

Indice

1. Hormonas sexuales y cerebro. Jorge Téllez Vargas.
2. Trastorno bipolar en niños y adolescentes. Germán Puerta B.
3. Trastorno bipolar en el anciano. Rafael P. Alarcón V.
4. Neurobiología del suicidio. Cástulo Cisneros R.
5. Algunas consideraciones sobre los aspectos biológicos de la homosexualidad. Adalberto Campo Arias.
6. Trastornos de personalidad y género. Iris Luna M.
7. Quiralidad, enantiómeros y antidepresivos. Jorge Téllez Vargas.
8. Neuropsicología de la esquizofrenia. Pilar García Morales, Eduardo Torrealba F.
9. Tratamiento psicosocial de la esquizofrenia I. Jorge Téllez Varga
10. Delirium y cáncer. Liliana Rosas F. Liliana Ruiz M.

Jorge Téllez Vargas

HORMONAS SEXUALES Y CEREBRO

- Diferencias cerebrales, funcionales y género
- La diferenciación sexual
- Lateralidad cerebral y lenguaje
- Hormonas, género y estrés
- Hormonas esteroideas y funciones cognitivas
- Hormonas esteroideas y afecto

1. Este capítulo hace parte del libro *Climaterio: una visión integradora*, GAVIRIA S., LUNA I., CORREA E. (eds.) CES, Editorial Marín Vieco, Medellín, 2003 y se publica con autorización de los editores.

LA RECIENTE Década del Cerebro abrió para los médicos y estudiosos del comportamiento el mundo maravilloso de las hormonas y su sinfonía de acciones a nivel del cerebro. Los nuevos descubrimientos de las neurociencias rompieron paradigmas y crearon nuevas rutas de investigación.

Las cascadas hormonales originadas en el eje hipotálamo-hipofisiario no dejan de maravillar a los testigos de su desarrollo, pasando de su mero papel endocrino a modular el comportamiento humano.

Hace una década la colescitoquinina era considerada como una hormona cuya función específica se desconocía. Actualmente se sabe de su producción cerebral, y se le relaciona con las crisis de ansiedad. El conocimiento presente vincula a las hormonas sexuales, no sólo con los caracteres sexuales y el deseo sexual sino con la modulación de procesos afectivos y cognoscitivos.

Los datos conocidos sobre el papel de las hormonas sobre el cerebro se han obtenido de diferentes fuentes: estudios de investigación en laboratorios, comparación de comportamientos entre géneros, estudios epidemiológicos y ensayos clínicos. El acervo de conocimientos ha creado una nueva disciplina, la psiconeuroinmunoendocrinología (PNIE), que busca integrar los conocimientos de la endocrinología y la inmunología y relacionarlos con el comportamiento humano y con algunos procesos psicopatológicos. La regulación o modulación de la expresión genética que hacen las hormonas en el cerebro constituye un mecanismo primordial, por medio del cual el medio interno del organismo, animal o humano, modifica su estructura y función para adaptarse a las demandas del medio externo.

Las hormonas esteroideas derivan del colesterol y están formadas por cuatro anillos de carbono. Las más importantes son las llamadas hormonas sexuales (estrógenos, progesterona y testosterona), que cumplen diversas funciones en el organismo.

Los estrógenos, por ejemplo, parecen disminuir el riesgo de enfermedad coronaria, proteger contra la osteoporosis y, por ende, aumentan la expectativa de vida pero incrementarían el riesgo de cáncer de endometrio.

En la medida en que se envejece aumenta el riesgo de padecer trastornos cognoscitivos y disminución de la memoria, que con frecuencia se observan solapados con síntomas depresivos.

El 6-8% de los mayores de 65 años presentan alteraciones cognoscitivas severas que pueden ser diagnosticadas como cuadros de demencia. En las depresiones de la tercera edad en un 30% de los enfermos se observan alteraciones cognoscitivas, tales como pobre concentración y déficit en la memoria.

De igual manera, las tasas de demencia en mujeres sugieren diferencias genéricas de tipo hormonales. Es sabido que la frecuencia de enfermedad de Alzheimer es mayor entre las mujeres y algunos autores relacionan este hecho con la disminución en la producción de estrógenos.

En síntesis, los estrógenos, que actúan como neuromoduladores cerebrales, parecen estar relacionados con el afecto y la memoria.

La asociación de progesterona disminuye el riesgo de cáncer de endometrio dado por los estrógenos. Algunas investigaciones han apoyado un rol protector en las crisis de ansiedad, las que disminuyen, por ejemplo, durante el embarazo, cuando los niveles de progesterona están elevados.

Los testículos y las glándulas suprarrenales secretan varias hormonas sexuales, llamadas andrógenos, de los cuales la testosterona es la más abundante y potente. Su secreción se hace por pulsos y es regulada por un mecanismo de retroalimentación tanto a nivel del hipotálamo como de la hipófisis.

La testosterona se une en un 98% a las proteínas plasmáticas, entre ellas la globulina. Es transportada por la SHGB (sex human binding globulin) hasta las células blanco, donde se liga receptores localizados en la cromatina y es transformada a nivel celular, por acción de las enzimas citoplasmáticas 5-alfa-reductasa y la aromatasa, en dos metabolitos activos: la dehidrotestosterona (DHT) y el estradiol (E2).

La testosterona y la DHT se ligan al receptor de andrógenos, activan la membrana celular, la membrana de los receptores y los segundos mensajeros, modulando la síntesis de enzimas, de proteínas estructurales y de receptores. La testosterona ejerce, de esta manera, una estimulación de la actividad celular de tipo no genómico.

Las acciones de la testosterona se ejercen a diferentes niveles: procesos metabólicos, tejidos periféricos, como el pene, en la médula espinal y en el cerebro.

La acción de la testosterona sobre el cerebro se realiza, no solamente por la unión de la hormona y de la DHT a los receptores cerebrales, sino que también se liga a los receptores estrogénicos localizados en cerebro.

En mamíferos la testosterona está relacionada con la conducta sexual, la agresión y la dominancia, pero en humanos no se ha comprobado esta relación.

Se ha demostrado que la pubertad precoz, originada por el incremento de la testosterona, está relacionada con un interés sexual temprano y fantasías eróticas, emisiones nocturnas y masturbación.

La testosterona está relacionada con la agresión y la hostilidad. La evidencia sugiere que los hombres con comportamientos sexuales violentos presentan mayores niveles de testosterona comparados con los hombres no violentos y, que existe una pequeña pero estadísticamente significativa relación entre la hostilidad y niveles elevados de testosterona.

En el presente capítulo se revisa el papel que las hormonas esteroideas, las llamadas hormonas sexuales, juegan en el afrontamiento del estrés, los procesos cognoscitivos y la afectividad, y su posible influencia en el proceso de envejecimiento en hombres y mujeres.

DIFERENCIAS CEREBRALES, FUNCIONALES Y GÉNERO

No todos los comportamientos son dimórficos, pero los relacionados con la sexualidad y la reproducción sí lo son. De hecho algunas áreas cerebrales son dimórficas y el desempeño en algunas pruebas neuropsicológicas muestra diferencias de género.

En las aves cantoras se observa en el macho un mayor tamaño del área preóptica del hipotálamo y de las estructuras cerebrales relacionadas con la producción de melodías y en algunas especies animales (ratas, gerbiles) se observa en las madres variaciones en el área preóptica, como consecuencia de la exposición a la testosterona durante el período crítico del desarrollo cerebral. SWAAB y FLIERS observaron que los núcleos preópticos de los varones tienen mayor tamaño y mayor número de células que en las mujeres. Más tarde, BREEDLOVE observó que la diferencia en el número de células varía con la edad, siendo la pérdida celular más intensa y más temprana en los hombres (a partir de los cincuenta años de edad) que en la mujer, en quien se observa a partir de los setenta años.

WADA observó que la asimetría cerebral derecha-izquierda en el plano temporal es mayor en hombres que en mujeres. Los estudios morfológicos han encontrado que el hipocampo, estructura que pertenece al lóbulo temporal, tiene mayor tamaño en los hombres, en tanto que el cuerpo calloso es más voluminoso en las mujeres. Otras investigaciones han demostrado que en los varones con esquizofrenia hay pérdida de la asimetría de los potenciales evocados P-100.

Los resultados consignados en el párrafo anterior parecen respaldar el supuesto teórico de CROW que relaciona la pérdida de la asimetría cerebral con la presentación de la esquizofrenia y pueden contribuir a explicar la mayor incidencia del trastorno esquizofrénico en el género masculino.

LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

La diferenciación sexual está determinada por la presencia o ausencia del cromosoma Y, y por los niveles de testosterona. La secreción de la testosterona se realiza a partir de la novena semana de gestación, que hace parte del llamado período crítico del desarrollo cerebral, entre las semanas 9 y 18. Como efecto de la presencia y estimulación de esta hormona el cerebro desarrolla características "masculinas" y ante su ausencia, el cerebro se desarrolla como "femenino".

Durante el desarrollo embrionario, la testosterona sintetizada por los testículos embrionarios a partir de la sexta semana de gestación, se encuentra elevada en el feto masculino y los receptores de estrógenos y aromatasa se expresan en forma transitoria en el hipocampo. Estos cambios hormonales en el cerebro parecen estar relacionados con el mejor rendimiento de los hombres en las tareas de tipo espacial como aquellas que requieren imaginar la rotación de un objeto, el razonamiento matemático y la lectura de rutas en los mapas.

Los esteroides ováricos actúan sobre el cerebro durante toda la vida, desde la gestación hasta la senescencia. En la vida embrionaria están relacionados con la diferenciación sexual de tipo genérico (masculino o femenino) y con los cambios estructurales del hipocampo en la región CA1, en la formación de sinapsis, en la estimulación de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) y en la regulación de los receptores intracelulares de progestina. Estos cambios en la estructura del hipocampo podrían explicar las diferencias que muestran las ratas machos y hembras en la utilización de estrategias para solucionar los problemas de navegación espacial.

El cerebro femenino diferenciado por el estímulo estrogénico permite que las mujeres posean una mayor velocidad perceptual, un mejor rendimiento en las pruebas de fluidez verbal y memoria auditiva, un mejor desempeño en las tareas de cálculo matemático y un mejor recuerdo de los detalles de una ruta determinada.

Tanto la testosterona como los estrógenos estimulan el crecimiento de los axones, la formación de sinapsis (sinaptopoyesis) y la apoptosis, procesos que se traducen en cambios permanentes en la organización neuronal y los circuitos cerebrales. Los estrógenos son capaces de regular la síntesis de acetilcolina al incrementar los niveles de acetilcolina transferasa, modular los receptores

NMDA en el área CA1 del hipocampo y aumentar los factores de transcripción para la producción del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y del factor de crecimiento neuronal (NGF-1).

Las niñas con hiperplasia adrenal congénita con frecuencia adoptan comportamientos masculinos en la etapa posnatal (son las denominadas tomboys) e inclusive, su desempeño en las pruebas neuropsicológicas es similar al desempeño masculino.

De otro lado, los niños con hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático tienen un pobre desempeño en pruebas de habilidad espacial, en las cuales como se sabe, los varones obtienen mejores resultados que las mujeres.

Algunas investigaciones sugieren que las diferencias celulares intrínsecas a nivel cerebral, son coordinadas por genes responsables del crecimiento y desarrollo cerebral, que estarían localizados en el cromosoma X. Esta hipótesis podría explicar la alta incidencia de retardo mental que se observa en las entidades clínicas que presentan alteraciones en el cromosoma X, como se aprecia en los síndromes de KLINEFELTER y TURNER.

LATERALIDAD CEREBRAL Y LENGUAJE

Existen diferencias genéricas en el lenguaje. Las niñas aprenden a hablar más temprano y las mujeres poseen, en todas las edades, un vocabulario mayor y una mejor sintaxis.

En los estudios de KIMURA se ha observado que los hombres se desempeñan mejor que las mujeres en pruebas que requieren la rotación mental de objetos, la manipulación de objetos, el razonamiento matemático, la lectura de mapas y rutas y las tareas que requieren habilidad motora. Las mujeres son mejores que los varones en pruebas de rapidez perceptiva, cálculo aritmético, recordación de rutas o eventos, tareas de precisión manual y en las pruebas de fluidez verbal.

En el ser humano, en términos generales, el hemisferio cerebral derecho está relacionado con las habilidades visoespaciales (percepción y pensamiento emocionales, no verbales o intuitivos), en tanto que el hemisferio izquierdo coordina las habilidades verbales, el razonamiento y el pensamiento verbal y analítico.

Las mujeres sobrepasan a los hombres en la percepción de detalles visuales finos, en la comprensión del significado de la expresión facial, en el reconocimiento de caras y en la identificación de las implicaciones afectivas del

tono de la voz. Todas estas tareas dependen, básicamente, del hemisferio derecho.

Ello no es motivo suficiente para aducir una diferencia funcional hemisférica, entre los dos géneros, pero las diferencias cognoscitivas sugieren fuertemente que la organización intrahemisférica es diferente en cada género.

Las tasas de desarrollo de los hemisferios cerebrales son diferentes en hombres y mujeres. Por ejemplo, el desarrollo del hemisferio izquierdo es más prolongado en los hombres, lo cual lo hace más vulnerable a las noxas que comprometen el lenguaje y el discurso. Este hecho podría explicar la mayor frecuencia de autismo en varones, de trastornos de déficit de atención y del lenguaje observados en niños con bajo peso al nacer o que han sufrido hemorragias peri o intraventriculares como patología perinatal.

En las mujeres, por el contrario, el menor grado de lateralización de las funciones neuropsicológicas y la menor duración del desarrollo del hemisferio izquierdo, parecen jugar un papel protector contra los daños o lesiones que alteran el desarrollo cerebral.

Estos hechos clínicos parecen apoyar la teoría de CROW que concibe la esquizofrenia como un defecto en la lateralización cerebral que origina la producción de falsas asociaciones y percepciones, que se manifiestan como ideas delirantes, alucinaciones y alteración en la comunicación y en la interacción social. La esquizofrenia es, según CROW, el precio que paga el ser humano por el lenguaje.

HORMONAS, GÉNERO Y ESTRÉS

El estrés está incuestionablemente ligado a la aparición de los cuadros depresivos. Aproximadamente el 75% de los episodios depresivos tienen un evento vital desencadenante: abuso sexual, maltrato físico, pérdidas afectivas o económicas, jubilación, etc. Aunque los factores genéticos son importantes en la enfermedad depresiva, se ha observado que en ausencia de estrés las cifras de depresión son menores.

La respuesta al estrés es sexualmente dimórfica. Comparados con los hombres las mujeres presentan mayores niveles de ansiedad y depresión así como mayor frecuencia de trastornos del sueño previos a la cirugía cardíaca y mayores niveles de ansiedad durante la fase de tratamiento intrahospitalario del infarto agudo de miocardio (IAM). Después de la intervención quirúrgica o de la fase de hospitalización disminuyen en la mujer los niveles de ansiedad y depresión y se aprecia un aumento en el grado de satisfacción con la vida familiar. En el

hombre al ser dado de alta, por el contrario, aumentan la ansiedad y la depresión y disminuye el grado de satisfacción en la vida familiar. Este hecho es debido, al parecer, a que la mujer puede encargarse en forma temprana de las tareas domésticas, en tanto que el hombre debe esperar en su hogar, durante varias semanas antes de reintegrarse a su trabajo.

Estudios realizados en ratas y humanos sugieren que los esteroides gonadales juegan un papel importante en la modulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA, en inglés), especialmente en la retroalimentación negativa de los glucocorticoides.

Su efecto se realiza a nivel de los receptores de glucocorticoides, del sistema liberador de la hormona corticotropina (CRH) o como respuesta a la acción de la CRH.

Existen dos clases de receptores para los glucocorticoides: el receptor mineralocorticoide (MR) que presenta afinidad específica por la corticosterona y el receptor glucocorticoide (GR) al cual se liga la dexametasona. Los receptores GR están ampliamente distribuidos en el cerebro, en tanto que los receptores MR están localizados en el hipocampo, donde al parecer se realiza la retroalimentación del proceso de producción de la CRH y de los corticoides.

El estrés crónico o la administración de glucocorticoides disminuye el número de receptores (down-regulation) en el hipocampo pero no en el hipotálamo y la hipófisis. En los animales de laboratorio se ha observado que este hecho está relacionado con pérdida de la sensibilidad del mecanismo de retroalimentación en la producción de esteroides, lo cual prolonga la hipercortisolemia, la cual produce, a su vez, atrofia de las neuronas del hipocampo y una mayor secreción de glucocorticoides. Esta es la llamada hipótesis de la cascada de los glucocorticoides.

Los estudios han demostrado que la hipersecreción de glucocorticoides y la atrofia de las neuronas del hipocampo son más severas en ratas ancianas, situación que es análoga a la observada en seres humanos, donde las anomalías en la retroalimentación del eje HPA y la hipercortisolemia son más severas entre ancianos deprimidos.

El mecanismo de retroalimentación en la producción de esteroides es más rápido en ratas hembras que en ratas machos. La globulina de unión a los corticoides (CBG) es regulada por los estrógenos.

Los estrógenos y la progesterona actúan en forma independiente sobre el eje HPA y sobre la CBG. En ratas se ha observado que la administración

prolongada de estrógenos aumenta la respuesta de cortisona al estrés y retarda su recuperación posterior.

En mujeres, durante el embarazo se incrementan tanto los niveles de estrógenos y progesterona como de CBG y cortisol en el plasma. Además, se presenta resistencia a la prueba de la dexametasona durante el embarazo. Estos hechos sugieren que durante la gestación se presenta una menor biodisponibilidad de la dexametasona y aumento del cortisol libre, sin que se altere el mecanismo circadiano de producción del cortisol.

El estudio de PLACH y cols. muestra que los niveles de ansiedad relacionados con la enfermedad cardíaca son mayores en mujeres con edades comprendidas entre 40-55 años. Las mujeres de este grupo de "edad media" vivencian la enfermedad cardíaca como una amenaza hacia su vida y su desempeño diario, poseen un pobre balance en la recompensa de sus roles familiares y perciben incongruencias entre sus funciones ideales y su estado actual. A mayor edad, disminuyen los roles de responsabilidad y las obligaciones laborales, familiares y sociales, cambian para la mujer, con lo cual decrecen los niveles de ansiedad frente a la enfermedad cardiovascular. La mujer anciana considera a la enfermedad cardíaca como un cambio más en su estado de salud, por lo que es vivida como un fenómeno más dentro del proceso de envejecimiento.

La edad es un factor de pronóstico negativo más importante que el número de episodios previos en las mujeres que presentan depresión en la menopausia. La menopausia está asociada con aumento de las concentraciones plasmáticas de cortisol y resistencia en la prueba de la dexametasona, que es normal en la mujer premenopáusicas. Lo anterior sugiere que en la premenopausia la mujer es más resistente a los efectos del down-regulation de los receptores GR inducidos por los glucocorticoides endógenos.

Se han observado comportamientos dimórficos frente a los estresores sociales. Los anticonceptivos orales disminuyen la secreción de cortisol libre en las mujeres que deben afrontar estresores sociales, en tanto que la administración de un parche de estradiol durante 48 horas, en hombres normales, aumenta la respuesta de ACTH y de cortisol frente a los estresores de tipo social.

La progesterona es un importante modulador del eje HPA mediante sus acciones antagónicas sobre los receptores GR y posee un efecto ansiolítico al aumentar la síntesis de betaendorfinas.

HORMONAS ESTEROIDEAS Y FUNCIONES COGNOSCITIVAS

La cognición espacial, que comprende percepción visual, atención espacial, identificación de objetos y procesos de memoria visual, es una función sexualmente dimórfica.

La mujer presenta un mejor desempeño en fluencia verbal, coordinación motora fina, memoria de lista de palabras, localización de objetos y velocidad perceptiva mientras que los hombres presentan un mejor desempeño en habilidades espaciales (rotación mental de objetos, encajar objetos y buscar una ruta en el mapa) y en pruebas de razonamiento matemático.

