las conoce como células amplificadoras); existen en cualquier parte del cerebro y pueden dar origen tanto a glia como a neuronas. Solamente dan origen a neuronas en el cerebro adulto en dos regiones: en el hipocampo y en el bulbo olfatorio.

La investigación que realizamos es en ratones, que tienen un gran bulbo olfatorio. En un corte sagital del cerebro de un ratón se observan las dos regiones neurogénicas del cerebro adulto: una es el giro dentado del hipocampo y la otra son los ventrículos laterales, que tienen progenitores que se dividen y dan origen a neuronas que migran hacia el bulbo olfatorio, donde luego se van a integrar a diferentes circuitos neurales.

La neurogénesis, en particular en el hipocampo, ocurre en el giro dentado y en la zona subgranular. Por debajo de la capa granular hay progenitores que pueden proliferar y que pueden diferenciarse a neuronas. El proceso de neurogénesis es muy complejo e involucra la proliferación y la diferenciación de estos progenitores al fenotipo neuronal, la migración hacia dentro de la capa granular.

Se está estudiando la función de estas células, el paso de neuronas inmaduras a neuronas completamente maduras, que están conectadas con los aferentes, la integración de estas células y con quien se van a conectar y la sobrevida. El hipocampo adulto genera una gran cantidad de neuronas, pero entre las 3 o 4 semanas muere aproximadamente el 50%. Estamos investigando qué decide que las células se queden integradas al circuito o mueran por apoptosis.

La neurogénesis contribuye en dos aspectos:

- a través del reemplazo de neuronas que van muriendo;
- por un crecimiento neto de la capa de células granulares, que en individuos adultos jóvenes tiene un número determinado de neuronas. En adultos viejos tiene 30-50% más de neuronas. Esto implica que la neurogénesis adulta contribuye al crecimiento de la capa granular.

Las células STEM o células progenitoras neuronales solamente son capaces de generar neuronas en el hipocampo y el bulbo olfatorio. Se está investigando si los progenitores que están en la corteza son iguales a los que están en el giro dentado del hipocampo o son similares pero la diferencia está en el ambiente de la corteza versus el ambiente del giro dentado del hipocampo.

La diferencia está en la región neurogénica y no en los progenitores. Se pueden tomar progenitores extraídos de la corteza o del cuerpo estriado, cultivarlos in vitro, e inducir la diferenciación de esos progenitores a neuronas. Este procedimiento se llama ex vivo y consiste en tomar

progenitores de la sustancia nigra y transplantarlos a alguna de las zonas que son neurogénicas, como el bulbo olfatorio y el giro dentado del hipocampo. Los progenitores de esas regiones serán capaces de dar origen a nuevas neuronas. En las lesiones específicas, tanto en la corteza cuanto en el hipocampo y en el cuerpo estriado, en condiciones muy particulares se puede inducir neurogénesis a partir de células progenitoras localizadas en su región original.

¿Cómo se reconoce que una célula es una neurona, tanto en cultivo como en rebanadas de cerebro?

Los progenitores provenientes de la sustancia nigra que fueron transplantados al giro dentado se marcan con color verde para que puedan ser reconocidos. Esta célula color verde, en el giro dentado, puede dar origen a células granulares, a neuronas. Así se demuestra que progenitores de la sustancia nigra son capaces de dar neuronas, pero no en la sustancia nigra sino en otras regiones del cerebro.

Básicamente en las últimas dos décadas se demostró que hay neurogénesis en el cerebro adulto, desde invertebrados a humanos, y que la neurogénesis, particularmente en el hipocampo, es un fenómeno muy significativo.

La mayoría de las investigaciones se realiza en roedores, principalmente en ratas y ratones.

En una rata adulta, un giro dentado que tiene aproximadamente un millón de células granulares renueva casi el 6% de su población total cada mes, o sea que en 1 o 2 años la neurogénesis sería capaz de renovar prácticamente todo un hipocampo.

Esta tasa de neurogénesis no es un número estático; se regula por factores ambientales, fisiológicos y patológicos.

Hay dos aspectos de la neurogénesis que son importantes, uno es que cambios en la neurogénesis involucran cambios en las funciones del hipocampo y ya hay evidencias para demostrarlo. La otra es que cambios en las funciones del hipocampo también inducen cambios en la neurogénesis.

Por ejemplo, la neurogénesis aumenta en un ambiente enriquecido, que en términos de una situación experimental implica que un ratón en vez de estar en una jaula sólo con comida y sin nadie alrededor, tenga una jaula con un laberinto y posibilidades de explorar y aprender cosas nuevas. Se comprobó que el ambiente enriquecido mejora la neurogénesis.

El ejercicio voluntario, particularmente en ratas y ratones, poniéndolos en una rueda para que corran, aumenta la neurogénesis. Condiciones patológicas, como la isquemia o las convulsiones, también aumentan la neurogénesis. La neurogénesis disminuye con el envejecimiento, en el posestrés o por la depresión; demostrado en roedores y en primates.

Es bastante probable que esta regulación también exista en humanos, aunque todavía no hay muchas evidencias debido a que es muy difícil demostrar estos fenómenos en seres humanos.

Obviamente, hay que evitar el estrés y la depresión para sostener un nivel adecuado de neurogénesis, ya que el envejecimiento por ahora es inevitable.

Por otro lado, la neurogénesis produce efectos sobre la fisiología y el comportamiento. En experimentos en los que se bloquea la neurogénesis en animales de laboratorio, y luego se testea el aprendizaje en paradigmas dependientes del hipocampo, donde la neurogénesis se bloquea empeora. También los efectos comportamentales de los antidepresivos dependen de la neurogénesis.

Existen numerosas publicaciones que demuestran cómo la neurogénesis disminuye con el estrés y aumenta con el tratamiento crónico con antidepresivos.

Para que ocurran ciertas acciones de los antidepresivos se demuestra el requerimiento de la neurogénesis en el hipocampo. Previo a este trabajo ya se sabía que los tratamientos crónicos con antidepresivos aumentan la neurogénesis en el hipocampo. Los antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina rápidamente incrementan los niveles de serotonina en el cerebro, pero tanto el efecto clínico en pacientes, cuanto el efecto sobre la conducta en animales de laboratorio, demora entre 3 y 4 semanas. Esto implica que no se trata solamente de una elevación de la serotonina, sino que deben ocurrir otro tipo de cambios que acompañan el efecto del antidepresivo sobre la conducta. Se propuso que la neurogénesis era un fenómeno que tardaba entre 3 y 4 semanas y tenía que ver con los efectos de los antidepresivos. Se realizaron experimentos muy sencillos en ratones, el llamado novelty supresed feeding, en los que se muestra un ratón en una jaula, al que se lo deja en ayunas por varios días y luego se le suministra comida en el centro de la jaula. El ratón en condiciones normales prefiere la oscuridad y caminar por los bordes y evita ir al centro de la jaula para alimentarse. En el experimento se mide la latencia, o sea cuánto tarda un ratón para alimentarse en estas circunstancias. Se observó que un ratón normal tarda bastante tiempo en animarse a acercarse al centro de la jaula para alimentarse, pero luego de un tratamiento crónico con fluoxetina el ratón se desinhibe y no le importa ir al centro de la jaula para alimentarse. Este no es un modelo básico de depresión, pero es un modelo muy claro del efecto de la fluoxetina en los ratones.

Si a estos ratones, antes de hacer el experimento, se le inhibe la neu-

rogénesis utilizando rayos X (un tratamiento muy similar al utilizado para inhibir el crecimiento de tumores), destruyendo las células que están proliferando, especialmente en el hipocampo, y luego se realiza el tratamiento crónico con fluoxetina, se observa que en estas condiciones la fluoxetina no tiene el mismo efecto. O sea que no hay un efecto sobre la conducta del animal si no se produce la neurogénesis en el hipocampo. A partir de este trabajo se propuso que los efectos de los antidepresivos requieren de la neurogénesis en el hipocampo adulto.

¿Cómo se identifican las neuronas que nacen en el cerebro adulto, y se reconoce la neurogénesis adulta?

Para estudiar este fenómeno en el cerebro, por un lado tenemos que probar que una célula nació en el adulto y por otro lado que es una neurona.

Existen actualmente varios métodos disponibles. Uno de ellos se utiliza desde los '60 y consiste en inyectarle al animal bromo-deoxiuridina, que es un análogo de la timidina que se incorpora al ADN de las células que están en proceso de división y luego, mediante anticuerpos, se marcan las células que incorporaron deoxiuridina, o sea a las células que se dividieron después de que se le dio la inyección al animal. Si el animal es un adulto y tiene células marcadas, queda demostrado que estas células nacieron en el adulto.

El segundo paso es demostrar que la célula que tiene bromo-deoxiuridina es una neurona y esto se realiza mediante microscopía electrónica que permite observar las características estructurales típicas de las neuronas o mediante la utilización de marcadores neuronales específicos, con anticuerpos que detectan proteínas que estén presentes sólo en las neuronas, que se tiñen de rojo. En este caso si una célula está marcada de color verde y color rojo se demuestra que es una neurona nueva.

Otro método, que es el que se utiliza actualmente en el laboratorio, que consiste en agregar un retro-virus, que si bien puede afectar a cualquier célula, solamente se integra al genoma de las células que se están dividiendo, ya que no puede atravesar la membrana nuclear.

En los retro-virus se puede expresar cualquier proteína, en este caso una proteína fluorescente verde, de tal manera que si se inyecta el retro-virus en el giro dentado del hipocampo y se deja que las células se dividan y se diferencien, posteriormente se observarán células de color verde que nacieron en el animal adulto después de inyectado el retrovirus y que, por características morfológicas, fisiológicas, y por marcadores son neuronas. El tercer método es similar al segundo.

La forma en que se demostró que hay neurogénesis en el hipocampo adulto humano, consistió en analizar cerebros post mortem de pacien-

tes que habían sido inyectados con bromo-deoxiuridina para diagnóstico de tumores, (la bromo-deoxiuridina marca proliferación y se utiliza para seguir el crecimiento de tumores). En el giro dentado del hipocampo del cerebro de estos pacientes se encontraron neuronas con bromo-deoxiuridina, lo que demostró que estas neuronas habían nacido después de la inyección (o sea en el cerebro adulto). Esta es la demostración más fehaciente de que hay neurogénesis en el hipocampo adulto humano.

En un trabajo que publicamos en 2002 se investigó si las neuronas nacidas en el hipocampo adulto eran realmente funcionales. Hasta ese momento había evidencias histológicas e inmuno-histoquímicas de la neurogénesis adulta, pero no se había demostrado que esas neuronas nuevas tenían la capacidad de conectarse y de disparar potenciales de acción.

Se diseñó una estrategia con un retro-virus que expresara la proteína fluorescente verde que se inyectó en el giro dentado del hipocampo adulto. Se colocó a los ratones en una rueda para correr con el objetivo de estimular la neurogénesis y así aumentar el número de células infectadas con el retro-virus. Luego se extrajeron los cerebros de los animales, se los mantuvo vivos, se los cortó en rebanadas, (estas rebanadas pueden mantenerse vivas por 12 horas), y se estudió la fisiología de las células marcadas de color verde y se analizaron sus propiedades. También se efectuó un análisis morfológico.

Se pudo demostrar que estas neuronas marcadas, de color verde, tenían una morfología típica. Se puede observar una neurona con anticuerpos contra neuen (que es una proteína específica neuronal que marca los núcleos de las neuronas granulares del giro dentado). Se puede observar una célula nacida en el giro dentado adulto en verde, las dendritas que van a hacia la capa molecular con espinas, (lo que demuestra que están recibiendo aferentes excitatorios), el axon que va hacia la zona polimórfica.

Se realizó microscopía electrónica para confirmar que los terminales sinápticos que contactan estas células de color verde poseen una estructura normal, y también se realizó electro-fisiología para detectar la actividad eléctrica de estas células. Se demostró que estas células de color verde, nacidas en el hipocampo adulto, podían disparar potenciales de acción y podían recibir aferentes, con lo que se determinó que estas células eran funcionales y se integraban al circuito del hipocampo.

Las neuronas que se generan en el adulto son funcionales, pero aún se ignora cómo llegan a generarse. Se sabe que hay progenitores que se dividen pero se desconocen cuáles son los pasos intermedios, cómo se diferencia la neurona, cuánto tiempo lleva generar una neurona y, lo más importante, cómo se regulan estos pasos.

La neurogénesis se regula por ambiente enriquecido, por depresión, por antidepresivos, pero se desconoce en qué paso actúan esas condiciones, cuáles son los pasos de la neurogénesis y fundamentalmente cómo es el desarrollo neuronal en un hipocampo adulto. Sabiendo que hay neurogénesis adulta y que las células son funcionales, ¿para qué necesita el hipocampo adulto generar neuronas? La corteza no genera neuronas y la mayoría de los otros núcleos tampoco las genera, incluso las regiones CA1 y CA3 del hipocampo no generan neuronas, pero el giro dentado sí. Gran parte de la comunidad científica que está estudiando este problema se pregunta sobre el rol de estas células en el giro dentado, y para tratar de entender se estudió la fisiología de una célula nacida en el adulto versus una nacida en el desarrollo, para evaluar si existían diferencias y si le proporcionaban propiedades distintas al giro dentado del hipocampo.

Para estudiar cómo se desarrolla una neurona, se inyecta el retro-virus en el giro dentado de los animales, se los hace correr, se marcan las células nacidas en el adulto de color verde, y se estudia la fisiología de estas células desde el día que nacen hasta 45 días, y también se observa la morfología de estas células en diferentes momentos.

El retro-virus se inyecta en el hipocampo de un ratón C57 anestesiado, mediante un aparato llamado estereotáctico, que indica las coordenadas exactas del giro dentado. Luego de inyectado el retro-virus en el ratón se lo hace correr para que genere más neuronas, que a su vez serán infectadas con el retro-virus. Se le extrae el cerebro y se lo corta en rebanadas de 400 micrones, que se mantienen vivas entre 10 y 12 horas. Por último se lo coloca en un setup de electro-fisiología, que es básicamente un microscopio fluorescente con una camarita, con solución fisiológica que mantiene las rebanadas vivas, con amplificadores conectados a la computadora donde se registra la actividad de esta célula.

Con un capilar muy fino debajo del microscopio de 2 micrones que está conectado a un amplificador y puede medir actividad eléctrica, se toca la membrana de una de estas células, y se la perfora para lograr una conexión eléctrica entre el citoplasma de la neurona y los amplificadores, lo que permite observar la actividad eléctrica de estas células.

Siete días después de la inyección se observan las neuronas de 7 días de edad en el hipocampo adulto. Se tiñe con marcador azul (neuen) para observar todos los cuerpos de las células granuladas en el giro dentado, de verde para observar las neuronas de 7 días, y de marcador rojo para las neuronas jóvenes.

Primeramente se observan células localizadas en la zona subgranular, que todavía no han migrado y no poseen aún una morfología neuronal muy clara. A los 14 días estas células ya han migrado un poco más profundamente a la capa granular, con procesos perpendiculares a esa capa y tienen un soma más definido que antes. A los 28 días ya migraron completamente, tienen un soma redondo y una morfología típica de célula granular. La diferenciación morfológica de una célula granular en el hipocampo adulto tarda aproximadamente 4 semanas.