Estas diferencias se encuentran en todas las culturas estudiadas y serían el resultado de la exposición a andrógenos durante el desarrollo prenatal, aunque también se observan variaciones con las fluctuaciones estacionales y diurnas de las hormonas sexuales. Una mayor concentración de estrógenos en la mujer se asocia con una facilitación del lenguaje oral y la actividad motriz fina, en tanto que los niveles disminuidos de estrógenos, como sucede durante la menstruación, están relacionados con un mejor desempeño en las habilidades espaciales.

Efectos cognoscitivos de los estrógenos

El hipocampo es la estructura cerebral relacionada con la memoria. Estudios han demostrado que los estrógenos incrementan la eficacia de las sinapsis, la potenciación a largo plazo y la transmisión neuronal, hechos que están íntimamente relacionados con los procesos de elaboración de la memoria y la plasticidad neuronal. Los estrógenos aumentan la transmisión colinérgica, el flujo sanguíneo cerebral y el consumo de glucosa en el cerebro. Los estrógenos, además de modular el proceso cognoscitivo, parecen tener acción antiinflamatoria y actuar sobre el metabolismo de la apoproteína E y de la proteína precursora amiloide, pudiendo contrarrestar parcialmente los efectos neurotóxicos de la respuesta al estrés mediada por el eje HPA.

Los estrógenos modulan diferentes neurotransmisores, entre ellos, serotonina, noradrenalina y dopamina. Los estrógenos influyen en la actividad serotoninérgica, en la capacidad de unión a los receptores 5HT₂ y alfa-2 y disminuyen la actividad de la monoaminoxidasa en las plaquetas, acciones que se traducen en un incremento de la biodisponibilidad de serotonina, que por un lado, mejoraría las funciones cognoscitivas de las mujeres posmenopáusicas y, por el otro, disminuiría la frecuencia de cuadros depresivos y de enfermedad de Alzheimer.

El metabolismo de la glucosa en la corteza cerebral es 19% más elevado en la mujer premenopáusica que en el hombre de la misma edad, pero en mujeres

posmenopáusicas con enfermedad de Alzheimer el metabolismo es 9% mayor que en hombres con enfermedad de Alzheimer, apareados por edad.

Los estrógenos inducen la formación de sinapsis en el hipocampo y en el hipotálamo. En el período posmenopáusico, al disminuir la concentración estrogénica, se producen cambios en las sinapsis, los que están relacionados con la disminución de la memoria verbal a corto plazo, y la presencia de déficit cognoscitivos y demencia.

Los estudios abiertos con tomografía cerebral con emisión de fotón único (SPECT) han mostrado que los estrógenos aumentan en forma global el flujo sanguíneo en cerebro y cerebelo en individuos sanos mientras que se observa un incremento importante en la región frontal derecha y el área motora primaria en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Estudios controlados han demostrado que las mujeres con menopausia posquirúrgica que reciben terapia estrogénica de reemplazo mantienen su rendimiento en las pruebas de memoria verbal (prueba auditiva de REY), en tanto que las mujeres que reciben placebo presentan menor puntuación en esta prueba. El administrar hormona análoga liberadora de gonadotropina (agonistas GnRH) a mujeres jóvenes, se produce supresión de la función ovárica y disminución de los puntajes en las pruebas de memoria verbal, déficit que desaparece luego de administrar estrógenos sintéticos.

Los estudios epidemiológicos sobre la utilidad de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) en la prevención de enfermedad de Alzheimer incluyen estudios de control de caso, de cohorte y series de casos, cuyos resultados se expresan en el riesgo relativo (RR), que se define como el riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer en el grupo que recibe TRH dividido por el riesgo de padecer Alzheimer que tiene la población que no recibe suplemento estrogénico. El RR varía en los diferentes estudios, desde 2.38 (la TRH incrementa el riesgo) hasta 0,5 (la TRH reduce el riesgo en un 50%, aproximadamente).

Aunque no todos los estudios epidemiológicos han demostrado que los estrógenos disminuyen el riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer, la mayoría de ellos muestran una disminución del riesgo de enfermedad de Alzheimer en las pacientes que reciben TRH.

Estos resultados permiten suponer que la mayor incidencia de enfermedad de Alzheimer en mujeres posmenopáusicas está relacionada con el déficit estrogénico y que la TRH puede prevenir o demorar la aparición de la enfermedad.

El acetato de leuprolida se utiliza para inhibir la secreción de hormonas por el ovario. En estudios con PET-scan, para medir el flujo sanguíneo cerebral en mujeres jóvenes que deben recibir leuprolida y a quienes se les aplica la prueba de Wisconsin Card Sorting Test (WCST), se observa una disminución del flujo sanguíneo a nivel de corteza prefrontal, parietal inferior y temporal posterior, aunque las mujeres presentan un buen desempeño en la prueba de WCST.

Al adicionar estrógenos o progesterona a la leuprolida y realizar una nueva tomografía con PET, se observa una normalización del patrón de activación cerebral, lo cual hace suponer que la actividad cognoscitiva es modulada por el medio hormonal.

En resumen, los estrógenos sirven para mantener los aspectos verbales de la memoria en la mujer. La terapia de reemplazo hormonal puede disminuir los síntomas de la menopausia (síntomas vasomotores, atrofia vaginal), prevenir la enfermedad cardiovascular y la osteoporosis y conservar las funciones mnésicas en la mujer que envejece.

Efectos cognoscitivos de la testosterona

La función del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (HPG) disminuye progresivamente con la edad, hasta el punto en que un buen porcentaje de hombres mayores de 50 años presentan niveles bajos de testosterona.

La deficiencia de testosterona produce síntomas similares a los del proceso de envejecimiento: aumento de la grasa corporal y disminución de la masa muscular, de la hematopoyesis, del crecimiento capilar, de la memoria, de la libido y de la energía, síntomas que pueden acompañarse de síntomas afectivos.

Se ha encontrado correlación positiva entre los niveles de testosterona y la habilidad verbal. La administración de testosterona incrementa la percepción visual y los procesos de construcción espacial; los individuos muestran un mejor desempeño en la prueba de bloques de la escala de WESCHLER para adultos.

Algunos autores suponen que la disminución de E2 en los hombres que reciben testosterona es un predictor del desempeño en la prueba de bloques de la escala de WESCHLER para adultos.

HORMONAS ESTEROIDEAS Y AFECTO

En la clínica se aprecian variaciones de género en la presentación de trastornos afectivos, que desde la adolescencia, son más frecuentes en mujeres que en

hombres. Además, se aprecia que en algunas circunstancias del ciclo vital femenino, como el embarazo, el puerperio y la menopausia, aparecen síntomas depresivos, que parecen estar relacionados con las variaciones hormonales. La tasa de suicidios se triplica en hombres entre los 60-90 años, en tanto que la tasa de suicidio en mujeres permanece sin variación a partir de los 40 años.

Estrógenos y afectividad

Las variaciones en la curva de edad de la presentación de depresión mayor en mujeres está relacionada con fluctuaciones hormonales. Las mujeres mayores de 60 años que han recibido terapia de reemplazo hormonal (TRH) presentan menores tasas de depresión que las mujeres que no han tomado estrógenos. La terapia hormonal parece desempeñar un papel protector contra la depresión, aun diez años después de la menopausia.

El estudio HERS (Hearth and estrogen/progestin replacements study) publicado en JAMA en el 2002, que abrió controversia sobre el papel protector de los estrógenos en la mujer posmenopáusica, si bien no encontró diferencias significativas sobre el papel protector de la terapia de reemplazo hormonal a nivel cardiovascular, sí obtuvo diferencias significativas en la reducción de los síntomas depresivos, especialmente cuando los síntomas afectivos se acompañaban de síntomas físicos como las oleadas de calor (bochornos, fogages).

Los estrógenos parecen participar en la inhibición de la MAO, el desplazamiento del triptófano de los sitios de unión a la albúmina plasmática, y actuar sobre los receptores 5HT₂, acciones que estarían relacionadas con la afectividad.

Los ensayos clínicos sugieren que las mujeres que padecen depresión y reciben TRH responden mejor a los ISRS.

Testosterona y depresión

Se observa que durante el climaterio masculino se presenta una disminución de testosterona que se manifiesta con debilidad, fatiga, disminución de la masa muscular y ósea, disminución de la hematopoyesis, oligospermia, disfunción sexual, depresión, ansiedad, irritabilidad, insomnio y trastornos de la memoria. Los síntomas parecen no estar relacionados solamente con la disminución de testosterona, sino también con variaciones en la hormona de crecimiento, melatonina y dehidroepiandrosterona (DHEA).

Los síntomas del hipogonadismo, como disminución de la libido, fatiga, inseguridad e irritabilidad, se confunden con los síntomas de la depresión. Se ha observado que los hombres con hipogonadismo desarrollan un episodio depresivo mayor "secundario" que revierte con la administración de testosterona, como sucede con los síntomas depresivos asociados al hipotiroidismo que mejoran con la terapia de reemplazo con hormona tiroidea.

La relación entre testosterona y episodio depresivo mayor no ha sido demostrada en forma concluyente. El estudio Massachusetts Male Aging Study realizado con 1709 hombres con edades comprendidas entre 40-70 años, a quienes se les hizo mediciones matinales de testosterona y se les aplicó el instrumento para depresión CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale), no encontró correlación entre la depresión diagnosticada por el CES-D (punto de corte de 16) y los niveles de testosterona total (odds ratio, 0,9; 95% CI, 0,75-1,1). El estudio de seguimiento durante 15 años en el sur de California, llamado Rancho Bernardo Studio, incluye 856 hombres, con edades comprendidas entre 50-89 (media 70 años, SD=9,2) a quienes se les aplicó el inventario para la depresión de BECK (BDI) y se les tomó muestras matinales de testosterona total. Los autores encontraron que las mayores puntuaciones en el BDI estaban relacionadas con niveles menores de testosterona.

Algunos autores han encontrado que los niveles de testosterona bajos, especialmente en horas nocturnas (11 p.m. - 3 a.m.) están relacionados con episodios depresivos. SEIDMAN afirma que en la andropausia, cuando existen niveles bajos de testosterona se presenta una mayor incidencia de depresiones leves y distimia. En un estudio reciente encontró que los hombres con trastorno distímico (depresiones crónicas leves) presentan niveles menores de testosterona comparados con los hombres que presentan episodio depresivo mayor y con el grupo control y sugiere la existencia de una endocrinopatía subclínica (deficiencia leve de testosterona) como la causa de este síndrome.

LECTURAS SELECCIONADAS

BREEDLOVE S.M.

Sexual differentiation on the human nervous system. *Ann Rev Psychol* 1994; 45: 389-418.

CACABELOS R.

Envejecimiento poblacional: epidemiología y sociodemografía, en: Tratado de neurogeriatria. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias, Mason, Barcelona, 2000.

CROW T.

Syndromes in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1994; 165: 721-727.

HEIM C, NEWPORT J, WAGNER D, WILCOX M.M., MILLER A., NEMEROFF C.B.

The role of early adverse experience and adulthood stress in the prediction of neuroendocrine stress reactivity in women: A multiple regression analysis. *Depression and Anxiety*, 2002; 15(3): 117-125.

HLATKY M.A., BOOTHROYD D., VITTINGHOFF E., SHARP P., et al.

Quality-of-Life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy. Results from the Health and Estrogen/Progestin replacement study (HERS) trial. *JAMA* 2002; 287(5): 591-597.

HEUN R, KOCKLER M.

Gender differences in the cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Arch Women Mental Health* 2002; 4(4): 129-137.

KENDLER K.S., KARKOWSKI L.M., PRESCOTT C.A.

Stressful life events, genetic liability and onset of an episode of major depression in women. *Am J Psychiatry* 1997; 156: 837-841.

KIMURA D.

Sex differences in brain. *Sci Am.* 1992; 267: 118-125.

LÓPEZ-MATO A.

Introducción a la comprensión de la psiconeuroendocrinología, en: *Psiconeuroendocrinología: aspectos epistemológicos, clínicos y terapéuticos.* López-Mato A. (ed.) Editorial Polemos, Buenos Aires, 2002.

MCEWEN B.S.

Multiple ovarian hormone effects on brain structure and function. *J Gender-Specific Med* 1998; 1(1): 33-41.

MORENO C.

Cerebro, hormonas y diferenciación genérica, en: *Afrodita y Esculapio. Una visión integral de la medicina de la mujer.* Téllez J., Gaviria S., Burgos C. (eds.). Nuevo Milenio Editores. Bogotá, 1999.

PLACH S.K.

Anxiety in women with heart disease. *Psychiatric Times* 2002; 19(3): 1-6.

PEASE B, PEASE A.

Por qué los hombres no escuchan y las mujeres no pueden leer mapas.

SEIDMAN S.N., ARAÚJO A.B., ROOSE S.P., MCKINLAY J.B.
Low testosterone levels in elderly men with dysthymic disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 456-459.

SEIDMAN SN.
Testosterone deficiency and Depression in aging men: Pathogenic and therapeutic implications. *J Gender-Specific Med*.

SHILLING V., JENKINS V., FALLOWFIELD L., HOWELL A.
The effects of oestrogens and anti-oestrogens on cognition. *The breast* 2001; 10(6): 484-491.

SMALL G.W.
Estrogen effects on the brain. *J Gender-Specific Med* 1998; 1(2): 23-27.

SWAAB D.J., FLIERS E.
A sexually dimorphic nucleus in the human brain. *Science* 1985; 228: 1112-1115.

TÉLLEZ-VARGAS J., NAVARRO F.
Esquizofrenia y mujer, en: Aspectos neurocognoscitivos de la esquizofrenia. Téllez-Vargas J, López-Mato A (eds.), segunda edición, Nuevo Milenio Editores, Bogotá, 2002.

VIETEZ A.
Eje córtico límbico hipotálamo hipófiso gonadal, en: Psiconeuroendocrinología: aspectos epistemológicos, clínicos y terapéuticos. López-Mato A (ed.) Editorial Polemos, Buenos Aires, 2002.

WADA J.A., CLARKE R, HAMM A.
Cerebral hemispheric asymmetry in humans. *Arch Neurol* 1975; 32: 239-46.

YOUNG E.A.
Sex differences and the HPA axis: Implications for psychiatric disease. *J Gender-Specific Med* 1998; 1(1): 21-27.

Germán Puerta B.

TRASTORNO BIPOLAR EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

- Diagnóstico
- Epidemiología
- Comorbilidad y diagnóstico diferencial
- Aspectos neurobiológicos
- Factores genéticos
- Aspectos terapéuticos
- Curso y pronóstico

HASTA HACE unos treinta años, existía "el consenso casi unánime de que las reacciones maníaco-depresivas son extremadamente raras en niños y en adolescentes jóvenes". En un clásico de la psiquiatría infantil (Principles and Practice of Child Psychiatry, de CHESSE y HASSIBI, 1978), podía leerse que "una revisión de la literatura no logra dejar ver en niños la presencia de la enfermedad maníaco-depresiva encontrada en adultos". Así que no es de extrañarse que la enfermedad bipolar no haya sido incluida dentro de los trastornos de inicio en la infancia, la niñez o la adolescencia, en las clasificaciones nosológicas actuales, como la CIE-10. El DSM-IV-TR (2000) señala que "no es raro que la edad de inicio de muchos trastornos localizados en otras secciones sea durante la niñez o adolescencia". Entre otros, incluye en genérico al trastorno depresivo mayor y sólo hace una breve referencia a niños y adolescentes en el acápite de trastorno ciclotímico, anotando que la duración de numerosos períodos hipomaníacos y períodos depresivos debe ser al menos de un año y no de dos, como en el adulto.

Desde la década de los noventa se viene pensando más en la presencia de esta psicopatología en menores de edad. Se ha afinado mejor su diagnóstico, aunque muchas veces constituye un reto clínico, especialmente en los niños más pequeños. Lo cierto es que existen niños y adolescentes bipolares y deben reconocerse en la práctica clínica. Es importante tener en mente que los trastornos psiquiátricos que comienzan en la niñez son un tanto diferentes de aquellos que empiezan a manifestarse en la edad adulta.

A diferencia del paciente adulto, en el niño bipolar los síntomas se entrelazan en un estilo de manía mixta y ciclaje rápido. Mientras que el adulto muestra fluctuación afectiva amplia, polar, el niño experimenta ambos rasgos, maníacos y depresivos al mismo tiempo, pudiendo estar afectado durante largos períodos. Son más crónicos que episódicos.

Dentro de la franja juvenil existen, por supuesto, diferencias clínicas entre los niños bien pequeños y los adolescentes bipolares. El trastorno afecta de manera adversa la autoestima de estos menores y su funcionamiento familiar, académico y social.

Es frecuente que el trastorno bipolar (TB) sea confundido con otros cuadros psiquiátricos infantiles, especialmente con el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), con el cual exhibe alta comorbilidad. Los niños bipolares maníacos generalmente están bastante perturbados y muestran mayor resistencia al tratamiento que el paciente adulto.

DIAGNÓSTICO

Quizá debido al enfoque tradicional, a no reconocerlo o al temor de hacerlo, el diagnóstico de manía en la niñez continúa siendo visto con cierto escepticismo, en la clínica y en la investigación. Existe subdiagnóstico o bien se identifica con cierta renuencia. Niños o adolescentes con depresiones resistentes al tratamiento pudieran estar padeciendo un TB no reconocido y deben explorarse.

Criterios del DSM-IV en TB para niños y adolescentes

o Un período marcado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable.

o Al menos 3 de las características siguientes (o 4, si hay afecto irritable):

- _ Grandiosidad o autoestima inflada.
- _ Sueño disminuido.
- _ Locuacidad o apremio por hablar.
- _ Fuga de ideas o pensamiento acelerado.
- _ Distractibilidad.
- _ Actividad aumentada o agitación psicomotriz.
- _ Participación excesiva en actividades placenteras con potencial para consecuencias dolorosas.

Más que eufóricos, los niños maníacos han sido descritos como propensos a ser irritables, con "tormentas afectivas" o episodios de rabia, agresivos y prolongados. WOZNIAK y cols., en un estudio realizado en Harvard, al cual volveremos para mirar comorbilidad, describe el estado de ánimo en el TB de comienzo pediátrico: 1) Irritable, colérico, malgeniado, chiflado, enérgico, soez, irrespetuoso, amenazante. 2) Explosividad afectiva. Debe indagarse su frecuencia, duración. ¿Qué tan destructivo o agresivo es el niño? 3) Inatento, atolondrado, tonto, insensato, acelerado, con accesos de risa, el payaso de la clase. 4) Depresivo, triste, sin placer, duro consigo mismo, suicida, autodestructivo.

Los mismos autores señalan que la grandiosidad puede presentarse como desafío extremo u oposición, pero que este síntoma y la euforia usualmente no hacen parte del motivo de consulta; pueden provocarse y apoyan el

diagnóstico. No hay síntoma único que sea la regla de oro. Estos niños deben verse dentro del marco del trastorno afectivo para afianzar el diagnóstico.

En pediatría, la manía a menudo con ánimo irritable o explosivo, puede algunas veces tomar la forma de psicosis, con pobre funcionamiento social, casi siempre devastadora para el niño y su familia. Por su exceso de energía, escaso juicio y búsqueda de emociones fuertes, muchos de estos pequeños bipolares presentan, como lo afirman WILENS y cols., actividad temeraria o de índole sexual.

Geller y cols. en una investigación en 93 menores con TB tipo I ó II, ambulatorios, con edades entre 7-16 años estableció una edad media de inicio de 7 años y una duración media del episodio de 3,5 años, que es un período muy prolongado. Los síntomas incluían: ciclaje rápido (87%), manía mixta (55%), delirios de grandeza, tendencia al suicidio (25%) y comorbilidad con TDAH (87%).