Recapitulando, a los 7 días son subgranulares y tienen procesos cortos y paralelos a la capa granular.

A los 14 días recién están empezando a migrar a la capa granular, tienen procesos perpendiculares a ella y no poseen espinas dendríticas, lo que implica que aún no reciben aferentes excitatorios.

A los 28 días son neuronas maduras o casi maduras, que tienen dendritas más complejas con espinas, que ya reciben aferentes excitatorios.

¿Cómo es el circuito donde se están integrando estas células? El hipocampo recibe aferentes glutamatérgicos de la corteza entorrinal, hace contacto en las dendritas que están en la capa molecular de las células granulares, estas células granulares son las únicas que se generan en el cerebro adulto, envían sus axones hacia la región CA3 y así se cierra el circuito presináptico excitatorio del hipocampo. El hipocampo, además, está inundado de interneuronas gabaérgicas.

¿Cómo se integran las nuevas neuronas en un circuito que ya está armado y es altamente complejo? Esta situación es muy distinta a la del desarrollo, en el que una célula se está desarrollando y diferenciándose al mismo tiempo que el circuito se está armando.

Con un electrodo se registra la actividad eléctrica, estimulando los axones que están cerca de estas células para registrar cómo reciben el input las neuronas que nacieron en el hipocampo adulto. Antes de los 7 días de edad estas células no tienen ningún tipo de aferentes, son células silentes. Se estimula la capa granular y estas células no responden, no se observa la respuesta postsináptica cuando llega el GABA o el glutamato con pasaje de sodio y potasio para los receptores de glutamato, y cloro para los receptores de GABA.

Se observa que una neurona madura control responde y una neurona inmadura de 7 días de edad, con la misma estimulación, no responde. Si se incita a la célula inmadura a disparar potenciales de acción, éstos son muy inmaduros, y tienen una baja densidad de canales de sodio y potasio.

Cuando se estimulan los axones de la capa granular a los 14 días, ya presentan una respuesta lenta, mediada por receptores de GABAa (que

puede bloquearse completamente con bicuculina), y tienen potenciales de acción un poco más maduros que a los 7 días, pero aún no son potenciales de acción completamente maduros.

Al principio estas células no reciben aferentes y los primeros que reciben son gabaérgicos y, finalmente, después de la tercera semana las células ya tienen potenciales de acción maduros, y cuando se las incita a disparar potenciales de acción se disparan ráfagas, no sólo un potencial de acción, sino potenciales de acción de una amplitud totalmente madura, cerca de 100 mV.

Pueden disparar en forma repetitiva, y cuando se estimulan los axones de la capa granular para registrar la actividad post-sináptica, ésta ya es muy compleja, y se bloquea en parte con bicuculina, (o sea que parte de la respuesta está mediada por receptores de GABAa), y se bloquea totalmente por bicuculina y ácido quinurénico, (que es un bloqueante de receptores de glutamato, del tipo AMPA y NMDA), con lo que se puede deducir que la célula está recibiendo aferentes tanto de GABA como de glutamato.

En este trabajo se demostró que la forma en que se desarrolla la conectividad sigue una secuencia muy específica que es la siguiente: la neurona primero se diferencia a neurona silente, luego las dendritas reciben GABA, luego glutamato, y luego GABA en el soma, y esta secuencia es una secuencia idéntica a la que sucede en el desarrollo. O sea que, de alguna manera, una neurona que nace en el hipocampo adulto está recapitulando los eventos que se dan en el desarrollo embrionario. Se propone que esta secuencia de eventos (que se repite en todas las neuronas estudiadas) está codificada de forma intrínseca en la célula y no depende tanto del ambiente en el que esa célula se esté diferenciando.

Otra pregunta sería si hay algo en particular en las células nacidas en el hipocampo adulto, o si son células que cuando se integran al circuito son indistinguibles, con lo que participarían en la renovación de la red de las células granulares en el giro dentado.

Por otro lado, se pueden comparar células marcadas con color verde (nacidas en el cerebro adulto) con otras células sin marcar, pero cómo se averigua si las células que no están marcadas nacieron en el desarrollo o son células que nacieron en el adulto y no están marcadas.

Se sabe que el giro dentado del hipocampo en ratones tiene una oleada de neurogénesis en el estadio embrional, una oleada muy fuerte de neurogénesis en el estadio posnatal (7 días), y finalmente la neurogénesis adulta.

Se pueden marcar de distinta manera las células que nacen en el desarrollo y las que nacen en el adulto, para poder efectuar esa comparación.

Se generan retro-virus de 2 colores, verde y rojo, se inyecta el retrovirus de color verde en animales recién nacidos, marcando las neuronas nacidas en el neonato, se espera hasta que esos animales maduren y lleguen a adultos, luego se les inyecta retro-virus color rojo en el mismo hipocampo y en el mismo giro dentado, y finalmente se buscan células verdes y rojas y se compara su fisiología.

Si se observa una imagen del cerebro de un animal que tiene las dos células marcadas, rojas en el adulto y verdes en el desarrollo, se pueden encontrar células nacidas en los dos estadios en la misma rebanada. En este experimento se comparó la fisiología de una célula roja o una verde. Se realizó un análisis cuantitativo de los aferentes excitatorios, tanto proximales cuanto distales, y los aferentes inhibitorios, tanto proximales cuanto distales, así como la actividad gabaérgica espontánea. Se examinaron una gran cantidad de estas células, de muchos cerebros y de muchos animales para repetir el experimento.

En una rebanada con una célula roja y una célula verde se coloca un electrodo para estimular los axones distales que liberarían glutamato en las dendritas distales de estas neuronas, y otro electrodo para estimular los axones proximales glutamatérgicos. Se miden las propiedades de la célula roja y de la célula verde, y de esta manera se comparan dos células que están en el mismo entorno con exactamente la misma estimulación, y se observa que los aferentes glutamatérgicos, tanto proximales cuanto distales son muy similares entre una célula nacida en el neonato y en el adulto.

Comparando muchas propiedades de actividad espontánea gabaérgica, todo indica que las células que se integran en el cerebro adulto lo hacen de la misma manera que las nacidas en el desarrollo.

Existe una lista de todas las propiedades que se pueden medir en las neuronas generadas en el adulto y en el neonato. Analizando las propiedades de la membrana, la capacidad de ésta fue lo único que se mostró diferente. La capacidad de membrana proporciona una idea del tamaño del soma de esas células, con lo que se concluye que la medida del soma de las neuronas nacidas en el adulto es más pequeño que en las neuronas nacidas en el desarrollo. Pero todas las demás propiedades de membrana que tienen que ver con la excitabilidad o los aferentes glutamatérgicos, tanto proximales cuanto distales, o los aferentes gabaérgicos, tanto en respuestas evocadas como espontáneas, son muy parecidos, prácticamente iguales.

La conclusión de estos trabajos es que las neuronas nacidas en el adulto se integran a las redes glutamatérgicas y gabaérgicas siguiendo una secuencia que recapitula el desarrollo, con una remarcable similitud en cuanto a la conectividad dentro de las redes hipocampales. Si no se las marca con un color o con otro, son prácticamente indistinguibles.

Se plantea que las neuronas nacidas en el desarrollo y en el adulto constituyen una población neuronal homogénea; que una neurona nacida en el adulto puede imitar a una neurona nacida en el desarrollo. El próximo paso es estudiar cómo lograr que las regiones no neurogénicas del cerebro generen neuronas cuando estén en condiciones de neurodegeneración o trauma. Esta regeneración tendría a futuro un valor clínico, si se pudiera generar una neurona en una región no neurogénica, que fuera capaz de conectarse y mantenerse conectada.

Si se llegara a entender el mecanismo por el cual estas células imitan exactamente las conexiones de las células que nacieron en el desarrollo, tal vez se podría llegar a manipular a las células que nacen en el cerebro adulto en otras regiones, y obtener terapias regenerativas en este nivel.

Bibliografía

1. **Espósito M. S., Piati V. C., Laplagne D. A., Morgenstern N. A., Ferrari C. C., Pitossi F. J., Schinder A. F.:** "Neuronal differentiation in the adult hippocampus recapitulates embryonic develpoment"; The Journal of Neuroscience, 2005; 25 (44): 10.074-10.086.
2. **Laplagne D. A., Espósito M. S., Piatti V. C., Morgenstern N. A., Zhao C., Van Praag H., Gage F. H., Schinder A. F.:** "Functional convergence of neurons generate in the developing and adult hippocampus"; PlosBiology, 2006; 4 (12): e409. DOI: 10.137/journal.pbio 0040409 (www.biology.plosjournals.org)
3. **Hoff M.:** "New mouse hippocampal cells born in pups and adults function similarly"; Plosbiology 2006: 4 (12) e441 DOI: 10.137/journal.pbio.0040441 (www.biology.plosjournals.org)

c8.

Interés actual en antipsicóticos atípicos para el tratamiento del trastorno bipolar

MARCELO MARMER

El uso de los antipsicóticos en la agitación comienza en la década del ‘50 con la introducción de la clorpromazina. Actualmente son utilizados en los trastornos del estado de ánimo con y sin síntomas psicóticos.

La guía de tratamiento paras la fases maníaca, de mantenimiento y depresiva de la *“Texas implementation of medication algorithms (TIMA)”*, establece diversas recomendaciones, como son el uso de valproato, litio y antipsicóticos atípicos como primera elección en la manía aguda.

En los episodios de euforia están probados los anticíclicos y los antipsicóticos atípicos, como aripiprazol, quetiapina, risperidona y ziprasidona. Es interesante observar que los antipsicóticos atípicos figuran en el primer paso en caso del episodio de manía aguda asociado a los anticíclicos. *(cuadro 1)*

Cuadro 1. TRATAMIENTO DEL TRASTORNO BIPOLAR (ESTADIO I) CON MONOTERAPIA
(según "Texas implementation of medication algorithms,TIMA")

ESTADÍO EUFÓRICO	ESTADÍO MIXTO
• LITIO • VALPROATO • ARIPIPRAZOL • QUETIAPINA • RISPERIDONA • ZIPRASIDONA	• VALPROATO • ARIPIPRAZOL • RISPERIDONA • ZIPRASIDONA • QUETIAPINA (NO EXISTE SUFICIENTE EVIDENCIA DE EFECTIVIDAD

En el episodio mixto hay evidencias suficientes de la eficacia con valproato, aripiprazol, risperidona y ziprasidona.

Los antipsicóticos clásicos también son útiles en los episodios de manía, pero no están recomendados para el tratamiento inicial, especialmente por los efectos adversos, pero son tan útiles como los anticíclicos en lo que respecta a los síntomas maníacos.

Existen estudios con efectividad terapéutica de la asociación, en el episodio maníaco, de la olanzapina en combinación con anticíclicos, como litio y divalproato, que aparecen con mayor efectividad en síntomas depresivos y maníacos, que con el litio y/o divalproato, en forma de monoterapia.

Otros ensayos de combinación muestran resultados similares con quetiapina y risperidona.

Con ziprasidona se observó que reduce los síntomas maníacos en combinación con anticíclicos tradicionales. No hay pruebas suficientes con aripiprazol en combinación.

Antipsicóticos en fase de mantenimiento

Para la implementación del tratamiento de mantenimiento es necesario hacer el diagnóstico de si el episodio previo fue de tipo maníaco o depresivo.

En el caso de que el **episodio previo haya sido maníaco** el tratamiento de primera elección es el carbonato de litio, el divalproato o la lamotrigina, según el tipo de bipolaridad.

La olanzapina también figura como de primera elección o de alternativa, debido a la evidencia que presenta en la prevención de recaídas.

Como segunda alternativa existen algunas evidencias de las asociacio-

nes con el aripiprazol, quetiapina, risperidona, ziprasidona, y ante la falta de respuesta a estos compuestos la utilidad de la clozapina (en especial en pacientes refractarios. *(cuadro 2)*

Cuadro 2. TRATAMIENTO DEL TRASTORNO BIPOLAR (FASE DE MANTENIMIENTO)
(según "Texas implementation of medication algorithms,TIMA")

EPISODIO PREVIO MANÍACO	**EPISODIO PREVIO DEPRESIVO**
(SEGÚN EL TIPO DE BIPOLARIDAD PREVIA) • LITIO • VALPROATO • LAMOTRIGINA + OLANZAPINA (PREVENCIÓN DE RECAÍDAS) + QUETIAPINA, ARIPIPRAZOL, RISPERIDONA,ZIPRASIDONA (FALTAN ESTUDIOS A LARGO PLAZO) + CLOZAPINA (POR FALTA DE RESPUESTA A LOS ANTERIORES)	(SEGÚN EL TIPO DE BIPOLARIDAD PREVIA) • LITIO • VALPROATO • LAMOTRIGINA + ANTIDEPRESIVOS (DE 2ª ELECCIÓN) + ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS (DE 3ª ELECCIÓN)

En el caso de que el **episodio previo haya sido depresivo,** los antipsicóticos atípicos no son recomendados en primera línea.

Son de **1ª elección** el uso de anticíclicos, teniendo en cuenta las diferentes indicaciones de cada uno de ellos de acuerdo al tipo de bipolaridad: ciclador lento ó rapido; tendencia a la depresión o a la manía; conductas adictivas e ideación suicida.

Son de **2ª elección** los anticíclicos en combinación con antidepresivos.

Son de **3ª elección** los antipsicóticos atípicos.

Utilidad de los antipsicóticos en la depresión bipolar

Es incuestionable el uso de los antidepresivos en las depresiones unipolares.

Sin embargo, existen controversias para el uso de los antidepresivos en la depresión bipolar.

La presencia de depresión, en el trastorno bipolar, predice mayor cronicidad de esta enfermedad:

- es más frecuente que la manía;

- tiene mayores consecuencias en la vida familiar y social;
- los síntomas depresivos empeoran más rápidamente que en la depresión unipolar.

Actualmente, además del carbonato de litio, existe evidencia de efectividad de la depresión en el trastorno bipolar con:
- lamotrigina;
- olanzapina;
- olanzapina asociada a fluoxetina;
- quetiapina;
- divalproato.

La TIMA recomienda que en la fase de mantenimiento la litemias sean iguales o mayores a 0,8 meq/l, dado que está comprobado que el litio disminuye la actuación suicida. *(cuadro 3)*

Cuadro 3. TRATAMIENTO DEL TRASTORNO BIPOLAR-DEPRESIVO (ESTADÍO I: FASE DE MANTENIMIENTO)
(según "Texas implementation of medication algorithms,TIMA")

EN TRATAMIENTO CON CARBONATO DE LITIO PREVIAMENTE OPTIMIZAR LITEMIAS: = Ó > 0.8 MEQ/L	**EN TRATAMIENTO CON OTROS ANTICÍCLICOS:** ANTICÍCLICO + LAMOTRIGINA **EN TRATAMIENTO SIN ANTICÍCLICOS:** ANTICÍCLICO + LAMOTRIGINA **SIN HISTORIA PREVIA Ó SIN MANÍA RECIENTE: LAMOTRIGINA** (MONOTERAPIA)

Si el paciente está sin tratamiento anticiclante o con un antimaníaco es aconsejable continuar con el uso del mismo asociado a la lamotrigina, dado que si bien esta última es preventiva de las crisis depresivas, no tiene buena eficacia en la prevención de los episodios maníacos. Cuando no aparece historia de manía severa se puede utilizar la lamotrigina como monoterapia.