EPIDEMIOLOGÍA

Los trastornos bipolares pediátricos tienen una prevalencia aproximada de 1%, igual en niños y en adolescentes. Se ha postulado que una tercera parte de los 3,4 millones de niños y adolescentes con depresión, en los Estados Unidos, pudiera estar experimentando el comienzo temprano de enfermedad bipolar.

COMORBILIDAD Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se incluyen en la misma sección por la estrecha relación que guardan. La principal comorbilidad tiene lugar entre TB y TDAH, con cifras que se acercan al 90%. Desde hace quince años se reportó que, a pesar de que ambos trastornos comparten varios síntomas, al compararlos, se halló más psicopatología en los niños maníacos que en aquellos que sólo presentan TDAH. Este dato más bien genérico ha logrado disecarse mejor. Así, mientras los niños maníacos difieren de los hiperactivos (TDAH) en las escalas para medir manía, no hay diferencias entre ambos grupos en aquellas que evalúan TDAH. Los criterios DSM-IV para TDAH no contienen aspectos afectivos.

En el estudio, ya citado, de WOZNIAK y cols., de 43 niños bipolares maníacos, de 12 años de edad y menores, tratados en consulta externa, se observó que el 94% tenía comorbilidad con TDAH. Este tema, así como las diferencias y similitudes entre ambos diagnósticos, ha sido investigado por el equipo de la Dra. GELLER, en Saint Louis, con resultados estadísticos que aclaran el diagnóstico diferencial. GELLER al comparar sesenta niños bipolares (edad media, 11.0 años) y otro grupo de 60 niños con TDAH (edad media, 9,6 años), de consulta externa, observó que el grupo bipolar presentaba mayor elevación

del ánimo, grandiosidad, hipersexualidad, disminución de la necesidad de dormir y fuga de ideas, que su contraparte con TDAH. Sin embargo, en ambos grupos hubo distracción e hiperenergía.

En una publicación reciente, la misma autora compara la prevalencia de síntomas de manía en el fenotipo bipolar prepuberal y adolescente temprano (en inglés, PEA-BP), en niños con TDAH y en controles normales, todos de uno y otro sexo. Total, 268 niños y adolescentes: 93 bipolares (7-16 años), 81 con TDAH (7-16 años) y 94 controles normales, de igual edad, género, etnia, salud física y características socioeconómicas. Los resultados permiten identificar los síntomas que mejor diferencian a los niños y adolescentes bipolares de otros que comparten con el TDAH:

o En el trastorno bipolar:

- _ Alegría o regocijo.
- _ Grandiosidad.
- _ Fuga de ideas o pensamiento acelerado.
- _ Disminución de la necesidad de dormir.
- _ Hipersexualidad.

o En la comorbilidad TB y TDAH:

- _ Irritabilidad.
- _ Hiperactividad.
- _ Lenguaje acelerado.
- _ Distractibilidad.

De manera que sólo los primeros cinco síntomas son específicos para el diagnóstico de TB maníaco en menores de edad. El mismo artículo agrega que el 87,1% de los niños maníacos presenta regocijo e irritabilidad, similares a los del adulto con manía, pero sus tasas de manía mixta o disfórica y psicosis son

más elevadas. Señala, además, que, a diferencia de los controles y de aquellos con TDAH, sólo los bipolares (edad media, 10,9 años) puntuaron alto en riesgo suicida, lo cual subraya la necesidad del diagnóstico.

La anamnesis de riesgos potenciales y el reporte de síntomas requieren a menudo más de un informante. Mientras que los niños y adolescentes pudieran no ser capaces de dar cuenta, completa y confiable, de sus problemas o bien minimizarlos, en algunos casos los padres o profesores tampoco alcanzan a leerles sus síntomas internos. Una prueba de autoevaluación, la Escala de Personalidad Hipomaniaca de ECKBLAD y CHAPMAN, aplicada por KLEIN y cols., a 1700 estudiantes de secundaria, no aportó resultados específicos, aunque reconoció rasgos hipomaniacos y su alto puntaje se mostró asociado a tasas elevadas de trastorno afectivo, conducta destructiva y uso de sustancias. También agrupó una amplia gama de disfunción psicosocial y de síntomas depresivos o ya internalizados.

También se han descrito comorbilidad del TB con trastornos ansiosos, en 33% de niños y 12% de adolescentes bipolares y con trastornos de conducta en 22% de niños y 18% de adolescentes bipolares. El TB, el de conducta y TDAH, van de la mano y convierten a estos niños en disfóricos, sumamente perturbados y con síntomas de oposición o problemas de aprendizaje.

FARAONE, investigador del grupo de Harvard, propone los siguientes criterios para ser tenidos en cuenta al realizar el diagnóstico diferencial:

- o Síntomas de TB que ocurren con TDAH no debieran atribuirse en forma rutinaria a un TDAH "severo".

- o Síntomas de TDAH que ocurren con TB no debieran achacarse de rutina al TB.

- o Entre los niños con TDAH, la conducta antisocial debiera alertar a los clínicos hacia un potencial TB.

Origina gran preocupación la presencia de trastornos por uso de sustancias (TUS) en adolescentes bipolares y su perfil parece reconocerse con más precisión. El trabajo de WILENS y cols., con 219 adolescentes estudiados mostró que quienes iniciaron su TB antes de los 12 años estuvieron en mínimo riesgo para TUS; por el contrario, aquellos cuyos síntomas empezaron después de sus 13 años tuvieron cinco veces más riesgo de consumo de sustancias. Este altísimo riesgo no se explicó por trastorno de conducta u otros disturbios psiquiátricos. Los autores concluyen que el TUS es frecuente en jóvenes bipolares, especialmente en aquellos de inicio durante la adolescencia y en bipolares con trastorno de conducta y recomiendan indagar por síntomas bipolares en

jóvenes que consuman psicotóxicos y aseguran que el tratamiento farmacológico del TB reduce el uso de sustancias psicoactivas.

LAGACE y cols., han publicado este año un estudio acerca del déficit matemático en adolescentes con TB tipo I, en el cual participaron 119 adolescentes: 44 con TB en remisión, 30 con T. depresivo mayor y 45 controles sin historia psiquiátrica, a quienes se les aplicó una batería de pruebas conformada por el Wide Range Achievement Test Revised 2 (WRAT-R2), Peabody Individual Achievement Test, Bay Area Functional Performance Evaluation Task-Oriented Assessment, Test of Nonverbal Intelligence-2 y un autorreporte de su desempeño matemático. Los resultados del WRAT-R2 y del Peabody para ortografía, matemáticas y lectura revelaron que los logros matemáticos de adolescentes con TB fueron significativamente más bajos que los obtenidos por los depresivos o los controles normales. Según los autores, este déficit en matemáticas pudiera estar asociado a anomalías neuroanatómicas que determinan un déficit cognoscitivo, que se manifiesta con un aumento del tiempo de respuesta.

ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS

Los estudios neurobiológicos sobre el TB en niños y adolescentes son escasos. Es difícil concebir que un solo neurotransmisor o locus cerebral pueda ser responsable de grupos de síntomas y signos tan dispares, como los encontrados en el TB, pero resulta más difícil de aceptar, cuando en la niñez esas manifestaciones del TB se presentan en forma simultánea.

Los trastornos del sueño pueden ser atribuidos a alteraciones en núcleos monoamino o colinérgicos del tallo cerebral o a interrupciones del marcapasos circadiano en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, en tanto que los cambios en apetito y energía pueden reflejar disfunción de los núcleos hipotalámicos. La euforia y el aumento de actividad en pacientes con manía traducen mala función del núcleo estriado ventral, corteza prefrontal media, amígdala y otras estructuras.

La liberación excesiva de hormonas de estrés, como cortisol, en muchos pacientes con trastornos afectivos puede ser el resultado de la hiperfunción del núcleo paraventricular del hipotálamo, de la amígdala, o bien de hipofunción del hipocampo.

Se sabe que situaciones de estrés adverso en edad temprana, incluyendo abuso o descuido en la niñez, se relacionan con un aumento en la tasa de prevalencia de depresión en el adulto. Las neuronas que contienen hormona liberadora de corticotropina (CRH) se vuelven persistentemente sensibles al estrés después de

exposición al estrés neonatal. NEMEROFF y cols. han descrito disminución de volumen del hipocampo izquierdo en mujeres bipolares con historia de abuso sexual.

En la edad adulta, se producen cambios en la estructura del hipocampo, tan implicado en trastornos afectivos; hay neurogénesis, formación sináptica, elongación de axones y elaboración dendrítica. Estas neuronas de generación adulta son sustrato de cambios estructurales dependientes de la experiencia y, tal vez, de cambios funcionales. Es posible que la desigualdad entre el cerebro del niño y el del adulto, en su continuo neurodesarrollo, explique en parte las diferencias en los síntomas bipolares en cada generación.

El trabajo de BOTTERON y cols., muestra los resultados de los estudios de resonancia magnética cerebral practicada a niños, entre 8-16 años, con manía. Cuatro de los niños maníacos y un control mostraron anormalidad en los ventrículos o en la sustancia blanca, siendo estadísticamente significativo el aumento ventricular bilateral con el aumento de edad. Se observaron áreas de hiperintensidad subcortical en 2 de los 8 niños maníacos, pero no en ninguno de los niños del grupo control.

En los niños con alto riesgo de enfermedad maníaco-depresiva se han observado déficit cognoscitivos en algunas de las pruebas del WISC-R, que sugieren una disfunción del hemisferio derecho y recuerdan las deficiencias en bipolares adultos.

FACTORES GENÉTICOS

La depresión y el trastorno bipolar se caracterizan por presentar transmisión familiar que es más marcada en el TB, de tal suerte que una historia bipolar familiar parece ser un factor de riesgo.

El estudio de metaanálisis de LAPALME y cols., reveló que los hijos de bipolares tienen 2,7 veces mayor riesgo para padecer cualquier trastorno psiquiátrico y 4 veces más riesgo para desarrollar trastornos afectivos. Es decir, que la mitad de esos hijos va a sufrir un trastorno psiquiátrico, en la siguiente proporción: TDAH, 25-30%; depresión mayor, 20% y T. bipolar, del 15-20%.

En gemelos, las tasas de concordancia en monocigotos fluctúan entre 56-80% y en dicigotos, entre 14-25%. En las familias, los parientes en primer grado tienen un riesgo del 6,5% para TB (controles, 1%) y 10% de riesgo para unipolar (controles, 5%), de acuerdo con los datos del estudio de KELSOE y cols.

El estudio de CHANG y cols., realizado en Stanford con hijos de pacientes bipolares (32 padres, al menos uno con T. bipolar I ó II, y 60 hijos) a quienes se aplicó la escala WASH-U-KSADS, para medir severidad de síntomas, mostró

que el 53% de los hijos tenía un trastorno psiquiátrico, siendo más frecuente el TDAH (27%). El TB en niños se asocia a un inicio temprano de los síntomas psiquiátricos en sus padres, pero no sólo eso, el TDAH en los padres está asociado al TB en la niñez.

En los niños de alto riesgo, con padres bipolares, se han descrito mayores grados de agresividad, obsesiones y expresividad afectiva que en controles coetáneos. La tendencia actual apunta hacia un seguimiento de estos niños en riesgo, mediante pruebas biológicas o de imágenes.

Se ha reportado un exagerado aumento de la sensibilidad a la supresión de melatonina por la luz, en menores en alto riesgo para trastorno afectivo. En estos niños, la resonancia magnética muestra hipocampos de mayor tamaño que en niños control.

El aumento del N-acetil Aspartato (NAA), causado por el litio en el cerebro de adultos bipolares, abre la posibilidad de que este mismo marcador (NAA) estuviese disminuido en sus hijos y que pueda ser considerado como un marcador exclusivo de la densidad neuronal.

A pesar de la clara contribución genética en los trastornos afectivos, los análisis moleculares no han permitido aun identificar mutaciones genéticas específicas o polimorfismos que puedan causar estos trastornos; se piensa que hay múltiples loci genéticos y factores no genéticos comprometidos.

ASPECTOS TERAPÉUTICOS

La farmacoterapia del TB en niños y adolescentes se basa en la experiencia con el paciente adulto. El tratamiento puede ser difícil, tanto por lo complicado de su cuadro inicial y curso clínico, como por su gran comorbilidad con ansiedad, depresión, TDAH o trastornos de conducta. Asimismo, los síntomas disfóricos o mixtos de irritabilidad y labilidad emocional pueden complicar el diagnóstico y causar resistencia al tratamiento. Estos menores maníacos son dados a recibir muchos fármacos en combinación con estabilizadores del ánimo. Hay que controlar los síntomas pero se sabe, por ejemplo, que estimulantes y antidepresivos (AD) pueden aumentar el riesgo de exacerbación maníaca. Hasta el momento son escasos los estudios controlados en farmacoterapia de manía en la niñez.

WILENS afirma que en "el TB es esencial tratar al niño con estabilizadores del ánimo, tales como litio, o con los anticonvulsivantes Tegretol o Depakote". A este arsenal terapéutico se han venido incorporando antipsicóticos atípicos (APA) y los "nuevos" anticonvulsivantes (AC), tipo gabapentina, lamotrigina,

topiramato, oxcarbazepina y tiagabina. Se han combinado estas familias de medicamentos y se van publicando estudios con bloqueadores de los canales de calcio, antidepresivos (AD) y terapia electroconvulsiva (TEC).

Como en otros tratamientos en psiquiatría infantil, es primordial que los padres comprendan que en el TB la farmacoterapia es necesaria y superior a cualquier otro enfoque "hablado".

Es importante empezar a tratar, en lugar de perder tiempo y aumentar riesgos. Un tratamiento oportuno mejora la autoestima y favorece la adaptación; permite a los padres reajustar la crianza. Al propio paciente, a su familia y profesores debe explicárseles acerca de las expectativas, seguridad, beneficios y posibles riesgos del fármaco seleccionado. Hablarles de interacciones con otros productos, por ejemplo, antihistamínicos que causen sedación o descongestionantes, que provoquen agitación leve. Se les debe aclarar que, a veces, es necesario combinar varios fármacos, para aumentar su éxito o reducir efectos indeseables. La medicación se continúa por tiempo indefinido, hasta lograr la remisión de las fluctuaciones afectivas durante un lapso amplio.

En general, se requieren dosis proporcionalmente mayores que en el adulto, porque el metabolismo hepático es unas dos veces más rápido (AC, AD y estimulantes) y hay mayor filtración glomerular, en este caso para el litio o la gabapentina. Al emplear estos dos últimos, es útil tener valores basales de cuadro hemático, función renal o tiroides. Con otros AC o APA, también hay que tener algunas precauciones. Si se utiliza carbamazepina (CZP), pensar en posible leucopenia; con ácido valproico, no olvidar las pruebas de función hepática. La clozapina exige vigilar el recuento sanguíneo cada dos o tres semanas.

Hay que cerciorarse de que el niño tome su medicación. Si después de dos ensayos farmacológicos no hay respuesta, en uno a tres meses, debe reevaluarse el diagnóstico.

Carbonato de litio. En niños y adolescentes, la vida media sérica del carbonato de litio es de unas 18 horas. Aun cuando no hay consenso acerca de sus niveles séricos en pediatría, se han sugerido valores de 0,6-1,5 meq/l en niños con síntomas marcados y entre 0,4-0,8 meq/l, para mantenimiento. Las dosis iniciales son de 150-300 mg, dos veces al día; aunque algunos niños pueden requerir hasta 1,800 mg al día.

En un estudio doble ciego con litio y placebo, de 6 semanas, en 25 adolescentes bipolares con dependencia secundaria de sustancias (edad media: 16,3 años), se observó una reducción importante de los síntomas en quienes recibieron litio, según la escala Children's Global Assessment Scale (CGAS).

En una investigación prospectiva de KOWATCH y cols. se comparó litio, ácido valproico y CZP, dados al azar a 42 niños y adolescentes bipolares en 6-8 semanas de monoterapia, en consulta externa. La respuesta al intento terapéutico fue de 46% con ácido valproico, 42% con litio y 34% con CZP.

Carbamazepina. Los AC, prescritos en epilepsia o lesiones cerebrales, actúan como estabilizadores del ánimo al modular la neurotransmisión en áreas límbicas al reducir el kindling de las neuronas. El primero que se utilizó con este fin fue la carbamazepina (CZP), que permanece activa en sangre durante unas 16 horas. Puede reemplazar al litio o ser una droga de segunda línea. Se administra de preferencia con alguna comida, a una dosis inicial de 100-200mg/día, pudiendo cuadruplicarse si así se requiere.

Además de mareo, náusea, visión borrosa o diplopia, los efectos secundarios pueden incluir más raramente hepatotoxicidad y lesiones dérmicas. La de mayor gravedad es el síndrome de Stevens-Johnson, con máculas eritematosas que se necrosan y forman vesículas y bulas en áreas descubiertas de cara, tronco y extremidades. En realidad, varios AC, como fenitoína, fenobarbital, CZP, lamotrigina y ácido valproico pueden precipitar este síndrome, causado principalmente por *Mycoplasma pneumoniae*.

Ácido valproico. Ha demostrado efectividad en el tratamiento del TB juvenil. En un estudio doble ciego, de 6 semanas, con placebo en 20 niños de mal genio explosivo y labilidad emocional, se reportó mejoría del 80% con ácido valproico y del 0% con placebo en la fase inicial, y del 86% y 25%, respectivamente, cuando 15 menores completaron el tratamiento.

La vida media varía entre 8-16 horas. La dosis inicial para niños es de 125-250 mg/día, aunque en algunos pacientes se han prescrito dosis superiores a 1.500 mg/día.

Los nuevos anticonvulsivantes. Los nuevos AC, como gabapentina, lamotrigina, topiramato, tiagabina y oxcarbazepina, van demostrando que pueden ser útiles en la población pediátrica con TB o con problemas de conducta. Si bien estos fármacos aún no han sido probados ampliamente, se han empleado por varias razones. Como AC, pueden administrarse con seguridad a niños desde los 2 ó 4 años, para tratar diversas epilepsias de comienzo temprano, por ejemplo, lamotrigina en el síndrome de Lennox-Gastaut (convulsiones intratables de varios tipos, EEG con espigas lentas en vigilia y retardo mental). Por otra parte, se sabe que al menos la mitad de los bipolares pediátricos no responde a los estabilizadores del ánimo "tradicionales" como litio, CZP o ácido valproico, en monoterapia y cuya tolerabilidad y seguridad a veces preocupa.

La dosis pediátrica de gabapentina, quizás el de mayor uso en esta población, no se ha establecido, pero oscila entre 300-1.800 mg/día. Sus efectos secundarios incluyen cansancio, que no es raro en el niño bipolar, mareo y más raramente dificultades en la marcha. También son variables las dosis para lamotrigina, topiramato y tiagabina.

Antipsicóticos. Los antipsicóticos atípicos (APA) también muestran beneficios en los pequeños bipolares y están menos asociados a efectos extrapiramidales que los AP típicos. En una revisión de historias clínicas de 28 niños y adolescentes, con edad media de 10 años, tratados en consulta externa con risperidona durante 6 meses, se observó marcada mejoría en 82% de ellos. Se redujeron manía y agresividad, no hubo síntomas extrapiramidales y sólo un paciente aumentó su agitación, aunque el efecto anti-TDAH fue muy modesto.

Se acepta que los AP, especialmente los atípicos son eficaces en el tratamiento de las conductas agresivas en población pediátrica.

Se publicó un estudio de 8 semanas de monoterapia con olanzapina en 23 niños, edad media de 10 años, 43% de ellos psicóticos. La dosis media fue de 9,6 mg/día. Los resultados señalan una tasa de respuesta del 74%, con un aumento medio de peso fue de $5 \pm 2,3$ kg.