Ante la respuesta parcial o nula o parcial con los anticíclicos convencionales, es recomendable el uso de quetiapina o de olanzapina/fluoxetina. Si aparece refractariedad son recomendables las combinaciones de litio con lamotrigina o con quetiapina o con olanzapina/fluoxetina. *(cuadro 4)*

Cuadro 4. TRATAMIENTO DEL TRASTORNO BIPOLAR REFRACTARIO: FASE DE MANTENIMIENTO
(según "Texas implementation of medication algorithms,TIMA")

RESPUESTA PARCIAL Ó NULA O ANTICÍCLICOS CONVENCIONALES

- + QUETIAPINA
- + OLANZAPINA/FLUOXETINA
- LITIO + LAMOTRIGINA
- LITIO + QUETIAPINA
- LITIO + OLANZAPINA/FLUOXETINA

Se dejará en última instancia el uso de los antidepresivos.

Dado que no hay evidencia suficiente para el uso de los antidepresivos en la depresión del trastorno bipolar, es aconsejable comenzar primero con antipsicóticos atípicos, con los cuales es posible obtener una respuesta inmediata, dado que en la bipolaridad depresiva son los síntomas depresivos los que inciden en la calidad de vida del paciente.

Los antipsicóticos típicos no tendrían acción en la depresión bipolar, pero en cambio son efectivos sobre los síntomas depresivos secundarios al episodio maníaco.

La combinación de olanzapina/fluoxetina es más eficaz que el uso de olanzapina como monoterapia. Sin embargo la olanzapina como monoterapia se ha comprobado que tiene una eficacia similar al del divalproato en el desorden bipolar. Pero, a diferencia de la olanzapina, que produce el síndrome metabólico, el divalproato al carecer de dicha acción se convierte en el de primera elección.

Tanto la olanzapina cuanto la combinación de olanzapina/fluoxetina presentaron buena efectividad frente al placebo, inclusive en el subgrupo de pacientes con ciclos rápidos.

En los últimos años han parecido estudios que demuestran la utilidad de la quetiapina en la depresión bipolar.

En un estudio de 500 pacientes con trastorno bipolar I y II (agrupados en dos dosificaciones de 300 mg/d y de 600mg/d) se observó una remisión sintomática en la escala de depresión de Montgomery-Äsberg.

Los probables mecanismos de acción de los antipsicóticos atípicos en el trastorno bipolar se asocian a la hipótesis del bloqueo serotoninérgico (similar al de mirtazapina, nefazodone, trazodone). También estaría involucrado el antagonismo alfa-2 noradrenérgico, que mejora la neurotransmisión serotoninérgica (la risperidona tiene alta afinidad por el receptor alfa-2).

Conclusiones

Las conclusiones del uso de antipsicóticos atípicos en el trastorno bipolar son las siguientes:

1. Los antipsicóticos atípicos son efectivos en el tratamiento de la depresión bipolar.
2. La olanzapina y la quetiapina son efectivas en el tratamiento de la depresión aguda del desorden bipolar.
3. La olanzapina es efectiva en la prevención de la depresión en el desorden bipolar durante la fase de mantenimiento.
4. La olanzapina disminuye los síntomas de depresión en la disforia.
5. La olanzapina, la quetiapina y la risperidona pueden reducir los síntomas secundarios en la manía disfórica.
6. Los antipsicóticos típicos tienen un efecto antidepresivo secundario, es decir, sólo sobre los síntomas secundarios del episodio maníaco; no está probada su acción en la depresión bipolar. No hay datos suficientes sobre la efectividad de la zyprasidona en el tratamiento de la depresión bipolar.

Bibliografía

1. **Calabrese J. y col.:** "Clinical Highlights in Bipolar Depression: focus on Atypical antipsychotics"; J. Clinical Psychiatry 2005, (suppl. 5).
2. **El-Mallakh R. S., Karippot A.:** "Chronic Depression in Bipolar Disorder", American J. Psichiatry 2006; 163: 8.
3. **Gijsman H. J. y col.:** "Antidepressants for Bipolar Depression: a systematic review of randomized controlled trials"; American J. Psychiatry 2004; 161: 1.537-1.547.
4. **Gao K. y col.:** "Typical and Atypical Antipsychotics in Bipolar Depression", J. Clinical Psychiatry 2005; 66: 11.
5. **Hatim A. y col.:** "Safety and efficacy of rapid dose administration of Quetiapine in Bipolar manía"; Hum. Psychopharmacology Clin. Exp. 2006.
6. **Keck Paul E. y col.:** "A placebo controlled, double blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania"; American J. Psychiatry 2003; 160:9.
7. **Marmer M.:** "Tratamiento con antipsicóticos a largo plazo", en Moizeszowicz J. Psicofarmacología Psicodinámica IV, Actualizaciones 2003, Ediciones Roche, Buenos Aires 2003.
8. **Marmer M.:** "Espectro de acción de los antipsicóticos en trastornos no esquizofrénicos", en Moizeszowicz J., Psicofarmacología Psicodinámica IV, Actualizaciones 2003, Ediciones Roche, Buenos Aires 2003.

9. Mc. Intyre R. S. y col.: "The antidepressant effects of risperidone and olanzapine in Bipolar Disorder"; Department of Psychiatry, University of Toronto, www.rima.org.ar

10. Rendell J. M. y col.: "Risperidona sola o combinada para la manía aguda"; Biblioteca Cochrane Plus 2006, 3.

11. Sachs G. y col.: "Aripiprazole in the treatment of acute mania or mixed episodes in patients with Bipolar I Disorder: a 3 week placebo controlled study"; Journal Cl. Psychopharmacology, 2006; 20(4): 536-546.

12. Suppes T. y col.: "The Texas implementation algorithms", 2003.

c9.

Educación y postgrado de la salud mental en la sociedad actual

GUILLERMO JAIM ETCHEVERRY

Mi aceptación a esta invitación se debe a un rasgo de responsabilidad que me caracteriza, que es decirles siempre que sí a los amigos. Claro, que cuando llega el momento entro en desesperación, porque en realidad, obviamente yo no soy un experto en la formación de postgrado en salud mental, de modo que es poco lo original que tengo para decirles. Pero sí me parece oportuno acompañarlos en la tarea que considero esencial, tarea que es uno de los rasgos que nos define como humanos y que es el interés permanente por el conocer, por el saber, por el seguir investigando aquello que se nos aparece como ignoto y desconocido.

Por eso, creo que se justifica mi presencia junto a ustedes en el día de hoy, para señalarles que, a pesar de lo que nos quieren demostrar, estamos en el buen camino, creo que debemos seguir trabajando e investigando, buscando el nuevo conocimiento, porque esto es inherente a nosotros.

Vivimos en una sociedad que no privilegia esta tarea, que solamente valora lo nuevo, lo rápido, lo fugaz. Parece que la tarea de la educación es precisamente todo lo contrario: una tarea vinculada con las bases, con la reflexión y con el tiempo.

Creo que la educación da, en última instancia, esa sensación de que hay otro tiempo, de que el ser humano es capaz de desarrollarse en un tiempo diferente a este tiempo veloz en el que parecemos todos estar apremiados a vivir.