La asociación de AP + AC puede resultar más eficaz que la monoterapia. En el estudio de DELBELLO y cols. treinta adolescentes de 12-18 años, hospitalizados, con manía o TB-I, respondieron mejor con quetiapina más ácido valproico, que con quetiapina y placebo. La combinación de ambos fármacos fue bien tolerada.

En forma esquemática, se incluyen algunas indicaciones generales que sirven de guías generales para el tratamiento farmacológico:

Manía en la niñez

Antipsicóticos típicos Antipsicóticos atípicos

- o Tratamiento establecido o Clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina
- o No siempre eficaz o Sólo tratamiento antimanía
- o Sedación o DA / 5-HT es más eficaz
- o S. extrapiramidales (EPS) o Menor riesgo EPS y DT
- o Discinesia tardía (DT)

Manía pediátrica con psicosis

1ª línea: estabilizador del ánimo No responde

o Cuadro mixto: valproato + AP atípico o Añadir 2º estabilizador

o Eufórico: litio + AP atípico o Litio + valproato o carbamazepina + litio

Episodio maníaco en niños

o Suspender estimulantes o antidepresivos.

o Revalúe ánimo y conducta:

o ¿Hay todavía síntomas afectivos?

Eufórico: litio Mixto: valproato

o ¿No hay respuesta parcial?

Litio + valproato

o ¿Ya está estable?: revalúe TDAH

Manía juvenil

o Altamente comórbida

o Priorizar tratamiento:

1. Manía o psicosis.

2. Depresión.

3. Ansiedad, TDAH.

o Combinar fármacos

El tratamiento no es muy fácil. Ha incluido igualmente antidepresivos, y bloqueadores del canal de calcio, tipo nimodipina. El tratamiento electroconvulsivo ha reportado una respuesta hasta del 80% en manía, siendo usualmente bien tolerado (REY y WALTER, 1997).

CURSO Y PRONÓSTICO

Como otros trastornos psiquiátricos que comienzan en la niñez y adolescencia, el TB puede persistir en grado considerable en la edad adulta. El funcionamiento psicosocial de esta población a menudo está comprometido. Hay dificultades de autoestima, rendimiento académico, inestabilidad emocional y laboral, algunas veces ideación suicida. La idea de tomar medicación es casi inaceptable para los adolescentes, quienes pueden suspender su tratamiento y acusar recaídas. Pero aun con medicación, los resultados no son tan buenos. El pronóstico se empeora con la comorbilidad, por ejemplo, con TDAH, abuso de sustancias, conducta de oposición, ansiedad y depresión, entre otros.

El estudio prospectivo de STROBER y cols. de seguimiento a 5 años en 54 adolescentes bipolares hospitalizados, evaluados cada 6 meses, se halló que su tasa de recuperación varió según la polaridad del episodio al inicio. Se observó rápida recuperación en sujetos con manía pura o estados mixtos y episodios más prolongados en aquéllos con depresión pura. Las recaídas múltiples se

vieron más frecuentemente en jóvenes quienes a su ingreso ciclaban o presentaban episodios mixtos. La tasa de recurrencia fue de 46% y su riesgo puede variar en función de la edad de comienzo o al estadio del proceso de la enfermedad.

Datos muy recientes, más alentadores pero que requieren mayor exploración, indican que la manía de comienzo juvenil puede tener altas tasas de recuperación y baja cronicidad. En el estudio de RAJEEV y cols. el 96%, 24 de 25 niños y adolescentes menores de 16 años, con episodio maniaco de comienzo agudo de menos de 2 semanas, tratados con litio, se recuperaron en un promedio de 70 días. Los autores piensan que estos resultados pudieran deberse al tratamiento temprano y agresivo, con una dosis media de litio de 1074 mg/día que mantuvo un nivel sérico entre 0.8 y 1.2 mEq/l.

LECTURAS SELECCIONADAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

Diagnostic Criteria from DSM-IV-TR. Washington, D.C, 2000.

BOTTERON K.N., VANNIER M.W., GELLER B., TODD R.D., LEE B.C.P.

Preliminary Study of Magnetic Resonance Imaging Characteristics in 8-to-16-Year-Olds with Mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1995; 34(6): 742-749.

CHANG K.D., STEINER H, KETTER T.A.

Psychiatric Phenomenology of Child and Adolescent Bipolar Offspring. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2000; 39(4): 453-460.

CHESS S. & HASSIBI M.

Principles and Practice of Child Psychiatry. Plenum Press, New York, 1978.

DARMSTADT G.L. THE SKIN. IN BEHRMAN R.E., KLIEGMAN R.M., JENSON H.B.

Nelson Textbook of Pediatrics, 16th edition. Saunders. Philadelphia, 2000.

DELBELLO M.A., SOUTULLO C.A., RYAN P., GRAMAN S.M., ZIMMERMAN M.E., GETZ G.E., LAKE K., STRAKOWSKI S.M. MRI

Analysis of Children at Risk for Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, 2000; 47(suppl): 43.

DELBELLO M.A., SCHWIERS M.L., ROSENBERG H.L., STRAKOWSKI S.M.

A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Quetiapine as Adjunctive Treatment for Adolescent Mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2002; 41(10): 1216-1223.

DONOVAN S.J., STEWART J.W., NUNES E.V., QUITKIN F.M., PARIDES M., DANIEL W., SUSSER E., KLEIN D.F.
Divalproex Treatment for Youth with Explosive Temper and Mood Lability: A Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Design. *Am J Psychiatry*, 2000; 157(5): 818-820.

FARAONE S.V., BIEDERMAN J., WOZNIAK J. et al.
Is Comorbidity with ADHD a Marker for Juvenile-Onset Mania? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1997; 36: 1046-1055.

FINDLING R.L.
Novel and Maintenance Treatment Approaches in Pediatric Bipolarity. American Psychiatric Association. 155th Annual Meeting. Symposium. Philadelphia, 2002.

FRAZIER J.A., MEYER M.C., BIEDERMAN J., WOZNIAK J., WILENS T.E., SPENCER T.J., KIM G.S., SHAPIRO S.
Risperidone Treatment for Juvenile Bipolar Disorder A Retrospective Chart Review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1999; 38(8): 960-965.

FRAZIER J.A., BIEDERMAN J., TOHEN M., FELDMAN P.D., JACOBS T.G., TOMA V., RATER M.A., TARAZI R.A., KIM G.S., GARFIELD S.B., SOHMA M., GONZALEZ- HEYDRICH J, RISSER R.C., AND NOWLIN M.
A Prospective Open-Label Treatment Trial of Olanzapine Monotherapy in Children and Adolescents with Bipolar Disorder. *J Child Adolesc Psychopharm*, 2001; 11(3): 239-250.

GELLER B., SUN K., ZIMERMAN B., LUBY J., FRAZIER J., WILLIAMS M.
Complex and rapid-cycling in bipolar children and adolescents: a preliminary study. *J Affect Disord*, 1995; 34(4): 259-268.

GELLER B., COOPER T.B., SUN K., ZIMERMAN B., FRAZIER J., WILLIAMS M., HEATH J.
Double-Blind and Placebo-Controlled Study of Lithium for Adolescent Bipolar Disorders with Secondary Substance Dependency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1998; 37(2): 171-178.

GELLER B., WILLIAMS M., ZIMERMAN B., FRAZIER J., BERINGER L., WARNER K.L.

Prepubertal and early adolescent bipolarity differentiate from ADHD by manic symptoms, grandiose delusions, ultra-rapid or ultradian cycling. *J Affect Disord*, 1998; 51(2): 81-91.

GELLER B., ZIMERMAN B., WILLIAMS M., DELBELLO M.P., BOLHOFNER K., CRANEY J.L., FRAZIER J., BERINGER L., NICKELSBURG M.J.
DSM-IV Mania Symptoms in a Prepubertal and Early Adolescent Bipolar Disorder Phenotype Compared to Attention-Deficit Hyperactive and Normal Controls, *J Child & Adolesc Psychopharm*, 2002; 12(1): 11-25.

GOODWIN F.K., JAMISON K.R.
Manic-Depressive Illness. Oxford University Press. New York, 1990.

GOULD E.
Stress, Neurogenesis and the Adult Brain. American Psychiatric Association. 155th Annual Meeting. Symposium Workbook: The New Neurobiology of mood and anxiety disorders. Philadelphia, 2002.

KELSOE J.R.
Recent progress in the search for genes for bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 1999; 1: 135-140.

KESTENBAUM C.J.
Children at risk for manic-depressive illness: possible predictors. *Am J Psychiatry*, 1979, 136: 1206-1208.

KLEIN D.N., LEWINSOHN P.M., SEELEY J.R.
Bipolar disorder in a community sample of adolescents: Prevalence, phenomenology, comorbidity and course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1995; 43: 454-463.

KOWATCH R.A., SUPPES T., CARMODY T.J., BUCCI J.P., HUME J.H., KROMELIS M., EMSLIE G.J., WEINBERG W.A., RUSH A.J.
Effect Size of Lithium, Divalproex Sodium, and Carbamazepine in Children and Adolescents with Bipolar Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2000; 39(6): 713-720.

LAGACE D.C., KUTCHER S.P., AND ROBERTSON H.A.
Mathematics Deficits in Adolescents With Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry*, 2003; 160: 100-104.

LAPALME M., HODGINS S., LAROCHE C.

Children of Parents with Bipolar Disorder: A Metaanalysis of Risk for Mental Disorders. *Canadian J Psychiatry*, 1997; 42(6): 623-631.

MOORE G.J., BEBCHUK J.M., HASANAT K., CHEN G., SERAJI-BOZORGZAD N., WILDS I.B., FAULK M.W., KOCH S., GLITZ D.A., JOLKOVSKY L., MANJI H.K.

Lithium Increases N-acetyl-aspartate in the human brain: In vivo Evidence in Support of bcl-2 Neurotrophic Effects? *Biological Psychiatry*, 2000; 48(1): 1-8.

NEMEROFF C.B.

Childhood Trauma and the Neurobiology of Mood Disorders. *American Psychiatric Association. 155th Annual Meeting. Symposium. Philadelphia, 2002.*

NESTLER E.J, HYMAN S.E., MALENKA R.C.

Molecular Neuropharmacology. A Foundation for Clinical Neuroscience. McGraw-Hill, 2001.

NIEMAN G.W, DELONG R.

Use of the personality inventory for children as an aid in differentiating children with mania from children with attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1987; 26: 381-388.

NURNBERGER J.I. JR., BERRETTINI W., TAMARKIN L., HAMOVIT J., NORTON J., GERSHON E.

Supersensitivity to melatonin suppression by light in young people at risk for affective disorder. A preliminary report. *Neuropsychopharmacology*, 1988; 1(3): 217-223.

RAJEEV J., SRINATH S., REDDY Y.C.J., SHASHIKIRAN M.G., GIRIMAJI C., SESHADRI S.P., SUBBAKRISHNA D.K.

The Index Manic Episode in Juvenile-Onset Bipolar Disorder: The Pattern of Recovery. *Canadian J Psychiatry*, 2003; 48: 52-55.

REY J.M., WALTER G.

Half a century of ECT use in young people. *Am J Psychiatry*, 1997; 154: 595-602.

SCHUR S.B., SIKICH L., FINDLING R.L., MALONE R.P., CRISMON M.L., DERIVAN A., MACINTYRE J.C., PAPPADOPULOS E., GREENHILL L., SCHOOLER N., VAN ORDEN K., JENSEN P.S.

Treatment Recommendations for the Use of Antipsychotics For Aggressive Youth (TRAAAY). Part I: A Review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2003; 42(2): 132-144.

SPENCER T.J.

ADHD and Juvenile Mania: An Overlooked Comorbidity. American Psychiatric Association. 151st Annual Meeting. Symposium: Juvenile Mood Disorders: from research to clinical practice. Toronto, 1998.

STROBER M., SCHMIDT-LACKNER S., FEEMAN R., BOWER S., LAMPERT C., DE ANTONIO M.

Recovery and Relapse in Adolescents with Bipolar Affective Illness. A Five-Year Naturalistic, Prospective Follow-Up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1995; 34(6): 724-731.

THUPPAL M., CARLSON G.A., SPRAFKIN J. AND GADOW K.D.

Correspondence Between Adolescent Report, Parent Report, and Teacher Report of Manic Symptom. *J Child & Adolesc Psychopharm*, 2002; 12(1): 27-35.

TOOLAN J.M.

Depression and Suicide. *American Handbook of Psychiatry*. Arieti S, editor-in-chief. Vol. II. Caplan G, editor: 294-304, Basic Books, New York, 1974.

WILENS T.E.

Juvenile Bipolar Disorder and the Risk for Substance Abuse. American Psychiatric Association. 151st Annual Meeting. Symposium: Juvenile Mood Disorders: from research to clinical practice. Toronto, 1998.

WILENS TE.

Straight Talk about Psychiatric Medications for Kids. The Guilford Press, New York, 2001.

WOZNIAK J, BIEDERMAN J, KIELY K, ABLON J.S., FARAONE S.V., MUNDY E., MENNIN D.

Mania-like symptoms suggestive of childhood-onset bipolar disorder in Clinically referred children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1995; 34: 867-876.

Rafael P. Alarcón V.

TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR EN EL ANCIANO

- Epidemiología
- Características clínicas
- Hallazgos en las neuroimágenes
- Diagnóstico diferencial
- Criterios de hospitalización
- Conductas terapéuticas

DESDE CUANDO ARETEO DE CAPADOCIA (siglo I d.C.) describió los trastornos del afecto con dos fases, una depresiva y otra de exaltación, y posteriormente, ROBERT BURTON en su famoso tratado Anatomía de la melancolía publicado en Oxford en 1621 se refirió a este trastorno mental, los estudios se han acumulado tratando de explicar sus orígenes, sus manifestaciones clínicas y los tratamientos a elegir, pero solamente en las últimas décadas se han orientado a la observación del fenómeno en pacientes ancianos, tanto de aquellos que sufren el trastorno desde tempranas edades y que envejecen, como en quienes presentan por primera vez la clínica bipolar en la vejez. Al parecer existen diferencias en su comportamiento clínico y, por ende las conductas terapéuticas difieren en algunos aspectos, debido a los cambios producidos por los procesos fisiológicos, bioquímicos y neuropsicológicos inherentes a la edad avanzada.

Las investigaciones más recientes nos brindan un cuerpo teórico más acorde a lo que sucede en el anciano que padece trastorno afectivo bipolar (TAB) y nos propone una práctica terapéutica lógica y con menos riesgos de efectos secundarios. Además, nos induce a evaluar y apoyar los componentes sociosanitarios y familiares como medios de disminuir el impacto de la enfermedad y mejorar la calidad de vida del paciente, los cuales se convierten en los objetivos fundamentales de los estudios y de las intervenciones propuestas.

El presente capítulo pretende orientar al estudio del tema y brindar algunos modelos terapéuticos prácticos para el diagnóstico y tratamiento del TAB en ancianos. Indudablemente quedan muchos interrogantes por resolver en un campo relativamente joven del conocimiento médico y psiquiátrico de la población anciana.

EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios epidemiológicos de incidencia y prevalencia del trastorno afectivo bipolar (TAB) en mayores de 65 años, son escasos. Se conocen algunos datos de prevalencia como los del estudio ECA que reporta que en la población general mayor de 65 años puede estar alrededor del 0,1%, y que en residencias de ancianos la prevalencia es del 9,7%. En los diagnósticos psiquiátricos por ingreso hospitalario las cifras son del 5-19%.

En la investigación realizada por SHULMAN y cols., encontraron que en mayores de 65 años, el 22% presentaban el primer episodio después de esta edad, el 17% habían experimentado un episodio anterior y que más del 49% tenían como antecedentes previos tres o más episodios depresivos.

YASSA y cols., en 1988 encontraron que el 10% de los pacientes con TAB desarrollaron la enfermedad después de los 50 años. CASSANO y cols., en el año 2000 reportaron que el TAB se podía observar en un 5-19% de los ancianos.

La importancia de estudiar epidemiológicamente el TAB en adultos mayores y en la población anciana mayor de 65 años, radica en su asociación con el deterioro cognoscitivo, constituyéndose en poco tiempo en un problema de salud pública y de altos costos asistenciales.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Es preciso aclarar que el cuadro clínico puede presentarse de manera diferente, según se trate de un anciano con TAB desde edad temprana o intermedia de su vida, o que la enfermedad se haya instaurado después de los 65 años.

En el primer caso, existe consenso en que las manifestaciones clínicas afectivas no disminuyen con la edad y por el contrario, los pacientes pueden convertirse en "cicladores rápidos" con crisis más frecuentes y pronunciadas, con actitudes agresivas y hostiles, ideas paranoides de celotipia, de persecución, de recelo y desconfianza hacia familiares y allegados, siendo los síntomas de exaltación y alegría menos pronunciados. Algunos pacientes presentan conductas de deshibición sexual y bizarras de tipo social, con los consiguientes problemas sociofamiliares. Estos pacientes generalmente presentan diversos grados de deterioro cognoscitivo, que es más marcado que el observado en pacientes cuyo primer episodio se manifestó en etapas más tardías de la vida. Además, es frecuente encontrar, en una proporción mayor, historia familiar de TAB.

Cuando el TAB se manifiesta por primera vez en la vejez, puede estar asociado a otras enfermedades neurológicas u orgánicas generales, y se asocia con deterioro neurológico y cognoscitivo. Entre las enfermedades se mencionan: patología cerebrovascular, tumores cerebrales, traumatismos cerebrales, cirugías que afecten tálamo o hemisferio derecho, infecciones del sistema nervioso central, enfermedad de Parkinson y parkinsonismo, neurolúes y VIH, deficiencia de folatos y vitamina B12, enfermedades endocrinológicas, anemia, síndrome carcinoide, insuficiencia renal y hemodiálisis. Los síntomas también pueden ser producidos por fármacos, como antidepresivos, corticoides, agonistas dopaminérgicos, IMAO, benzodiacepinas y amfetaminas.

Las investigaciones de los últimos años han encontrado la existencia de deterioro cognoscitivo en los ancianos con TAB, a pesar de haberse utilizado diversas metodologías. Es necesario aclarar en posteriores estudios, si el deterioro cognoscitivo está originado por el trastorno afectivo o hace parte de otros fenómenos, como enfermedades concomitantes, utilización de

medicamentos, tipo de los mismos y el tiempo de consumo; factores como el impacto de las condiciones sociofamiliares, el apoyo asistencial, situaciones de estrés crónico, sintomatología residual de estados depresivos previos y estilos de vida. Lo que sí parece estar claro, es que el inicio de la enfermedad en etapas tempranas de la vida y el número de episodios previos, tanto maníacos como depresivos, constituyen un factor de riesgo de deterioro cognoscitivo.

El deterioro cognoscitivo en pacientes de iniciación tardía del TAB se aprecia más en la atención y en la pérdida del control de sus acciones (agresión y desinhibición), que se pueden acompañar de un afecto normal, en tanto que en los pacientes con trastorno afectivo bipolar de inicio temprano el deterioro es más marcado en áreas de la memoria y del aprendizaje verbal.

El estudio de RUBINZTEIN y cols., encontró deterioro de la memoria de reconocimiento visoespacial en pacientes con trastorno afectivo bipolar, en tanto que el trabajo de FERRIER y cols., sugiere que el déficit cognoscitivo es debido a lesiones en el lóbulo frontal, desconexión mesolímbica o frontosubcortical.

HALLAZGOS EN LAS NEUROIMÁGENES

Diversos estudios en los últimos años han sugerido la presencia de anomalías en las estructuras cerebrales de los pacientes con TAB, tales como, disminución del volumen del cerebelo y del área medial del lóbulo temporal, aumento del volumen de la amígdala o agrandamiento del ventrículo lateral y del tercer ventrículo posiblemente como consecuencia de la reducción del volumen del tálamo o del hipotálamo.

STRAKWOSKI y cols., en un estudio con resonancia magnética funcional (MRI_f) encontraron que el tamaño del ventrículo lateral era significativamente mayor en pacientes con TAB con múltiples episodios, asociado posiblemente a la severidad de los episodios y al número de ellos, que en aquellos que presentaban el primer episodio. Este hallazgo es importante porque sugiere disminución del volumen de las regiones periventriculares cerebrales (tálamo, caudado, putamen e hipocampo) estructuras moduladoras del humor y de la cognición, que serían responsables del deterioro cognoscitivo y de la sintomatología afectiva.

DREVES y cols., han reportado reducción por encima del 39% de la materia gris en la región subgenual izquierda de la corteza prefrontal. En síntesis, los resultados de los estudios con neuroimágenes suponen la presencia de alteraciones en el circuito lóbulo frontal-ganglios basales, que explica, en parte, las características clínicas de pacientes ancianos con TAB.

LABORATORIO CLÍNICO

No existe un grupo de pruebas de laboratorio clínico específicas para el estudio del TAB. Es necesario realizar exámenes complementarios, como ayuda para diferenciar patologías concomitantes o que en algún momento pueden originar un trastorno afectivo.

Se recomienda practicar pruebas de laboratorio básicas como: cuadro hemático, extendido periférico, glicemia, nitrógeno ureico, creatinina, densidad urinaria, trasaminasas séricas, VDRL, VIH, ácido fólico.

La realización de otras pruebas de laboratorio clínico dependerá de las patologías que se sospechen relacionadas con el TAB, como pueden ser, estudios en líquido cefalorraquídeo, cultivos de sangre y orina, determinación sérica o en orina de niveles de fármacos o de sus metabólicos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El TAB en ancianos debe diferenciarse de otros trastornos que pueden establecerse en esta edad o que hacen parte de entidades clínicas recurrentes que se iniciaron en edad temprana, como la esquizofrenia paranoide, el trastorno delirante, el trastorno esquizoafectivo y la depresión con síntomas psicóticos.

Es necesario, además considerar la comorbilidad y otros fenómenos orgánicos que pueden originar cuadros clínicos depresivos o maníacos, y tener en mente algunos medicamentos que se utilizan con frecuencia en personas mayores.

Por la alteración de las funciones cognoscitivas y su evolución hacia un deterioro, debemos considerar el estado confusional (delirium), la demencia frontotemporal, demencia vascular, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Pick y la enfermedad de Parkinson.

Por las manifestaciones depresivas, hipomaníacas o maníacas debemos considerar procesos orgánicos como lesiones del hemisferio derecho y de los ganglios basales, los tumores y traumatismos cerebrales, infecciones cerebrales (sífilis, VIH, encefalitis.), deficiencias vitamínicas (B12, ácido fólico), trastornos endocrinos, insuficiencia renal, insuficiencia pulmonar y estados de hipoxia, desequilibrio hidroelectrolítico.

Por los efectos secundarios indeseables de los fármacos, que pueden originar síntomas depresivos o maníacos, se debe investigar el consumo y las dosis de

antidepresivos, amfetaminas, IMAO, neurolépticos, corticoides, teofilina, digitálicos, antiarrítmicos, AINES, agonistas dopaminérgicos, hormona tiroidea y antineoplásicos. Es preciso estar atento a las manifestaciones mentales de cualquier medicamento que se le suministre al anciano, así como de las interacciones entre ellos, que pueden potencializar los efectos indeseables. Entre los fármacos administrados a los ancianos, algunas medicaciones homeopáticas o no tradicionales, pueden ocasionar síntomas maníacos o depresivos o interactuar con las medicaciones tradicionales originando cuadros confusionales o agitación psicomotriz.

Es preciso recordar que en pacientes ancianos se puede presentar cuadros de exaltación y de confusión después de procedimientos quirúrgicos, de terapia electroconvulsiva, aplicación de medios de contraste para estudios de radioimágenes o hemodiálisis.

CRITERIOS DE HOSPITALIZACIÓN

No existe un consenso claro sobre cuándo hospitalizar un anciano con TAB. Se sugiere considerar los siguientes aspectos: severidad del episodio, peligro de auto o heterolesión, deterioro cognoscitivo moderado a severo, pérdida del control de sus impulsos, sintomatología psicótica, gravedad de la patología orgánica concomitante, deficiencias en el apoyo familiar y/o del cuidador, trastornos del sueño, supervisión de terapias combinadas o necesidad de realizar estudios especializados.

CONDUCTAS TERAPÉUTICAS

El tratamiento del TAB en el anciano varía si el paciente se encuentra en una fase aguda de la manía, en un período asintomático o en la fase depresiva. Las intervenciones no farmacológicas y farmacológicas, se deben combinar para mejorar el estado del paciente y prevenir nuevas crisis, así como de preservar la calidad de vida.

Fase aguda de manía

En este caso se debe procurar una sedación rápida del paciente, evaluar la presencia de síntomas psicóticos y la posibilidad de hospitalización en una unidad de atención de agudos.

Si existen síntomas psicóticos es preferible utilizar antipsicóticos por vía parenteral. Con frecuencia se utiliza haloperidol (2,5-10 mg IM o IV), según el grado de agitación psicomotriz, dosis que se puede combinar con alguna benzodiacepina oral (si la recibe) o parenteral (por ejemplo, midazolam 7,5 mg IM). Los nuevos antipsicóticos atípicos disponibles para aplicación parenteral

(olanzapina, ziprazidona, risperidona) han mostrado ser eficaces y con frecuencia no requieren la adición de benzodiazepinas.

Si el paciente viene recibiendo un estabilizador del humor, se debe reanudar la administración tan pronto sea posible, teniendo en cuenta las indicaciones y precauciones correspondientes.

Si el paciente no presenta síntomas psicóticos es posible que con una sedación con benzodiazepina parenteral sea suficiente. En lo posible se debe evitar el uso de neurolepticos por los efectos extrapiramidales secundarios. Tan pronto sea posible se debe reanudar la administración del estabilizador del humor.

Se debe monitorizar al paciente y estar atento a sus respuestas y grado de agitación, con el fin de establecer un plan terapéutico para las primeras 24 horas de hospitalización.

Es indispensable el estudio y tratamiento inmediato de las causas orgánicas que pudieran estar interviniendo en la crisis del paciente, especialmente si se trata de un episodio maníaco de inicio tardío.

En la fase subaguda, de acuerdo al cuadro clínico que presente el paciente, se continuará con la vía parenteral o se iniciará la vía oral. Un esquema sencillo podría ser:

o Si continúa con manifestaciones psicóticas, continuar con el haloperidol o iniciar un antipsicótico atípico (olanzapina, quetiapina, risperidona o ziprazidona), combinado con el estabilizador del humor.

o Si no presenta sintomatología psicótica, se evaluará la necesidad de continuar la sedación con una benzodiazepina, y se le suministrará el estabilizador del humor.

Fase depresiva

En la fase depresiva del TAB se debe considerar si el paciente presenta sintomatología psicótica o no.

o En caso de presentarse síntomas psicóticos, utilizar preferiblemente antipsicóticos atípicos adicionados a los antidepresivos y al estabilizador del humor que venía recibiendo.

o Si no presenta síntomas psicóticos se le suministrará el antidepresivo y su estabilizador del humor. En caso de agitación o de insomnio, se evaluará la posibilidad de adicionar por períodos cortos una benzodiazepina o un sedante/hipnótico.

En ambos casos debemos procurar un acercamiento psicoterapéutico, terapia familiar y apoyo grupal. De acuerdo con la intensidad de los síntomas depresivos y de las ideas y riesgo de suicidio se debe evaluar cuidadosamente la necesidad de una hospitalización de corta estancia o de hospital de día.

Fase asintomática del TAB

En la fase asintomática del TAB las estrategias terapéuticas están encaminadas a evitar las recaídas clínicas o la aparición de síntomas psicóticos y lograr la integración social y laboral del paciente, su autonomía y su independencia para ejecutar actividades de su vida diaria y evitar el deterioro cognoscitivo. Durante esta fase es necesario continuar con la administración de los estabilizadores del ánimo e iniciar estrategias de intervención psicosocial, del tipo de terapia cognitivo-conductual (si las condiciones cognoscitivas del paciente lo permiten), terapia de familia y apoyo social, terapia de grupo, integración a actividades laborales, culturales, deportivas y sociales.

En lo posible se debe evitar suministrar sedantes o hipnóticos, pero si es necesario, se debe evaluar los riesgos de sedación, compromiso cognoscitivo y posibilidad de caídas y fracturas, teniendo en cuenta las indicaciones y precauciones correspondientes.

Si el paciente presenta síntomas psicóticos se puede continuar con antipsicóticos atípicos, evaluando permanentemente el cuadro clínico y la aparición de síntomas indeseables como los extrapiramidales y los anticolinérgicos.

TABLA 1

Dosis diaria de psicofármacos en ancianos

Antipsicóticos atípicos

Risperidona 1 - 3 mg

Olanzapina 2,5 - 10 mg

Ziprazidona 40 - 120 mg

Quetiapina 50 - 200 mg

Neurolépticos

Haloperidol 2.5 - 10 mg

Sedantes e hipnóticos

Alprazolam 0,5 - 2 mg

Midazolam 7.5 mg

Lorazepam 1 - 2 mg

Bromazepam 1,5 - 3 mg

Estabilizadores del ánimo

Litio 600 - 1200 mg

Ácido valpróico 250 -1000 mg

Carbamazepina 200 - 600 mg

PSICOFÁRMACOS EN EL ANCIANO

Al prescribir los psicofármacos en el anciano es preciso tener en cuenta que los pacientes de la tercera edad:

o Poseen una capacidad disminuida para el metabolismo de las medicaciones.

o Son más sensibles a los efectos secundarios producidos por la medicación, que en algunos casos pueden originar caídas y fracturas.

o Que la polifarmacia frecuente en esta edad aumenta el riesgo de los efectos indeseables por las interacciones farmacológicas.

o Existen problemas psicosociales relacionados con la edad que potencialmente pueden complicar el tratamiento.

o El grado de deterioro cognoscitivo es variable y puede aumentar con algunas medicaciones.

Además, es necesario tener en cuenta, el apoyo y supervisión familiar o del cuidador, las características clínicas de la comorbilidad orgánica o mental, las características farmacodinámicas y farmacocinéticas de cada uno de los medicamentos suministrados, el tiempo de suministro de los medicamentos, la supervisión del estado mental y del tratamiento en el ámbito ambulatorio u hospitalario por parte del equipo de salud, la psicoterapia individual o de apoyo que se le brinde y el estilo y la calidad de vida del paciente.

Litio

El litio sigue siendo el medicamento de primera elección como estabilizador del humor en el TAB en el anciano, teniendo en mente que la vida media del litio es mayor en el anciano (28-36 horas). KRAUTHAMMER y cols., observaron que los pacientes ancianos con manía secundaria a procesos orgánicos específicos, respondían pobremente al tratamiento con litio

A partir de los 70 años se debe tener en cuenta la aparición de efectos secundarios por los cambios fisiológicos propios de la edad avanzada (menor contenido de agua corporal y disminución de la filtración glomerular renal), que producen alteraciones farmacocinéticas.

Se debe tener en cuenta que los niveles de creatinina sérica pueden estar normales a pesar de que la filtración glomerular esté disminuida, porque en el anciano la masa muscular está disminuida y la creatinina es el producto de su degradación. Por ello, la medida más fiable de la función renal es la aclaramiento de creatinina en la orina de 24 horas: si es menor de 30 ml/min., la aparición de efectos secundarios y el riesgo de toxicidad del litio se eleva.

Se recomienda antes de iniciar un tratamiento con litio en ancianos evaluar su estado de salud y realizar electrocardiograma, pruebas de función tiroidea, cuadro hemático y extendido periférico, pruebas de función renal, glicemia y en ocasiones un electroencefalograma.

Se debe iniciar con dosis bajas de 150 - 300 mg/día e ir titulando en intervalos de 5-7 días hasta llegar a dosis máxima de 900 mg/día, fraccionada en tres a cuatro tomas al día para evitar la toxicidad de los niveles altos (picos) séricos. Los niveles séricos de litio recomendados para el anciano pueden tener un rango de

0,4-0,8 mEq/l, máximo de 1,0 mEq/l, en cifras mayores puede correrse el riesgo de la aparición de efectos secundarios o toxicidad.

Los efectos secundarios más comunes producidos por el litio en ancianos incluyen ataxia, anormalidades de la función cerebelosa, temblores, sedación, confusión mental, falla renal, ganancia de peso, hiperglicemia, diarrea con deshidratación secundaria e incremento de lesiones dérmicas como la psoriasis.

Ácido valpróico

Como un tratamiento alternativo, y en ocasiones de primera línea, para el trastorno afectivo bipolar en ancianos se ha utilizado el valproato, especialmente en los pacientes que se convierten en cicladores rápidos o que presentan intolerancia al litio.

El fármaco es bien tolerado y debe tenerse en cuenta para su administración el estado general del paciente anciano, los procesos orgánicos y mentales concomitantes, el consumo de otros medicamentos y sus posibles interacciones, las funciones renal, tiroidea y hepática, los niveles de proteínas plasmáticas (menor proporción de albúmina plasmática en el anciano), cuadro hemático y glicemia. Un electrocardiograma es recomendable pero no indispensable.

La dosis inicial debe ser de 125 - 250 mg/día, con una titulación igual, hasta llegar a dosis terapéuticas de 500 - 1000 mg/día. Los niveles séricos de 65 - 90 ug/ml pueden darnos el margen del rango terapéutico eficaz.

Los efectos secundarios son escasos y suelen ser de moderada intensidad, entre ellos: náuseas, vómito, diarrea, anorexia, sedación, temblor, ataxia, trombocitopenia, alopecia, ganancia de peso, aumento de las transaminasas y secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Se debe suministrar con precaución cuando es necesario su uso con fenobarbital, salicilatos, fenitoina, fluoxetina y carbamazepina.

Carbamazepina

El uso de la carbamazepina en ancianos está más restringida por los posibles efectos secundarios indeseables y por ser menos efectiva que el litio y el valproato. En caso de utilizarse se recomienda empezar con dosis bajas de 50 - 100 mg/día con un incremento gradual de 100 - 200 mg/día cada tres a cinco días, hasta alcanzar la dosis de 400 - 800 mg/día de mantenimiento. Se recomienda controlar los niveles séricos cada tres semanas, los cuales deben estar entre 6 - 12 ug/l.

Al administrar carbamazepina en ancianos debemos vigilar la aparición de sedación, ataxia, visión borrosa, nistagmus, leucopenia, agranulocitosis y efectos anticolinérgicos. Además, sus interacciones con otros fármacos, especialmente la cimetidina y los bloqueadores del canal de calcio que son comúnmente utilizados por los ancianos.

Otros estabilizadores del humor

Actualmente se encuentran en investigación nuevos medicamentos anticonvulsivantes que tienen propiedades de estabilizar el humor, y que se utilizan en pacientes jóvenes y en adultos con trastorno afectivo bipolar. Sin embargo, estos medicamentos como el topiramato, gabapentina y lamotrigina, no han sido lo suficientemente estudiados para su uso en ancianos con TAB.

CONDUCTAS TERAPÉUTICAS NO FARMACOLÓGICAS

Terapia electroconvulsiva

La TEC se ha utilizado en fases de manía y de depresión, así como en pacientes cicladores rápidos, y en aquellos con resistencia farmacológica o con efectos indeseables de medicamentos que no son tolerados por los pacientes ancianos. En ocasiones se utiliza la TEC como programa de mantenimiento, especialmente en pacientes muy ancianos (old-older).

Los riesgos de la TEC están relacionados con los productos anestésicos y miorelajantes que se usan al momento de la aplicación de la descarga eléctrica, razón por la cual, es necesario evaluar el sistema cardiopulmonar del paciente y el estado de sus vías aéreas.

Las contraindicaciones para aplicar TEC son el infarto de miocardio reciente, las fracturas sin consolidar, la patología pulmonar y los estados confusionales concomitantes.

Psicoterapia

Los estudios de CRAIGHEAD, KODAR y SCOGIN sugieren que el uso de psicoterapias cognitivas conductuales, interpersonales y de familia resultan útiles en el tratamiento del TAB en ancianos, combinadas con el tratamiento farmacológico. Básicamente se orientan a estimular estilos de vida saludables, a controlar los factores de crisis y de riesgo, a reforzar los factores protectores y estimular la comprensión, a controlar los rasgos de personalidad negativos, a establecer relaciones sociales adecuadas y obtener la comprensión y el apoyo adecuado por parte de la familia y sus allegados.

Otras terapias

Recientemente se ha utilizado la estimulación magnética cerebral y terapias lumínicas en pacientes con trastornos afectivos bipolares jóvenes y adultos. Los estudios que evalúan su empleo en pacientes ancianos son escasos y no son concluyentes.

LECTURAS SELECCIONADAS

ALARCÓN R.

Taller para médicos generales sobre trastorno afectivo bipolar en ancianos, documento Facultad de Medicina UTP, Pereira, Colombia, 2000.

CASSANO, et al.

Treatment of bipolar disorder in older adults. *Int. J. Geriatr Psychiatry*, 2002; 17: 865-873.

CHAPRON D.J.

Comment on pharmacokinetics of lithium in the elderly. *J. Clin Psychopharmacology*, 1988; 8: 78.

CHEN S.T., ALTSCHULER L.L., MELNYK K.A., et al

Efficacy of lithium vs. Valproate in the Treatment of mania in the elderly: a retrospective study. *J. Clin Psychiatry*, 1999; 60: 181-186.

CAVANAGH J.T.O., VAN BECK M., MUIR W., BLACKWOOD D.H.R.

Case-control study of Neurocognitive function in euthymic with bipolar disorder: an association with mania. *Br J Psychiatry*, 2002; 180: 320-326.

CLARK L., IVERSON S.D. AND GOODWIN G.M.

Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry*, 2002; 180: 313-319.

CRAIGHEAD W.E., MIKLOWITZ D.J.

Psychosocial interventions for bipolar disorder. *J. Clin Psychiatry*, 2000, 61 (suppl. 13), 58-64.

DREVES W.C., PRICE J.L., SIMPSON J.R., et al.

Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, 1977; 386: 824-827.

EVANS D.L., BYERLY M.Y., GEER R.A.

Secondary mania: diagnosis and treatment. *J. Clin Psychiatry*, 1995, 56, suppl. 3: 31-37.

FERRIER I.N., STANTON B.R., KELLY T.P., et al.
Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*, 1999; 175: 246-251.

FERRIER I.N. THOMPSON J.M.
Cognitive impairment in bipolar affective disorder: implications for the bipolar diathesis. *Br J Psychiatry*, 2002; 180: 293-295.

FOSTER J.R.
Use of lithium in elderly psychiatric patients: a review of the literature. *Lithium*, 1992; 3: 77-93.

GREENWALD B.S., KREMEN N., AUPPERLE
Tailoring Adult Psychiatric Practices to the Field of Geriatrics. *Psychiatry Q*, 1992; 63: 343-362.

KRAUTHAMMER C., KLERMAN G.L.
Secondary mania. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1978; 35: 1333-1339.

KOADR K., BRODATY H., ANSTEY K.
Cognitive therapy for depression in the elderly. *Int. J. Geriatr Psychol*, 1996; 11: 97.

MCFARLAND B.H., MILLER M.R., STAUMFJORD E.
Valproate use in the older manic patient. *J. Clin. Psychiatry*, 1990; 51: 479-481.

MORDECAI D.J., SHEIKH J.L., GLICK I.D.
Dilvaproex for the treatment of geriatric bipolar Disorder. *Int. J. Geriatric Psychiatry*, 1999; 14, (6), 494-496.

MUKHERJEE S., SACKEIM H.A., SCHUNUR D.B.
Electroconvulsive therapy of acute manic episodes: a review of 50 years experience. *Am J Psychiatry*, 1994; 151: 169-176.