Venimos de un pasado que no siempre conocemos, que no siempre apreciamos, que no siempre valoramos. Sobre todo, que no siempre transmitimos y creo que una de nuestras obligaciones, en cualquier actividad en la que trabajemos, es ocuparnos de ese pasado, como padres, como maestros. Nuestra obligación es mostrar a las nuevas generaciones que provenimos de un pasado, porque precisamente el hecho de entender que provenimos de ese pasado es lo que nos permite construir para un futuro, y darnos cuenta de que hoy somos el pasado de un futuro que será.

Si no tenemos esa dimensión histórica -dimensión que se está perdiendo aceleradamente en la cultura contemporánea- creo que corremos ciertos riesgos, en cuanto a la persistencia de nuestra especie.

Un rasgo es la valoración del tiempo actual, de la presencia, sobre todo de lo joven. Hoy, parecería ser que nuestra sociedad es una sociedad de lo joven, que eso es lo único que tiene valor. Por eso todos queremos ser los amigos canosos de nuestros hijos o de nuestros alumnos, pero también tenemos que entender que la juventud es una etapa de evolución, es una etapa en la formación de la persona, y no es una categoría encerrada en sí misma.

Hoy se busca convencernos de que es esa categoría encerrada en sí misma, porque representa un mercado de consumo fabuloso que está manejado por los intereses de los adultos -no ya por jóvenes-, y mucho de lo que hoy respetamos en la cultura juvenil es en realidad producto de adultos, que ven en los jóvenes ese enorme mercado dispuesto a ser explotado.

También es nuestra obligación en cada uno de los ámbitos donde trabajemos señalar la naturaleza misma del aprendizaje: aprender algo es una tarea que nos compromete por completo, somos cada uno de nosotros quienes se comprometen a aprender algo, y me parece que esa tarea, ese esfuerzo vinculado al aprendizaje, es otro rasgo que merece ser rescatado y puesto de manifiesto ante las nuevas generaciones.

Aprender es un trabajo complicado, difícil, que se hace con la ayuda

de los maestros, con la guía, el estímulo, el interés que saben despertar los maestros, pero es un trabajo que realiza cada uno consigo mismo como persona, y creo que esa dimensión es importante también tenerla presente.

Contrariamente a las tendencias actuales, en las que parecería ser que el único rasgo importante de la vida humana es la diversión, tenemos que entender que aprender algo nos da otro tipo de satisfacción, que la diversión no es sólo la diversión ligada al mundo del espectáculo -característica que define a la sociedad en la que vivimos- sino que es la posibilidad de desarrollar nuestras propias capacidades interiores, en última instancia la educación es eso, darnos a cada uno de nosotros la dimensión de aquello de lo que somos capaces. A través de la educación, cada uno de nosotros alcanza el límite de sus posibilidades; siempre comento que si me hicieran tratar ahora de explicar el teorema de Pitágoras sería un papelón. Sin embargo, yo sé que en mi interior tengo mecanismos intelectuales que me permiten hacer desarrollos de ese tipo, y eso es lo que me ha dejado el aprendizaje. Eso es lo que debemos dejarle a nuestros chicos, a nuestros jóvenes y hoy no lo hacemos con el interés que debiéramos.

Fascinados por la tecnología, estamos abandonando la fascinación por nuestro mundo interior, por el cultivo de nuestro propio interior; es difícil convencer a los padres -y sobre todo a los abuelos- que sigue siendo más importante, que sigue poniendo en juego mayores capacidades intelectuales y humanas, el escribir un poema que programar una vídeo casetera. Me parece que esa fascinación que tenemos por los chicos que juegan con las herramientas de su época deberíamos analizarla con cierto cuidado, porque los estamos despojando de herramientas que les van a ser indispensables para comprender el mundo en el que viven y para intentar cambiarlo.

Por eso, es el esfuerzo que se está haciendo en todo el mundo educativo por el regreso a la palabra, volver a la palabra, a los libros, que no es solamente una demostración de idolatría por el libro como objeto, sino que es una demostración de confianza en la capacidad que la lectura encierra, de llevarnos hacia ese otro tiempo, a ese tiempo de la imaginación, de la reflexión. A ese otro tiempo interior, que nosotros también tenemos; es nuestra obligación transmitir a las nuevas generaciones que esas son sus capacidades.

No nos confiemos tanto en los aportes tecnológicos. Hay cosas que, obviamente, son muy útiles, que tenemos a nuestra disposición: lo que queramos, al instante. El problema es definir qué queremos, y esa defi-

nición de lo que queremos se hace en otra etapa y de otra manera. Se hace a través del contacto con la gente, del contacto con los padres, del contacto con los maestros. Esos son los que nos ayudan a definir el "qué", el "cómo" va variando con el tiempo.

Sesenta años atrás, el "cómo" estaba en las bibliotecas y a nadie se le ocurría decir que no estudiemos nada porque el conocimiento cambia tanto que no vale la pena. Se está dando la extraña paradoja que consiste en que todos anunciamos vivir en una sociedad basada en la ciencia y en la técnica, en la que cada vez ignoramos más acerca de la ciencia y de la técnica. Nuestros niños están cada vez más desprovistos de las herramientas esenciales que les van a permitir entender un mundo más complejo y, por supuesto, intentar cambiar las injusticias que caracterizan a ese mundo. Por eso es que tenemos que hacer ese esfuerzo por la educación, que a mí me parece esencial. Así como a fines del siglo XIX la Argentina entró en una epopeya educativa, e intentó incorporar a los hijos de los inmigrantes y unificarlos a través de una cultura común, hoy, tal vez, tendríamos que hacer un esfuerzo semejante para recoger a toda la gente -no me refiero solamente a la enorme masa de excluidos que ya no tienen capacidad de incorporarse a la sociedad, que constituye el problema más serio que debemos enfrentar, sino también a nuestros hijos-, y dotarla de la capacidad de poder entender todo aquello que ha logrado hacer el ser humano a lo largo de su historia y de lo que ellos son capaces de hacer.

Estamos dejando la educación de nuestros niños en manos de gente incapaz, ignorante, que ni siquiera sabe que es ignorante, y me parece que ese es un peligro muy serio ante el que tenemos que reaccionar todos. Todos tenemos responsabilidad, cada uno de nosotros puede hacer algo.

Me hubiera gustado ayudarlos un poco más en el tema de la educación de postgrado en salud mental. Hace muchos años que me dedico a otra cosa, como todos ustedes saben. Recién me traían los recuerdos de los receptores serotoninérgicos, con los que en una época me gané la vida. Con el correr del tiempo he pasado a hacer otras cosas, me he ocupado de otros temas, que han atraído mi interés. Entiendo que tenemos que ocuparnos también de esos otros problemas, que nosotros, como depositarios de una rica esencia cultural, que hemos tenido la suerte de haber recibido de otros, tenemos la obligación de transmitir a las nuevas generaciones. Tenemos la obligación de ocuparnos de enfrentar a las nuevas generaciones mostrándole aquello que pueden hacer. No es una tarea sencilla. Estamos en grandes dificultades, estamos en un escenario social complejo, difícil, lleno de tensiones, lleno de in-

citaciones, basado en el consumo, centrado en esa velocidad que hace que la vida parezca no valer nada. Sin embargo, vale a través de las obras que el ser humano ha sido capaz de hacer y que podemos ver a poco de ponernos a reflexionar.

La capacidad de acceder a esas obras es hoy mayor que nunca. Hoy podemos tener todo a nuestra disposición. El problema es generar ese interés, y esa es nuestra tarea como educadores en cualquier ámbito en que nos desempeñemos.