NIEDERMIER J.A., NASRALLAH H.A.
Clinical correlates of response to valproate in geriatric inpatients. *Ann. Clin. Psychiatry*, 1998; 10, (4), 165-168.

RUBINZTEIN J.S., MICHAEL A., PAYKEL E.S., et al.

Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychol. Medicine*, 2000; 30: 1025-1036.

SAJATOVIC M.

Treatment of bipolar disorder in older adults. *Int. J. Geriatric Psychiatry*, 2002; 17: 865-873.

SÁNCHEZ PÉREZ M.

Clínica y manejo terapéutico del trastorno bipolar del anciano, en *Psiquiatría Geriátrica*, Editorial. Masson, Barcelona, 2002.

SCHATZBERG A.F.

Brain imaging in affective disorders: More questions about causes versus effects. *Am J Psychiatry*, 2002; 159: (11), 1807-1808.

SCOGIN F., MCELREATH L.

Efficacy of psychosocial treatments for geriatric depression: a quantitative review. *J Consult Clin Psychol*, 1994, 62-69.

SHULMAN K, POST F.

Bipolar Affective Disorder in Old Age. *Br J Psychiatry*, 1980; 136: 26-32.

STRAKOWSKI STEPHEN M., DEL BELLO M.P., ZIMMERMAN M.E., et al.

Ventricular and Periventricular Structural Volumes in first-versus multiple episode bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 2002, 159: (11), 1841-1847.

THIENHAUS O.J., MARGLETTA S., BENNET J.A.

A study of the clinical efficacy of maintenance ECT. *J Clin Psychiatry*, 1990; 51: 141-144.

TUETH M.J., MURPHY T.K., EVANS D.L.

Special considerations: use of lithium in children, adolescents and elderly populations. *J Clin Psychiatry*, 1998; 59 (suppl. 6): 66-73.

VIDEBECH P.

MRI findings in patients with affective disorder: a meta-analysis. *Acta Psych Scandinava*, 1977; 96: 157-168.

YASSA R., NAIR N.P.V., ISKANDAR H.

Late-Onset Bipolar Disorders. *Psychiatr Clin North Am*, 1988; 11: 1171-1173.

Cástulo Cisneros R.

NEUROBIOLOGÍA DEL SUICIDIO

- Aspectos epidemiológicos
- Suicidio y comorbilidad
- Neurobiología

EL SUICIDIO es una causa frecuente de muerte; cada año se suicida un millón de personas, que corresponde al 1,8% del total de fallecimientos, pero lo más dramático es que el suicidio representa la segunda causa de mortalidad en los jóvenes entre 15 y 24 años de edad. Aunque las estadísticas no son confiables, debido al subregistro, se considera que por cada suicidio se presentan 10-25 intentos o tentativas de suicidio y que entre el 10-15% de quienes han intentado suicidarse terminan logrando su objetivo.

Se estima que el riesgo de muerte en quienes hacen intentos de suicidio es 100 veces superior a la población general y que el 2% lo hacen en el año siguiente de su intento frustrado. Se calcula que el 25% de los suicidas recibieron tratamiento en el año anterior por autolesiones.

A nivel mundial las cifras de suicidio van en aumento e igual ocurre en Colombia, a tal punto que el suicidio se ha constituido en un problema de salud pública que requiere un abordaje integral e interdisciplinario en donde la prevención, el diagnóstico temprano en poblaciones de riesgo y el tratamiento deben ser oportunos y eficaces para evitar el sufrimiento, el alto costo social y económico que genera en las familias, en la utilización de los servicios de salud y en la sociedad en general.

La palabra suicidio viene de los vocablos latinos sui que significa sí mismo, y caedere: matarse; suicidio significa matarse a sí mismo y, es, por lo tanto, un acto voluntario.

DURKHEIM define el suicidio como "toda muerte que resulta mediata o inmediatamente, de un acto, positivo o negativo, realizado por la víctima misma y sabiendo ella que debía producir ese resultado". Aunque definido de esta manera el suicidio parece un concepto simple, no es así, porque se trata de un fenómeno complejo y de diversas categorías de comportamiento, hasta el punto que después de décadas de estudio del fenómeno suicida no existe una nomenclatura unánimemente aceptada. La heterogeneidad de los comportamientos suicidas y las diversas explicaciones aportadas desde distintas disciplinas han dado lugar a múltiples clasificaciones y abordajes.

La clasificación de CARROL, parecer ser la más completa y clarificadora porque distingue tres grandes grupos: la ideación suicida, las conductas relacionadas con el suicidio y el suicidio consumado y dentro de cada grupo considera aspectos como la intencionalidad (deseos de morir frente a conductas instrumentales que tienen como propósito modificar el entorno), el grado de certeza que tiene el paciente de su conducta (distingue entre conductas autodestructivas directas e indirectas) y la existencia de lesiones. A pesar de estos datos conocidos y bien contrastados persiste la dificultad en los hospitales generales en la atención de estos pacientes, en poder valorar el riesgo suicida y

más aún, en algunos casos de realizar el diagnóstico acertado y no solamente en limitarse en la atención de lo meramente somático haciendo una negación de la vida psíquica y de la relación interpersonal y familiar.

SUICIDIO Y COMORBILIDAD

Está demostrado que en el 90% de los suicidios consumados existe un trastorno mental diagnosticable en el momento de la muerte. JHON MANN afirma que en el 60% de los casos se encuentra un sustrato de enfermedad depresiva y en el 40% restante trastornos de personalidad, alcoholismo, drogadicción o esquizofrenia. Sin embargo, no se pueden equiparar los conceptos de enfermedad mental y suicidio, porque existen otros factores no bien conocidos que se podrían encuadrar dentro de los conceptos de impulsividad y vulnerabilidad.

Los estudios epidemiológicos demuestran que las tasas mayores de suicidio se encuentran en pacientes con un rico historial de impulsividad, agresividad, competitividad e inestabilidad. MANN ha propuesto un modelo biopsicosocial para entender la conducta suicida porque considera que este comportamiento no es una respuesta lógica a factores estresantes extremos sino que resulta de la interacción de los estresores con una predisposición o vulnerabilidad (diátesis). Este modelo conceptual estrés-diátesis, estaría determinado por aspectos neurobiológicos siendo la alteración serotoninérgica, hasta el momento, la principal evidencia de este trastorno sin negar, obviamente, la importancia de los factores psicosociales en la génesis de la conducta suicida. El modelo de MANN corrobora la propuesta de SUSAN BLUMENTHAL y su grupo de estudio, quienes consideran al comportamiento suicida no como un síntoma aislado, sino como un elemento de un síndrome clínico, donde la impulsividad juega un papel determinante.

La depresión en sus diferentes manifestaciones clínicas, es el cuadro patológico que con mayor frecuencia se asocia a la conducta suicida. Desafortunadamente el 20% de los pacientes con depresión no son diagnosticados adecuadamente y si agregamos las dificultades del depresivo en la adherencia terapéutica y la tendencia a la cronicidad de la depresión, podremos explicar la alta incidencia de suicidios en los pacientes deprimidos.

La desesperanza y la presencia de enfermedad mental grave o crónica son dos factores determinantes para que un paciente pase de la ideación al intento de suicidio. La desesperanza, el no vislumbrar una salida en el futuro, el tener expectativas negativas sobre el bienestar así como las pocas habilidades para salvar las dificultades y conseguir el éxito en la vida, junto con el padecimiento

de una depresión son fundamentales en el paso de la ideación a la tentativa suicida en los pacientes deprimidos.

Los niveles de desesperanza pueden ser medidos por la escala de BECK, que permite valorar los factores afectivos, motivacionales y cognoscitivos, de tal manera, que una puntuación alta de desesperanza es un buen predictor de suicidio.

Los pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I tienen mayor riesgo de morbilidad y mortalidad relacionadas con el suicidio, por tratarse de una patología crónica y progresiva. Se calcula que entre el 25-50% de todos los individuos con trastorno bipolar realizarán una tentativa de suicidio. Es necesario valorar el riesgo suicida no sólo en la etapa aguda del episodio depresivo sino también durante el tratamiento clínico preventivo y de mantenimiento.

Las sales de litio han demostrado ser efectivas en la profilaxis y prevención del suicidio. GALLICCHIO (1996) reportó que los pacientes que suspenden el tratamiento preventivo con litio, presentaban 16 veces mayor riesgo de suicidio. En el mismo estudio se observó una reducción significativa del riesgo suicida en los pacientes que además del litio participaron en un programa de soporte psicosocial.

En la última década han aumentado los suicidios en los ancianos. El 83% de los individuos que cometen suicidio en etapas tardías de su vida presentan trastorno depresivo mayor, y con frecuencia los ancianos se suicidan dentro del contexto de un primer episodio depresivo que hizo eclosión en la tercera edad. El riesgo de suicidio es mayor cuando existe comorbilidad con abuso de alcohol o consumo de sustancias psicoactivas.

MAGDA (2002) en un estudio de 85 casos de suicidio en individuos mayores de 65 años, con el método de autopsia psicológica, encontró que al menos el 97% de las víctimas de suicidio cumplían los criterios para un diagnóstico del eje I, de acuerdo con el DSM-IV, siendo el trastorno depresivo mayor recurrente el trastorno más relacionado con el riesgo suicida, seguido por el trastorno por consumo de sustancias. El trastorno depresivo menor, el trastorno distímico, el trastorno psicótico, el episodio único de un trastorno depresivo mayor y el trastorno de ansiedad también mostraron un elevado riesgo de suicidio

NEUROBIOLOGÍA DEL SUICIDIO

La conducta suicida se asocia frecuentemente con comportamientos impulsivos. En los estudios post mortem de pacientes suicidas se han encontrado

alteraciones en la corteza prefrontal asociadas con déficit en la concentración de neurotransmisores como la serotonina y la dopamina. En trabajos recientes se ha observado que la cascada de señales a través de las cuales los neurotransmisores efectúan sus respuestas fisiológicas también podrían estar involucradas en la fisiopatología del suicidio.

Sistema serotoninérgico

ASBERG (1976) fue la primera en relacionar la conducta suicida con un déficit de la serotonina a nivel cerebral como fruto de sus observaciones de los cerebros de suicidas. Posteriormente CROW (1984), ARATO (1991), encontraron niveles bajos de serotonina en los núcleos del rafe, el putamen y el hipotálamo. En estudios de la corteza cerebral se han observado cambios en los receptores presinápticos 5HT1 y en los receptores postsinápticos 5HT2, que sugieren la existencia de una disminución de la función presináptica reflejada en los niveles bajos de serotonina y bajo acoplamiento con el receptor presináptico, que origina un aumento de la densidad del receptor postsináptico de manera compensatoria.

La serotonina es el neurotransmisor responsable de detener la acción e inhibir la impulsividad, disminuye nuestras necesidades y está involucrado en múltiples procesos de la conducta y la vida de relación. AKISKAL la denominó el neurotransmisor de los impulsos. El aumento del tono serotoninérgico está relacionado con individuos pasivos y letárgicos, como se observa en los cuadros depresivos, en tanto que la disminución del tono se asocia con sujetos insatisfechos, irritables, impulsivos y buscadores de sensaciones, quienes pueden presentar comportamientos de búsqueda permanente de situaciones riesgosas y consumo y abuso de sustancias como el alcohol, aumentando con ello, los riesgos de autolesionarse.

La alteración funcional serotoninérgica parece explicar la relación frecuente que se observa en los pacientes suicidas de consumo de alcohol asociado a impulsividad que originan frecuentes comportamientos de autoagresión. En la conducta autoagresiva, parece existir, además, compromiso del circuito orbitofrontal, que tiene su origen en las áreas 9 y 10 de BRODMANN de donde parten proyecciones que se dirigen a la porción ventromedial del núcleo caudado. El funcionamiento anormal de este circuito da lugar a una deficiente capacidad para controlar los impulsos y a episodios explosivos de ira e irritabilidad.

De esta manera el paciente suicida podría encontrarse en lo que SCHNEIDERMAN denomina el triángulo letal caracterizado por tres factores predisponentes, 1. Odio contra sí mismo por culpa o debido a una disminución

importante de la autoestima, 2. Un estado de extrema agitación en el cual el individuo se encuentra tenso y no piensa claramente, 3. Limitación de las posibilidades intelectuales o visión "en túnel" que determinan que el individuo no pueda pensar más allá de la situación inmediata.

Sistema dopaminérgico

La dopamina es el neurotransmisor de la motivación incentivada, sus niveles normales permiten que un individuo pueda iniciar un plan de acción dejando a un lado factores de distracción o interferencia. Su disminución produce un desinterés general, pérdida de la motivación, insatisfacción de la necesidad interna, déficit atencional y depresión inhibida.

Se ha encontrado asociación entre niveles bajos del ácido 5-hidro-xindolacético (5HIAA) y el ácido homovanílico metabolito de la dopamina en suicidas, relación que algunos autores consideran como un marcador biológico de vulnerabilidad de enfermedad afectiva. Con el proceso de envejecimiento hay una disminución de las neuronas dopaminérgicas y de la función de los receptores de dopamina, cambios que pueden explicar el incremento en las cifras de suicidio en adultos mayores y el aumento del riesgo suicida en pacientes con enfermedad de Parkinson y de Huntington, patologías debidas a cambios degenerativos del sistema dopaminérgico.

Sistemas de señalización

En los últimos años se viene estudiando la cascada de señales a través de las cuales los receptores efectúan sus respuestas fisiológicas. Los receptores del tipo 5HT_{2A} y 5HT_{2C} están vinculados con el sistema de señalización del fosfatidilinositol, mientras que los receptores 5HT_{1A}, alfa-2-adrenérgicos y beta adrenérgicos se relacionan con el sistema de señalización del AMPc y la adenilciclase. PANDEY observó una menor actividad catalizadora de la fosfolipasa C con especificidad inositolfosfórica en la corteza prefrontal de las víctimas de suicidio, en tanto que JOPE encontró una alteración general de este sistema de señalización en estudios post mortem del cerebro de víctimas de suicidio.

El sistema de señalización AMPc-adenilciclase se inicia con la activación de las proteínas G, mediada por un receptor que modula la adenilciclase que a su vez, genera la conversión de ATP en AMPc. El AMPc actúa como segundo mensajero y activa a la enzima proteincinasa A, que fosforila diversas proteínas de sustrato en las células, regulando así diversas respuestas fisiológicas y hormonales, entre ellas la regulación a la baja del receptor, las alteraciones de la

liberación del neurotransmisor y la activación o inhibición de la expresión génica.

En los estudios post mortem del cerebro de suicidas se ha observado niveles menores de AMPc estimulados por GTPs y por foscolina. El estudio de la proteincinasa A aporta pruebas de una señalización celular anómala en la respuesta funcional en la corteza prefrontal en el área 9 de BRODMANN hallazgos descritos por YOGESH en 17 víctimas de suicidio.

Sistemas neuroendocrinos

En pacientes que han realizado intento de suicidio y en víctimas de suicidio se ha encontrado hipercortisolemia comprobándose la presencia de una hipersecreción crónica de hormona liberadora de corticotropina (CRH), y la sensibilización de los receptores de glucocorticoides y mineralocorticoides denominados tipo I y tipo II en el hipocampo. La hiperactividad crónica del eje adrenal conduce a disminución importante de factores neurotróficos del hipocampo presentándose alteraciones en las dendritas, atrofia e incluso muerte neuronal, que originarían en la clínica fallas y deterioro cognitivo.

Como consecuencia de la hiperfunción de la CRH se presenta aumento del tamaño de la hipófisis anterior, disminución en el número de receptores de CRH en la corteza frontal y aumento en el tamaño de las suprarrenales, cambios que han sido observados en estudios con neuroimágenes como TAC o resonancia magnética.

Los glucocorticoides inhiben la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) y a la hormona TSH y disminuyen la producción de T3. Los individuos con conducta violenta y comportamiento suicida, o suicidios violentos, tienden a presentar niveles más altos de TRH dentro del grupo de los depresivos, cifras que no suelen modificarse después del tratamiento, por lo cual, algunos autores, lo consideran un marcador de rasgo.

COROLARIO

El suicidio en los últimos años se ha constituido en un problema de salud pública, por la frecuencia de su presentación que afecta a poblaciones de alto riesgo sobre todo adolescentes y adultos mayores, causando gran impacto, sufrimiento y dolor en el entorno familiar y social. Se hace necesario plantear modelos integrales de prevención y de promoción de la salud mental para su estudio y prevención, especialmente cuando se hace el diagnóstico de los trastornos mentales asociados a la conducta suicida como son los trastornos

afectivos y el consumo de sustancias psicoactivas. De este modo se podrá evitar la alta mortalidad y la carga en años de vida útiles perdidos.

Además, se debe tener en cuenta que el suicidio es un problema multifactorial y complejo en donde los aspectos neurobiológicos están presentes y probablemente generen vulnerabilidad. Las investigaciones en neurociencias están encaminadas a identificar marcadores biológicos que nos permitan diagnosticar a tiempo el riesgo suicida, para lograr que nuestro trabajo clínico sea más eficaz y oportuno.

LECTURAS SELECCIONADAS

BARCIA D.

El suicidio como fenómeno humano. Archivos de Psiquiatría, junio 2002.

BLUMENTHAL SJ., KUPFER DJ.

Suicide over the life cycle. American Psychiatric Press Inc, Washington D.C. 1990.

BOBES J.

Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica. Ars Medica, segunda edición, 2002.

DWIVEDI J et al.

Lugares de fijación de H-AMPC y actividad de la proteincinasa A en la corteza prefrontal de las víctimas de suicidio. Am J Psychiatry, 2002; 5: 213-220 ed. en español.

ELLISON J.

Treatment of suicidal patients in managed care. American Psychiatric Press, 2001.

FOGEL B.

Synopsis of neuropsychiatry. Lippincott Williams, 2000.

LUOMA J.B. et. al.

Relación con los servicios de salud mental y de la asistencia primaria antes del suicidio: revisión basada en pruebas. Am J Psychiatry, 2002; 5: 459-466 ed. en español.

LÓPEZ MATO A.

Psiconeuroinmunoendocrinología aspectos epistemológicos, clínicos y terapéuticos, Editorial Polemos, Buenos Aires, 2002.

PAOLA RUCCI et. al.

Tentativas de suicidio en pacientes con trastorno bipolar I durante las fases agudas y de mantenimiento de una farmacoterapia intensiva acompañada de psicoterapia, *Am J Psychiatry*, 2002; 5: 557-561 ed. en español.

WAERNE M. et. al.

Trastornos mentales en la población anciana suicida: un estudio de casos y controles, *Am J Psychiatry*, 2002; 5: 363-368 ed. en español.

Adalberto Campo A.

ALGUNAS CONSIDERACIONES SOBRE LOS ASPECTOS BIOLÓGICOS DE LA HOMOSEXUALIDAD

-
- La orientación sexual homosexual
 - El carácter constitucional
 - Factores genéticos
 - Factores estructurales cerebrales
 - Factores hormonales
 - Funciones neuropsicológicas

LA CONCEPCIÓN de la homosexualidad ha evolucionado a lo largo de la historia. Ha sido conceptualizada como pecado, delito, enfermedad o trastorno mental y actualmente, como una variante de la conducta sexual normal.

La orientación sexual homosexual se define como un patrón persistente de atracción hacia personas del mismo sexo, incluyendo fantasías y sueños. Es necesario distinguirla de los deseos y comportamientos sexuales aislados que se presentan en algunas etapas del desarrollo del individuo. De la misma forma, es preciso considerar que no hace parte de la definición si el individuo se siente a gusto o experimenta algún tipo de malestar o discomfort debido a la atracción por personas del mismo sexo, es decir, si acepta o rechaza la identidad homosexual.

Los estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que un porcentaje importante de la población general ha tenido una experiencia homosexual a lo largo de la vida. No obstante, sólo un número menor mantiene relaciones sexuales exclusivamente con personas del mismo sexo. En un estudio colombiano se informa que el 1% de los hombres y el 0,2% de las mujeres tienen habitualmente relaciones homosexuales.

Definir la orientación sexual es una tarea compleja. Es preciso diferenciar conducta o comportamiento sexual de orientación sexual, con miras a precisar los objetivos de las investigaciones orientadas a determinar los factores relacionados con la atracción sexual por personas del mismo sexo. Las investigaciones más recientes parten de conceptos que pueden estar impregnados de connotaciones culturales, imprecisiones biológicas o científicas o estar basadas en otra clase de prejuicios, tales como considerar que la heterosexualidad es la norma y no necesita explicaciones científicas o que la homosexualidad es una condición intersexual entre la heterosexualidad femenina y la heterosexualidad masculina. Además, algunos investigadores asumen que el comportamiento homosexual hace parte de un proceso de afeminamiento o que es resultado de algún defecto, ya sea en la constitución biológica o en la socialización.

EL CARÁCTER CONSTITUCIONAL

Existen algunos datos que sugieren el carácter constitucional de la homosexualidad. El primero de ellos, es que la homosexualidad no es el resultado de una escogencia. Es frecuente escuchar que homosexuales insistan en afirmar que su orientación sexual es innata y no es una elección producto del ambiente social. Apuntan hacia esto, la observación de que los niños presentan un comportamiento femenino a muy temprana edad, mucho antes de comprender con claridad las connotaciones reales y sociales de la orientación

sexual, y posteriormente escogen una pareja del mismo sexo. Igualmente, puede insinuar un carácter constitucional, la observación clínica de la imposibilidad que tienen de cambiar su orientación sexual.

Es preciso tener presente que el desarrollo psicosexual involucra una compleja interacción de experiencias individuales, de aprendizaje y potencialidades innatas. Las bases para la identidad de género se establecen en la infancia; no obstante, la orientación sexual se consolida posteriormente. Es inobjetable el papel de la socialización en el proceso de formación de la identidad de género, pero son cuestionables las influencias de las actitudes y las prácticas de crianza de los padres en el proceso de determinación de la orientación sexual.

Incuestionablemente, la homosexualidad desafía la congruencia promovida y aceptada entre sexo anatómico, apariencia física, identidad de género y elección de objeto sexual. Sin duda, la orientación sexual, como otros fenómenos psicológicos, debe estar representada en el cerebro de algún modo persistente y consistente, y es por tanto, necesariamente un fenómeno biológico.

Las investigaciones sólo nos brindan una aproximación a la comprensión de los factores constitucionales relacionados con la orientación sexual hacia individuos del mismo sexo. En el presente artículo se hace una breve revisión de algunas investigaciones biológicas relevantes, aunque los datos necesitan ser confirmados.

FACTORES GENÉTICOS

Algunos autores postulan la existencia de genes relacionados con la orientación sexual. La hipótesis sugiere, en primer lugar, la existencia de un mecanismo indirecto, una predisposición biológica, en el cual un gen o grupo de genes interactúa con los factores ambientales, o, en segundo lugar, que los factores genéticos son los responsables de la determinación de la orientación sexual.

El proceso de diferenciación sexual embrionario se inicia tempranamente. Los hombres llevan un cromosoma sexual X y otro Y, en tanto que las mujeres presentan dos cromosomas X. No obstante, la programación del embrión es esencialmente femenina, la cual se vira en los embriones XY por la activación del gen SRY, localizado en el brazo corto del cromosoma X, que inicia el proceso de diferenciación del testículo y en consecuencia la producción de testosterona. Al equilibrar el material genético en los cromosomas sexuales el gen XIST/X1st es responsable de la inactivación de la mayor parte del contenido genético de uno de los cromosomas X en la mujer.

Los estudios han sugerido que algún tipo de agregación familiar genética, sea la responsable de la homosexualidad tanto masculina como femenina. Se observa concordancia mayor en la orientación sexual entre gemelos monocigotos (alrededor del 50%) que entre dicigotos, siendo mayor la concordancia en gemelos masculinos que en gemelos femeninos.

Una explicación alternativa a este grado de discordancia es el concepto relativamente nuevo, de la existencia de un DNA inestable. Es evidente que la discordancia en gemelos monocigotos no es exclusiva en la orientación sexual, de la misma forma, se encuentra en otras características fenotípicas conductuales en los que existen claros factores genéticos como predisponentes.

En un primer estudio se encontró una relación más precisa entre la información genética y la orientación sexual, y la identificación de un posible marcador de homosexualidad masculina en la región Xq28, brazo largo del cromosoma X. En estudios posteriores, aunque se analizaron cuatro posibles marcadores en esta región cromosómica, no fue posible replicar los resultados.

Se ha estudiado la estructura molecular del gen que codifica el receptor de andrógenos, tratando de encontrar relación entre este gen y la homosexualidad, con resultados negativos.

FACTORES ESTRUCTURALES CEREBRALES

El desarrollo del cerebro es un proceso dinámico permanente que se inicia en el embrión y continúa a un ritmo mucho más lento durante toda la vida. Las dimensiones del cerebro cambian poco desde la infancia, pero el proceso de maduración cerebral es intenso e involucra múltiples cambios a nivel celular, molecular y funcional.

El desarrollo cerebral es influenciado por la experiencia de tal suerte que el cerebro se remodela en forma permanente a nivel funcional, observándose variaciones continuas en el volumen relativo de algunas regiones cerebrales, el número de neuronas, las conexiones sinápticas y los neurotransmisores.

Existe un patrón de desarrollo y maduración específico para cada sexo. Desde el punto de vista macroscópico, el cerebro del hombre adulto es mayor que el de la mujer, proporcionalmente al peso corporal. En los cerebros masculinos se observa mayor tamaño de estructuras como el hipotálamo, la estría terminal, los ventrículos cerebrales y la rodilla y el rodete del cuerpo calloso, en tanto que en los cerebros femeninos presentan un mayor volumen el núcleo caudado, el hipocampo, algunas áreas corticales prefrontales, la circunvolución cerebral

temporal superior y algunas estructuras de la sustancia blanca como la comisura anterior.

Estudios en cerebros de roedores han mostrado un claro dimorfismo sexual en algunos núcleos del área preóptica, la cual está estrechamente relacionada con la conducta sexual de estas especies. En humanos, los estudios se han centrado en los núcleos intersticiales del hipotálamo anterior, pero la existencia de dimorfismo sexual de estos núcleos no ha sido corroborada, ni ha permitido replicar los trabajos de LE VAY quien observó que el tercer núcleo intersticial era dos veces más grande en hombres heterosexuales que en mujeres y en hombres homosexuales.

El dimorfismo cerebral observado entre hombres y mujeres está relacionado con la acción de los andrógenos. Los esteroides gonadales modifican la estructura y la función del sistema nervioso central, y aunque los andrógenos juegan un papel capital en la función sexual, no es su único determinante.

Los hallazgos estructurales relacionados con la orientación sexual constituyen un paso en la comprensión de los aspectos biológicos de la conducta sexual humana pero debido a que son muy sutiles, imprecisos e inconstantes, resultan insuficientes para explicar la orientación sexual. Sin embargo, es posible que las diferencias estructurales cerebrales informadas, macroscópicas y microscópicas, permitan explicar la homosexualidad como una variante natural, de la misma forma, en que algunos individuos no son diestros y tienen predominio de la mano izquierda.

FACTORES HORMONALES

Los estudios sugieren que las hormonas juegan un papel importante en el proceso de diferenciación sexual del cerebro en el período prenatal y que los niveles hormonales están relacionados con factores genéticos o medioambientales. Se ha observado que en animales de experimentación los niveles de hormonas en períodos críticos del desarrollo del sistema nervioso central modifican la conducta sexual del animal en la vida adulta. Los animales machos expuestos a niveles anormalmente altos de hormonas femeninas muestran una conducta sexual más típica de las hembras; mientras que las hembras sometidas a la acción de andrógenos presentan un comportamiento más propio de los machos.

Se considera que el cerebro humano es moldeado y organizado por el entorno hormonal en la vida fetal, que posteriormente determina el discreto dimorfismo cerebral pospuberal entre hombres y mujeres. La máxima sensibilidad del sistema nervioso central a los efectos organizacionales de los esteroides

gonadales está alrededor de las semanas 14-16 de gestación, cuando aparece el pico en las concentraciones de la testosterona.

Aún permanece sin esclarecer la forma por la cual los niveles hormonales durante el período prenatal influyen en el proceso de determinación de la orientación sexual humana. Inicialmente, se consideró que los individuos homosexuales tenían niveles hormonales distintos a la población heterosexual, pero los estudios posteriores han demostrado que homosexuales y heterosexuales muestran niveles de hormonas sexuales dentro de los rangos normales.

Es bien conocido que los andrógenos son capaces de aumentar en forma considerable el deseo sexual. Teniendo en cuenta esta observación, algunos clínicos e investigadores utilizaron andrógenos como tratamiento para cambiar la orientación sexual de homosexuales masculinos, observándose que la aplicación de hormonas masculinas fue incapaz de lograrlo.

De igual manera, se ha observado que los pacientes masculinos heterosexuales que han sido castrados y reciben hormonas femeninas para el tratamiento del cáncer de próstata, continúan siendo heterosexuales, lo cual demuestra que las hormonas sexuales por sí solas, son incapaces de cambiar la orientación sexual.

FUNCIONES NEUROPSICOLÓGICAS

Las pruebas neuropsicológicas muestran diferencias específicas en el patrón cognoscitivo de hombres y mujeres y que algunos elementos biológicos juegan un papel importante en las diferencias cognoscitivas observadas.

En los estudios se concluye, como norma general, que los grupos femeninos se desempeñan mejor en pruebas de velocidad de percepción, lo mismo que en tareas de expresión y fluidez verbal; mientras que los hombres muestran mayor habilidad en pruebas espaciales y cuantitativas, como el razonamiento matemático.

De la misma forma, se ha informado que los hombres muestran mayor lateralización del lenguaje y que las mujeres presentan un uso preferencial de la mano derecha.

A pesar de las diferencias encontradas entre hombres y mujeres, los estudios han fracasado repetidamente en el intento de mostrar diferencias cognoscitivas entre heterosexuales y homosexuales.

COROLARIO

Es improbable que un rasgo tan vago, inexacto y difuso como la orientación sexual esté determinada por un solo gen o que la homosexualidad sea el producto de un grupo único de factores. Los datos disponibles permiten concluir que la homosexualidad no es un estado de intersexualidad, y que esta concepción parece ser el resultado de una aproximación cultural.

La información disponible indica que se conoce poco sobre los factores biológicos involucrados en la predisposición de la orientación sexual y la forma como actúan a nivel cerebral y como interactúan con los factores de crianza.

Hasta la fecha las investigaciones han tratado de encontrar diferencias anatómicas y funcionales entre heterosexuales y homosexuales. Sin embargo, sólo han mostrado diferencias consistentes entre hombres y mujeres. Sin duda, se necesita mayor claridad conceptual para adelantar y profundizar en la investigación sobre los factores predisponentes de la orientación sexual y sus múltiples implicaciones en otros contextos, como el psicológico o el social.

Tal vez sea preciso mirar el tópico desde la perspectiva evolutiva que considera los aspectos positivos de la homosexualidad para la conservación de la especie y estudia la interacción de factores constitucionales predisponentes con factores ambientales.

El establecer las bases biológicas para la homosexualidad no eliminará las connotaciones sociales negativas sobre la misma a corto plazo, pero permitirá una mejor comprensión de la conducta sexual humana desde la perspectiva médica.

LECTURAS SELECCIONADAS

ACUÑA A., MARTÍNEZ P., FRANCO G., DE CARRILLO M.E.
Comportamiento sexual. Población adulta. Boletín Médico CAFAM 1988 (18): 51.

BAILEY J.M., PILLARD R.C., NEALE M.C., AGYEI Y.
Heritable factors influence sexual orientation in women. Arch Gen Psychiatry 1993; 50: 217-23.

BANCROFT J.
Homosexual orientation. The search for a biological basis. Br J Psychiatry 1994; 164: 437-40.

BARINAGA M.

Is homosexuality biological? *Science* 1991; 253: 956-7.

BAYLEY J.M., BENISHAY D.S.

Familial aggregation of female sexual orientation. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 272-7.

BAYLEY J.M., PILLARD R.C.

A genetic study of male sexual orientation. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 1089-96.

BENES FM.

Brain development, VII: human brain growth spans decades. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1489.

BLANCHARD R.

Fraternal birth order and the maternal immune hypothesis of male homosexuality. *Hormones and Behavior* 2001; 40: 105-14.

BRAINARD M.S, KNUDSEN EI.

Brain development, V: experience affects brain development. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1000.

BYNE W, PARSONS B.

Human sexual orientation. The biologic theories reappraised. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 228-39.

BYNE W., TOBET S., MATTIACE L.A., LASCO M.S., KEMETHER E., EDGAR M.A. et al.

The interstitial nuclei of the human anterior hypothalamus: an investigation of variation with sex, sexual orientation, and HIV status. *Hormones and Behavior* 2001; 40: 86-92.

BYNE W.

¿Una determinación biológica? *Investigación y Ciencia* 1994; 214: 13-9.

CASEY B.J.

Brain development, XII: maturation in brain activation (image). *Am J Psychiatry* 1999; 156: 504.

ECKERT E.D., BOUCHARD T.J., BOHLEN J., HESTON LL.

Homosexuality in monozygotic twins reared apart. *Br J Psychiatry* 1986; 148: 421-5.

ELLIS L., COLEHARDING S.

The effects of prenatal stress, and of prenatal alcohol and nicotine exposure, on human sexual orientation. *Physiology & Behavior* 2001; 74: 213-26.

FORERO J.

Diferencias de género y su impacto en la comunicación. *Avances* 2001; 2: 124-35.

GIBBONS A.

The brain as "sexual organ". *Science* 1991; 253: 957-9.

GIEDD J.

Brain development, IX: human brain growth (image). *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1.

GOLDSTEIN J.M., KENNEDY D.N., CAVINESS V.S.

Brain development, XI: sexual dimorphism (image). *Am J Psychiatry* 1999; 156: 352.

HAMER D.H., HU S., MAGNUSON V.L., HU N., PATTATUCCI A.M.

A linkage between DNA markers on the X chromosome and male sexual orientation. *Science* 1993; 261: 321-7.

HOLDEN C.

Is "gender gap" narrowing? *Science* 1991; 253: 959-60.

KANDEL E.R., SCHWARTZ J.H., JESSELL T.M.

Neurociencia y conducta. Madrid, Prentice may, 1997: 619-35.

KENDLER K.S., THORNTON L.M., GILMAN S.E., KESSLER R.C.

Sexual orientation in a US national sample of twin and non twin sibling pairs. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1843-6.

KING M., BARTLETT A.

British psychiatry and homosexuality. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 106-13.

KING M., MCDONALD E.

Homosexuals who are twins. A study of 46 probands. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 407-9.

KINSEY A.C., POMEROY W.B., MARTIN C.E.

Sexual behavior in the human female. Philadelphia, WB Saunders, 1953.

KINSEY A.C., POMEROY W.B., MARTIN C.E.

Sexual behavior in the human male. Philadelphia, WB Saunders, 1948.

LE VAY S., HAMER D.H.

Bases biológicas de la homosexualidad masculina. *Investigación y Ciencia* 1994; 214: 6-12.

LEVAY S.

A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. *Science* 1991; 253: 1034-7.

MONTES G.S., LUQUE E.H.

Homosexualidad: análisis de la hipótesis del determinismo biológico. *Rev Chil Anat* 1995; 13: 125-30.

MORENO C.

Cerebro, hormonas y diferenciación genérica. En: TÉLLEZ-VARGAS J., GAVIRIA S.L., BURGOS C. *Afrodita y Esculapio*. Santa Fe de Bogotá, Nuevo Milenio Editores 1999: 29-35.

PETRONIS A., KENNEDY J.L.

Unstable genes-unstable mind? *Am J Psychiatry* 1995; 152: 164-72.

PILLARD R.C., WEIRICH J.D.

Evidence of familial nature of male homosexuality. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 808-12.

POOL R.

Evidence for homosexuality gene. *Science* 1993; 261: 291-2.

RICE G., ANDERSON C., RISCH N., EBERS G.

Male homosexuality. Absence of linkage to microsatellite markers Xq28. *Science* 1999; 284: 665-7.

RUBINOV D.R., SCHMIDT P.J.

Androgens, brain, and behavior. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 974-84.

SCARCE M.

Choosing without losing: resisting medical heterosexism. *J Am Coll Health* 1995; 44: 135-6.

SEEMAN M.V.

Psychopathology in women and men: focus on female hormones. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1641-7.

SEEMAN P.

Brain development, X: pruning during development (image). Am J Psychiatry 1999; 156: 168.

SEIDMAN S.N., RIEDER R.O.

A review of behavior in United States. Am J Psychiatry 1994; 151: 330-41.

STEIN T.

Homosexuality and homosexual behavior. En: KAPLAN H.I., SADDOCK B.J. Sinopsis de psiquiatría, octava edición; Madrid, Panamericana, Lippincot, Williams & Wilkins 2000: 1608-31.

WEST D.J.

Homosexuality and lesbianism. Br J Psychiatry 1983; 143: 221-6.

ZUGER B.

Early effeminate behavior in boys. Outcome and significance for homosexuality. J Nerv Ment Dis 1984; 172: 90-7.

ZUCKER K.J., BEAULIEU N., BRADLEY S.J., GRIMSHAW G.M., WILCOX A.

Handedness in boys with gender identity disorder. J Child Psychol Psychiatry 2001; 42: 767-76.

Iris Luna M.

TRASTORNOS DE PERSONALIDAD Y GÉNERO

- Rol y género
- Enfoques teóricos
- Comportamiento expresivo
- Comportamiento instrumental
- Trastornos de personalidad

LOS ROLES sexuales hacen referencia a las actitudes, creencias, sentimientos y comportamientos que cada cultura atribuye a cada sexo en particular. En alguna medida, todas las sociedades tienden a diferenciar dichos roles, y la mayoría de sus individuos adquieren durante su desarrollo los comportamientos típicos que su cultura considera apropiados para cada género.

El género es definido como el rol que una persona asume en sus interacciones sociales (como masculino o femenino) y no es sinónimo de sexo masculino o femenino.

El concepto de género ha suscitado un gran número de investigaciones, modelos y teorías que se originan en las diferentes concepciones del conocimiento. Desde el enfoque psicosocial se han desarrollado la teoría del desarrollo de roles de género, la teoría del rol social, la teoría sociocognoscitiva y el modelo sociocultural con tendencia sociológica, entre otros. El psicoanálisis por su parte resalta la importancia de la identificación con el padre (o madre) del mismo sexo del niño o niña.

Desde el punto de vista biológico se han planteado tres acercamientos a la identidad de género: el genético, el hormonal y el estructural-anatómico. Las teorías genética y hormonal parten de la premisa que el género de un individuo se determina previamente a su nacimiento. La teoría hormonal propone que la acción de las hormonas resulta decisiva en las identidades en general, y de las identidades sexuales en particular. Los cambios hormonales durante el período de gestación de una criatura influyen sobre los mecanismos asociados con la producción de hormonas sexuales como los estrógenos, la progesterona y la testosterona y se considera al hipotálamo como la estructura reguladora del proceso de formación de identidad de género por ser el centro de control del sistema endocrino.

Por otro lado, la teoría estructural-anatómica se basa en la evaluación y comparación de la estructura del tercer núcleo intersticial del hipotálamo anterior y un grupo de células (nuclei) hipotalámicas que se consideran importantes en la manifestación de la conducta sexual típica masculina y femenina. Un estudio realizado en autopsias de 16 cerebros de hombres heterosexuales, 6 mujeres heterosexuales y 19 homosexuales/transgéneros, sugiere que las diferencias en el tamaño del núcleo del hipotálamo anterior y las células nuclei, podrían explicar las diferencias en la identidad sexual.