Somos, como educadores, el ejemplo. Cada uno de ustedes lo será con sus alumnos, con sus pacientes. Parece que no hay que perder esa dimensión de ejemplo, capacidad de orientación, esa capacidad de ayudar a que el otro descubra el sentido de su propia vida. No vivimos solos. Vivimos en contacto con los otros y la calidad de quienes viven, en torno nuestro, tiene que ver con la calidad de nuestra propia vida, y por eso tenemos que ocuparnos de los demás, si no lo queremos hacer por altruismo.

Estoy usando una frase de Sarmiento, que dijo en 1848 "si no los queréis educar por caridad, al menos hacedlo por miedo".

Creo que es una frase que tiene resonancia en nuestra época, porque si hoy no hacemos un esfuerzo por educar mejor a la mayor gente posible, dentro de poco tiempo no van a bastar los perros, las custodias, las rejas, no vamos a poder vivir porque no vamos a compartir los códigos básicos de la relación humana.

Quise usar estos pocos minutos para dejar este mensaje: me estoy convirtiendo en un evangelista de la cuestión educativa porque creo que es el principal problema que enfrentamos, tenemos que volver a encarar con seriedad esa tarea de la cual hablamos tanto, pero por la que hacemos tan poco. Y por "hacer tan poco", me refiero a este estímulo de la gente joven, este desafío, que me parece no estamos cumpliendo con la seriedad con la que deberíamos hacerlo. La mayoría de los que estamos acá, hemos sido privilegiados. Tenemos que compartir ese privilegio con la gente que no ha tenido tal posibilidad, que nosotros tuvimos por el esfuerzo personal que realizamos. Transmitir esa herencia, pasarla, enriquecerla.

Cuando los que se refieren a los temas ambientales terminan sus conferencias muestran imágenes de la lluvia ácida, de los ríos contaminados, de las selvas destruidas, terminan diciendo qué mundo les vamos a dejar a nuestros hijos. Yo me estoy haciendo la pregunta de otro modo, ¿a qué chicos les vamos a dejar este mundo?

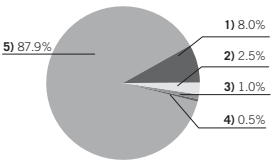
Esa es nuestra responsabilidad. Muchas gracias.

c10.

Psicofarmacología basada en la evidencia
Consultas al auditorio por el sistema interactivo

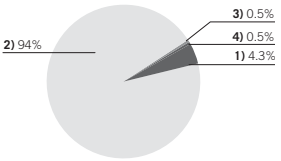
PORCENTAJES DE RESPUESTAS DEL AUDITORIO
RESPUESTAS CORRECTAS SUBRAYADAS

DISOCIACIÓN, ENFERMEDAD AUTOINMUNE Y TRASTORNOS DE LA ALIMENTACIÓN



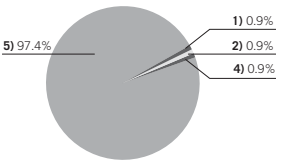
SEÑALE QUE TIPO DE RESPUESTAS APARECEN EN NIÑOS EXPUESTOS A MALTRATO Y ABUSO, DONDE SE LIBERAN LOS OPIOIDES ENDÓGENOS:

1) Disociación
2) Analgesia
3) Disminución de frecuencia cardiaca
4) Vivencia de apego/desapego
5) Todas son correctas



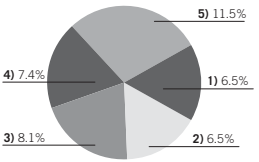
SEÑALE EL TAMAÑO DEL TIMO EN NIÑOS ABUSADOS Y MALTRATADOS

1) Aumentado
2) Disminuido
3) No se modifica
4) No se conoce



¿CUÁLES DE LOS SIGUIENTES DESÓRDENES ASOCIADOS A LA DISMINUCIÓN DE CORTISOL PLASMÁTICO TIENEN UNA MAYOR PREVALENCIA EN PACIENTES CON TRASTORNO POR ESTRÉS POST-TRAUMÁTICO CRÓNICO O POR TRASTORNO POR ESTRÉS EXTREMO?

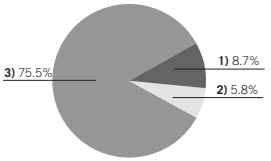
1) Fibromialgia
2) Artritis reumatoidea
3) Sindrome de fatiga crónica
4) Colon irritable
5) Todos los anteriores son correctos



¿CUÁLES DE LAS SIGUIENTES FASES DE LA RESPUESTA INMUNE SE ENCUENTRA ALTERADA EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES?

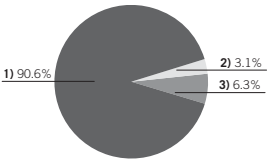
1) Fase cognitiva
2) Fase de activación
3) Fase efectora
4) Ninguna es correcta
5) Todos los anteriores son correctos

TRATAMIENTO ACTUAL DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO



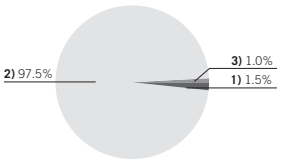
SEÑALE A QUÉ TRASTORNO CORRESPONDE UN HIPNOGRAMA DE LAS SIGUIENTES CARACTERÍSTICAS:
A) LATENCIA DEL SUEÑO AUMENTADA,
B) ACORTAMIENTO DE LATENCIA REM,
C) DISMINUCIÓN DE SUEÑO PROFUNDO,
D) AUMENTO DENSIDAD REM

1) Apnea obstructiva del sueño
2) Síndrome de piernas inquietas
3) Trastorno Depresivo Mayor



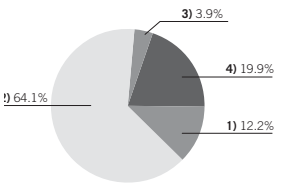
SEÑALE QUÉ TRASTORNO PRESENTA UN PACIENTE QUE CONSULTA POR:
A) RONQUIDOS,
B) SOMNOLENCIA EXCESIVA,
C) FATIGA,
D) CEFALEAS MATINALES,
E) ALTERACIONES DE LA MEMORIA

1) Apnea obstructiva del sueño
2) Síndrome de piernas inquietas
3) Trastorno Depresivo Mayor



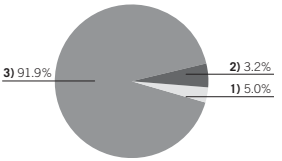
SEÑALE QUÉ TRASTORNO PRESENTA UN PACIENTE QUE CONSULTA POR:
A) INQUIETUD MOTRIZ DE MIEMBROS INFERIORES,
B) CALAMBRES,
C) HORMIGUEOS,
D) EMPEORAMIENTO DE LA SINTOMATOLOGÍA EN REPOSO Y A LA NOCHE

1) Apnea obstructiva del sueño
2) Síndrome de piernas inquietas
3) Trastorno Depresivo Mayor



SEÑALE QUÉ TRASTORNO PRESENTA UN PACIENTE QUE CONSULTA POR
A) DESPERTAR TEMPRANO,
B) DIFICULTAD PARA PERMANECER ALERTA POR LA TARDE

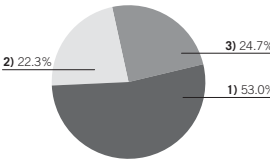
1) Síndrome de retardo de fase del sueño
2) Síndrome de adelanto de fase del sueño
3) Síndrome por Jet Lag
4) Trastorno del sueño en trabajos de turnos rotativos



¿CUÁL DE LOS SIGUIENTES FÁRMACOS NO PRODUCE SUPRESIÓN DEL SUEÑO REM?

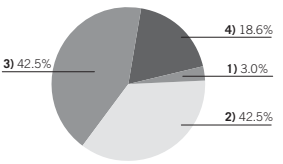
1) BZD
2) Antidepresivos Tricíclicos
3) Hipnóticos no BZD (zolpidem, zopiclona, zaleplon)

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL DETERIORO COGNITIVO LEVE. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS POSIBLES



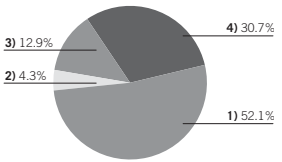
SEÑALE QUE CONSIDERA QUE ES EL DETERIORO COGNITIVO LEVE:

1) Es el deterioro de la memoria normal para la edad
2) Es un estado entre la normalidad y la demencia
3) Es el comienzo de una demencia



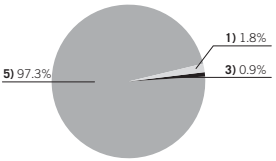
SEÑALE CUÁL CONSIDERA LA PREVALENCIA DEL DETERIORO COGNITIVO LEVE EN MAYORES DE 65 AÑOS:

1) 1 a 4%
2) 3 a 19%
3) 20 a 30%
4) 50%



SEÑALE QUE SE HA OBSERVADO EN RELACIÓN A LA NEUROBIOLOGÍA DEL DETERIORO COGNITIVO LEVE:

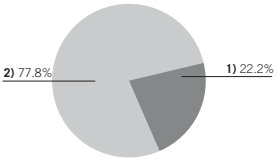
1) Up-regulation de Colina Acetil Transferasa en corteza frontal e hipocampo
2) APOE-4 no aumenta el índice de progresión a Enfermedad de Alzheimer
3) Placas seniles y la degeneración neurofibrillar como en la Enfermedad de Alzheimer
4) No aparecen signos visibles en las neuroimágenes



SEÑALE CUÁL PUEDE SE LA ETIOLOGÍA DEL DETERIORO COGNITIVO:

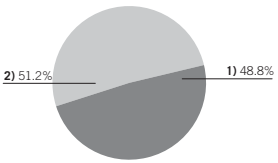
1) Degenerativa
2) Vascular
3) Metabólica
4) Psiquiátrica
5) Todas son correctas

USO DE NUEVOS FÁRMACOS EN LA PRÁCTICA PSIQUIÁTRICA



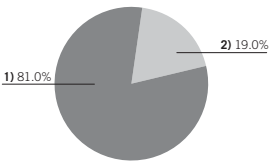
¿LA DEPRESIÓN MAYOR SE ASOCIA AL AUMENTO O DISMINUCIÓN PLASMÁTICA DE LOS ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS (PUFAS) DE TIPO OMEGA-3 (EPA: ÁCIDO EICOSAPENTANOICO Y DHA: ÁCIDO DOCOSAHEXANOICO) ?

1) Permanecen aumentados en la depresión mayor
2) Disminuyen en la depresión mayor



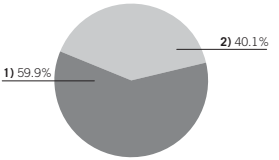
¿ LA DEPRESIÓN MAYOR SE ASOCIA AL AUMENTO O DISMINUCIÓN PLASMÁTICA DE LOS ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS (PUFAS) DE TIPO OMEGA-6 (ÁCIDOS LINOLEICO Y ARAQUIDÓNICO) ?

1) Permanecen aumentados en depresión mayor
2) Disminuyen en depresión mayor



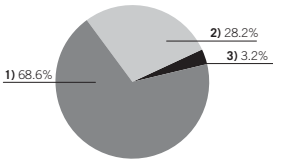
EXISTEN EVIDENCIAS A1 DE LA EFECTIVIDAD DEL OMEGA 3 COMO ANTIDEPRESIVO EN LOS ESTUDIOS DE PACIENTES QUE PRESENTAN DEPRESIÓN MAYOR?

1) Verdadero
2) Falso



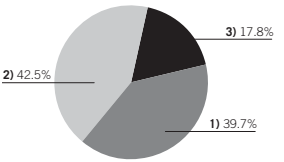
¿ SON DE UTILIDAD LA ASOCIACIÓN DE AGENTES DOPAMINÉRGICOS EN LA DM REFRACTARIA: PERGOLIDE (CELANCE®) AMANTADINA (VIROSOL®), PRAMIPEXOLE (SIFROL®), PESE A QUE NO DEMUESTREN EVIDENCIA A-1 ?

1) Verdadero
2) Falso



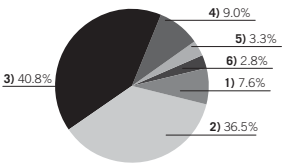
¿CONOCE ALGUNO DE LOS SIGUIENTES MÉTODOS DE ESTIMULACIÓN NO TEC:
- ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEANA REPETITIVA
- ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEANA CONVULSIVA
- ESTIMULACIÓN VAGAL CON MARCAPASO
- ESTIMULACIÓN PROFUNDA TRANSCRANEAL DE LA REGIÓN DEL CÍNGULO 25
QUE ACTUALMENTE SE ENSAYAN O ESTÁN APROBADOS POR LA FDA O MERCADO COMÚN EUROPEO PARA SU USO CLÍNICO EN LA DEPRESIÓN REFRACTARIA?

1) Sin conocimiento
2) Conocimiento bajo
3) Conocimiento alto



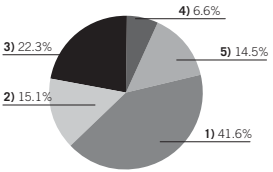
EN EL ALCOHOLISMO, ¿CON QUÉ FRECUENCIA UTILIZA LOS SIGUIENTES FÁRMACOS ANTI-CRAVING?:
ANTAGONISTAS OPIÁCEOS (NALTREXONE)
ANTAGONISTAS SEROTONINÉRGICOS 5HT3 (ONDANSENTRON)
AGONISTAS GABAÉRGICOS (ACAMPROSATO – TOPIRAMATO)

1) Nunca
2) Pocas veces
3) Habitualmente



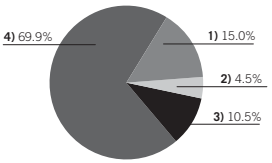
¿EN EL TAG CUÁNTAS SEMANAS ESPERA PARA OBTENER REMISIÓN SINTOMATOLÓGICA CON EL ANTIDEPRESIVO QUE ELIGIÓ?

1) _ mes
2) 1 mes
3) 2-3 meses
4) 4-6 meses
5) 6-8 meses
6) +8 meses



DE LOS PACIENTES CON TRATAMIENTO DE ANSIEDAD QUE PRESENTARON DEPRESIÓN INICIAL COMO COMORBILIDAD ¿QUÉ GRUPO PRESENTA LA MAYOR PROBABILIDAD DE RECUPERACIÓN CON EL TRATAMIENTO?
ENTENDIENDO COMO RECUPERACIÓN LA AUSENCIA DE SÍNTOMAS DURANTE MAS DE 8 SEMANAS

1) Pánico
2) TAG
3) Depresión mayor sin comorbilidad
4) Pánico con agorafobia
5) Trastorno de ansiedad social



SEÑALE LOS MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS NUEVOS FÁRMACOS, QUE SE POSTULAN COMO ANSIOLÍTICOS:
PREGABALINA (LYRICA®) RILUZONE (RILUTEK®) TIAGABINA (GABITRIL® EN EE.UU.)

1) Pro GABA
2) Bloqueante glutamatérgico
3) Bloqueante de canales de Ca
4) Las 3 anteriores