Según la postura biológica, existen hechos objetivos e intrínsecos a la naturaleza del individuo que son independientes de la cultura y que influyen decididamente en el género.

Si bien dichos modelos biológicos son fundamentales para la comprensión de la especie, requieren que sean complementados con el abordaje de los procesos de aprendizaje social y los aportes de la teoría cognoscitiva del desarrollo, que hace énfasis en la forma como los niños y las niñas se socializan, por sí mismos, una vez se han categorizado como seres masculinos o femeninos.

El rol femenino tradicional prescribe un comportamiento expresivo, caracterizado por dependencia, afiliación, afectividad, adaptabilidad, empatía, falta de asertividad, subordinación de las propias necesidades a las de los otros y un especial interés por valores estéticos, religiosos y sociales; mientras que el rol masculino prescribe atributos como autonomía, autoconfianza, asertividad, agresividad, orientación hacia los logros, habilidad analítica en la resolución de problemas, independencia y competencia, que corresponden a un comportamiento instrumental.

Estos roles tradicionales fueron cuestionados por SANDRA BEM en 1974 quien introdujo el concepto de Androginia psicológica, que ha venido siendo aceptado en forma progresiva en el ámbito de la psicología social. La autora define la androginia como la capacidad de un individuo para exhibir tanto rasgos y comportamientos "instrumentales" o típicamente masculinos como "expresivos" o típicamente femeninos, y concluye que quienes tienen esta capacidad de comportarse en forma androgínica, son psicológicamente más saludables.

El ser humano al llegar a la edad adulta, cuenta con el dimorfismo sexual (cerebral y genital), los factores hereditarios, una gama variada de percepciones y herramientas cognoscitivas que se integran con el ambiente y la cultura, originando formas individuales de comportamiento que identifican al individuo y lo convierten en un ser único e irrepetible. La forma "original" de comportamiento humano, fruto del desarrollo del sistema nervioso y de las interacciones con el medio ambiente y la cultura, se denomina personalidad.

La personalidad ha sido concebida históricamente desde una perspectiva nomotética (se refiere a la personalidad en un sentido abstracto sin hacer mención a una persona concreta) y una perspectiva ideográfica (se resalta la individualidad, complejidad, singularidad de cada persona). Tanto la perspectiva nomotética como la ideográfica no explican por sí mismas los aspectos relacionados con el temperamento, por lo cual, actualmente se trabaja en una perspectiva integradora que busca una síntesis y acople de estas dos concepciones.

Algunos elementos que se ha propuesto para conceptualizar la personalidad y sus trastornos son:

- o Algunas dimensiones de la personalidad obedecen a la herencia y no a factores psicológicos y ambientales exclusivamente.

- o La personalidad consiste en múltiples unidades con diferentes niveles de datos.

- o La personalidad existe en un continuum. No es posible una división estricta entre normalidad y patología.

- o Estudios a nivel hormonal, genético y funcional han mostrado alteraciones en la concentración de algunos neurotransmisores (serotonina, dopamina, noradrenalina, acetilcolina) en individuos con trastornos de personalidad, observándose, por ejemplo, una disminución en el metabolismo de la serotonina en los individuos con rasgos de impulsividad y agresividad.

- o Los trastornos de personalidad son sistemas estructurales y funcionales internamente diferenciados y no entidades internamente homogéneas.

o Los trastornos de personalidad son sistemas dinámicos y no entidades estáticas ni permanentes.

o La patogenia de la personalidad no es lineal, sino que se distribuye de forma múltiple a través de todo el sistema.

o Los criterios con los cuales se evalúa la patología de la personalidad, deben ser coordinados de forma lógica con el propio modelo de sistemas.

o Los trastornos de personalidad pueden ser evaluados pero no diagnosticados de una forma definitiva.

o Los trastornos de personalidad requieren modalidades de intervención combinadas y diseñadas estratégicamente.

Los trastornos de personalidad corresponden a patrones permanentes e inflexibles de experiencia interna y de comportamiento que se apartan de las expectativas de la cultura del individuo, se inician en la adolescencia o en los primeros años de la edad adulta, son estables a lo largo de la vida y generan malestar o perjuicios a quienes los padecen.

El tema que atañe a las diferencias de género en el diagnóstico de los trastornos de personalidad ha sido revisado con interés en la literatura psiquiátrica y psicológica. En las mujeres se describe una mayor prevalencia de los trastornos de personalidad de tipo límite, histriónico y por dependencia, mientras que en los hombres se observa una mayor incidencia de los trastornos de personalidad de tipo esquizoide, esquizotípico, antisocial, narcisista y obsesivo-compulsivo. El trastorno de personalidad por evitación parece tener la misma frecuencia en el sexo femenino como en el masculino.

Se especula que estas diferencias en la prevalencia de los diferentes trastornos de personalidad, reflejan posiblemente contrastes sexuales reales. No obstante, es importante evitar prejuicios y estereotipos sociales acerca de los papeles y comportamientos típicos de cada sexo en el momento de la evaluación del individuo que presenta un trastorno de personalidad.

En 1993, KAPLAN aseveró que los trastornos de personalidad dependiente e histriónico en el DSM-III representaban exageraciones de los comportamientos femeninos tradicionales. La autora afirmó que el comportamiento estereotipadamente femenino podría generar por sí mismo un diagnóstico de trastorno histriónico de la personalidad, sin serlo. En efecto, se ha reportado en la literatura científica, cierta "parcialidad" en los clínicos al efectuar el diagnóstico de trastorno de personalidad histriónico con mayor énfasis en las mujeres. La perspectiva de KAPLAN se tomó en cuenta y fue aceptada en

su momento, porque la presencia de constructos diagnósticos sesgados por los roles de género pueden minar la validez científica y clínica de la clasificación de los trastornos de personalidad del DSM.

En 1995 se hizo una revisión del soporte empírico de las aseveraciones del DSM-IV con respecto a la prevalencia de los diferentes trastornos de personalidad y el género. En ese año se realizaron 15 trabajos de investigación, en los cuales se encontró una mayor frecuencia de los trastornos antisocial, esquizoide, paranoide y esquizotípico de la personalidad en los varones, mientras que en las mujeres se describieron con mayor prevalencia los trastornos de personalidad límite, histriónico y dependiente. WIDIGER y CORBITT sugirieron que las diferencias de género establecidas en la prevalencia de los rasgos normales de personalidad, podrían explicar las diferencias de género encontradas en la prevalencia de los diferentes trastornos de personalidad. Por ejemplo, observaron que el trastorno de personalidad histriónico estaba asociado con extroversión y neuroticismo extremos, afirmación que concuerda con los hallazgos de investigación previos que indican que la mujer puntúa mucho más alto en esas dos dimensiones de rasgos de personalidad que el hombre. Del mismo modo, el deseo excesivo de agradar a los demás, rasgo importante en el trastorno de personalidad por dependencia, es observado con mayor frecuencia en la mujer, que puntúa más alto en la dimensión de agradabilidad, que el hombre.

Se puede utilizar un enfoque similar para analizar los trastornos de personalidad más frecuentes en hombres. El trastorno antisocial de la personalidad incluye bajos niveles de agradabilidad (engaño, falta de empatía, despreocupación por el bienestar de los demás) y los varones tienden a puntuar más bajo en estos rasgos que las mujeres.

Infortunadamente, los estudios de investigación de estos aspectos son escasos y no permiten relacionar en una forma más profunda los trastornos de personalidad con los roles de género.

Las investigaciones tienden a asociar los rasgos presentes en los diferentes trastornos de personalidad del DSM con los roles de género (femenino o masculino). En el estudio de SLAVNEY en 1984, se hizo una encuesta a 49 psiquiatras acerca de los conceptos: hombre, mujer, trastorno de personalidad histriónico y trastorno de personalidad antisocial, utilizando un instrumento que incluía 15 escalas con adjetivos bipolares. Los resultados de la encuesta mostraron una connotación frecuente de histrionismo para la mujer y de conducta antisocial en el hombre.

SPROCK, BLASHFIELD y SMITH investigaron en 50 estudiantes universitarios, los criterios para los trastornos de personalidad del DSM-III-R, de acuerdo con las dimensiones de masculinidad y feminidad. Los participantes en el estudio presentaron criterios para personalidad dependiente e histriónica asociados al sexo femenino y el sadismo y trastorno antisocial relacionados con el sexo masculino. Otras investigaciones en este campo, reportaron hallazgos similares.

El trabajo de KLONSKY y cols., publicado recientemente, evaluó una población universitaria con el fin de analizar la correlación existente entre el rol de género (masculinidad y feminidad) y los trastornos de personalidad del DSM-IV. Los rasgos dependientes fueron asociados a la feminidad, en tanto que los rasgos antisociales se asociaron a la masculinidad. Los hombres y las mujeres que se comportaron en forma típica y consistente con su rol de género presentaron características predominantemente

narcisistas e histriónicas, mientras que los participantes que asumieron un comportamiento no típico de su género mostraron características de los desórdenes de la personalidad del grupo A (paranoide, esquizoide y esquizotípico).

Al hacer el abordaje comprensivo de los trastornos de personalidad presentes en ambos géneros, es importante tener en cuenta algunos aspectos relacionados con el curso, pronóstico, comorbilidad y complicaciones de los mismos.

Es infrecuente que un individuo con trastorno de personalidad busque apoyo psiquiátrico o psicológico, por el trastorno en sí mismo, porque sus síntomas son aloplásticos y egosintónicos. Los pacientes con trastornos de personalidad, generalmente consultan al especialista cuando se ven sometidos a estresores importantes en su vida o desarrollan un trastorno psiquiátrico diferente (depresión, ansiedad, episodio psicótico) que les provoca gran malestar o alteraciones importantes en su funcionamiento global.

Al hacer alusión al diagnóstico dual es importante anotar que existen también diferencias genéricas significativas en la prevalencia, forma de presentación y el manejo clínico de otros trastornos psiquiátricos específicos.

La depresión, los trastornos de alimentación y los trastornos de ansiedad se presentan con mayor frecuencia en la población femenina, en tanto que el autismo, el síndrome de Asperger, el trastorno de déficit de atención e hiperactividad, el trastorno mental y del comportamiento asociado a consumo de sustancias, las parafilias y el suicidio son más frecuentes en los hombres.

Los trabajos de LAMBERT y cols. e HIROEH y cols., señalan que los individuos con trastornos de personalidad del grupo B (límite, narcisista y antisocial) tienen un mayor riesgo de desarrollar conductas suicidas, que la mayor prevalencia de las conductas suicidas se observa en hombres que presentan otro diagnóstico psiquiátrico (trastornos afectivos, esquizofrenia, adicciones) asociado al trastorno de personalidad. En este grupo de pacientes la frecuencia de los intentos serios de suicidio y los suicidios, fue similar a la observada en los pacientes con trastorno depresivo mayor sin trastorno de personalidad asociado.

Se han establecido diferencias de género en la presentación clínica de algunos trastornos de personalidad y sus diagnósticos asociados. El estudio de ZLOTNICK y cols. realizado en pacientes de la consulta externa, mostró que los hombres con trastorno límite de la personalidad presentan con mayor frecuencia adicciones a sustancias, trastorno explosivo intermitente y trastorno antisocial de la personalidad, mientras que en las mujeres con trastorno límite de la personalidad se observó un mayor número de casos de trastornos de la conducta alimentaria.

En cuanto a las respuestas a los tratamientos, vale la pena señalar que también se encuentran diferencias genéricas; por ejemplo, RINNE y cols. en un estudio doble ciego, controlado, observaron que la fluvoxamina (un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina utilizado en los pacientes con trastorno límite de la personalidad para tratar la labilidad, impulsividad y agresión) mejora los cambios de humor presentes en las mujeres con trastorno límite de la personalidad, pero no alivia ni

la impulsividad ni la agresión, razón por la cual los autores suponen que esta respuesta puede ser debida a diferencias específicas de género.

COROLARIO

Las diferencias individuales en las características de los trastornos de personalidad parecen permanecer estables durante el tiempo, aunque el número de criterios presentes en cada trastorno decrece con el paso de los años. Tanto en hombres como en mujeres los trastornos de personalidad pueden caracterizarse por constelaciones de rasgos estables, que consiguen fluctuar de acuerdo a su expresión mal adaptativa.

Al abordar los trastornos de personalidad desde la perspectiva del género, es importante determinar si los roles de género (masculino o femenino) están realmente asociados a la patología de la personalidad o si esta relación se encuentra sesgada en algunos de los constructos del DSM-IV. Por otro lado, sería importante tener en cuenta el concepto de androginia psicológica en el momento de realizar nuevos estudios de género y trastornos de personalidad. Esta concepción de SANDRA BEM, ya no considera la masculinidad y la feminidad como dicotómicas, sino como un continuo, de tal forma que tanto hombres como mujeres poseen la capacidad de expresar comportamientos instrumentales (masculinos) y expresivos (femeninos).

En definitiva, las conductas biológicas del hombre y la mujer se derivan del sistema nervioso y sus patrones primordiales están impresos en la carga genética. Se han establecido diferencias anatómicas, fisiológicas, hormonales, psicológicas y culturales entre los géneros que influyen sobre el temperamento. Es necesario realizar nuevas investigaciones que permitan dilucidar la forma aproximada como el rol de género se relaciona con la personalidad y sus trastornos en la época actual.

LECTURAS SELECCIONADAS

ALMEIDA D.M., KESSLER R.C.

Everyday stressors and gender differences in daily stress. *J of personality and Social Psychology*, 75, 670-680.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed., Washington, D.C., 1994.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM IV-TR, Washington, D.C., 2000.

BANDURA A.

A social cognitive theory of personality. En *Handbook of Personality*, L. Pervin, y/o John (eds.) Guilford, New York, 1999, págs. 154-196.

BECK AT, FREEMAN A.

"Historia, teoría e investigación". En *Terapia cognitiva de los trastornos de personalidad*, Editorial Paidós, Barcelona, 1992, págs. 24-79.

BEM S.L.

Beyond androgyny: Some presumptuous prescriptions for a liberated sexual identity. Psychology of women: Future directions and research. J. Sherman y F Denmark editors. New York, 1975.

BRAZA P., CARRERAS ROSARIO, BRAZA F.

"Androginia, amplitud de comportamiento y ajuste social en niños y niñas de educación infantil". En Avances en psicología clínica latinoamericana, vol. 20, 2002, págs.101-110.

BROWN M., ROUNSLEY C.

True Selves: Understanding Transsexualism for families, friends, coworkers, and helping professionals, Jossey-Bass, San Francisco, 1996.

BROWN P.M.

Situated knowledges and personal embodiment. En The body and psychology, H. Stam (ed.), Thousand Oaks: Sage, 1998, págs. 120-140.

RAYMOND J.

The Transsexual Empire: The making of the she-male. Teachers College press, New York, 1994.

BYNE W.

The biological evidence challenged. Scientific American, 3, 1994, págs. 50-55.

CONNELL, R.

Making gendered people: Bodies, identities, sexualities. En Revisioning gender, Marx M., Lorber J., Hess B. (eds.), Thousand Oaks: Sage, 1999, págs. 449-472.

CORBITT E.M., WIDIGER T.A.

Sex differences among the personality disorders: An exploration of the data. Clinical Psychology: Science and Practice, 1995; 2, 225-238.

DÍAZ-LOVING R., RIVERA A.S., SÁNCHEZ A.R.

Género y Pareja, Psicología contemporánea, 1, 4-15, Manual Moderno, México, 1994.

ETTNER R.

Gender loving care, Ed. Norton, New York, 1999.

FORD M., WIDIGER T.A.

Sex bias in the diagnosis of histrionic and antisocial personality disorders. J Consulting and Clinical Psychology, 1989; 57, 301-305.

HAMILTON S., ROTHBART M., DAWES R.

Sex bias, diagnosis and DSM III. Sex Roles, 1986; 15, 269, 274.

HIROEH U., APPLEBY L., MORTENSEN P.B., DUNN G.

Death by homicide, suicide, and other unnatural causes in people with mental illness: a population-based study. Lancet, 2001; 358: 2110-2112.

KATCHADOURIAN H.A.

La sexualidad humana: un estudio comparativo de su evolución, Fondo de Cultura Económica, México, 1983.

KAPLAN H., SADOCK J.B.

"Trastornos de personalidad", en Sinopsis de psiquiatría, octava edición, Editorial Médica Panamericana, Madrid, 1999, págs. 888-900.

KAPLAN M.

A woman view in the DSM-III. American Psychologist, 38, 786-792.

KENNEDY H.

Do men need special services? Advances in Psychiatric Treatment 7: 93-99. The Royal College of Psychiatrists, 2001.

KLONSKY D.E, SERRITA J., TURKHEIMER E., OLTMANN S.F.T.

Gender role and Personality Disorders. Journal of Personality Disorders, 16(5), 464-476, Guilford Press, 2002.

LAMBERT T.M.

Suicide risk Assessment and Management: Focus on Personality Disorders, Current Opinion in Psychiatry, vol. 16, number 1, 2003.

LANDRINE H.

The politics of personality disorder, Psychology of women Quarterly, 1989; 13, 325-339.

LE VAY S.

Is homosexuality all in the brain? The Harvard mental Health Letter, 1992; 8-9.

LE VAY S., HAMMER D.

Evidence for a biological influence in male homosexuality, Scientific American, 1994; 4, 11-17.

LIPSITZ S.

Gender schema theory: A cognitive Account of sex typing. En The psychology of gender, C. Nagy (ed.) vol. II, New York University Press, New York, 1992; 369-379.

LUNA I.

Androginia y posmodernismo: una aproximación desde la psiquiatría, IV Congreso Virtual de Psiquiatría, Interpsiquis 2003. <http://www.interpsiquis.com/2003/index.shtml>

METZLER H., GILL B., PETTICREW M., et al.

The prevalence of psychiatric Morbidity among Adults Living in Private Households, OPCS Survey of Psychiatric Morbidity in Great Britain, Report 1. London: HMSO 1995.

MILLON T., DAVIS R.

"Trastornos de personalidad: conceptos, principios y clasificación". En Trastornos de personalidad más allá del DSM-IV, Editorial Masson, Barcelona, 1999, págs. 3-29.

RAMSAY R., WELCH S, YOUARD E.

Needs of women patients with mental illness. *Advances in Psychiatric Treatment*, 7: 85-92, The Royal College of Psychiatrists, 2001.

RIENZI B.M., FORQUERA J., HITCHCOCK D.L.

Gender stereotypes for proposed DSM IV negativistic, depressive, narcissistic, and dependent personality disorders. *J of personality disorders*, 1995; 9, 49-55.

RINNE T., BRINK W., WOUTERS L., VAN DICK R.

SSRI Treatment of borderline Personality Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial for Female Patients with Borderline Personality Disorder. *Am J Psychiatry*, 2002; 159: 2048-2054.

SHEA T.M., STOUTH R., GUNDERSON J., MOREY C.L., KELLER MARTIN

Short-Term Diagnosis Stability of Schizotypal, Borderline, Avoidant, and Obsessive-Compulsive Personality Disorders. *Am J Psychiatry*, 2002; 159: 2036-2041.

SLAVNEY O.R.

Histrionic personality and antisocial personality: Caricatures or stereotypes? *Comprehensive Psychiatry*, 1984; 25, 129-141.

SPROCK J., BLASFIELD R.K., SMITH B.

Gender weighting of DSMIII R. Personality disorder criteria. *Am J Psychiatry*, 1990; 147, 586-590.

TÉLLEZ-VARGAS J.

"Neurobiología del temperamento y la personalidad". En *Avances en psiquiatría biológica*, vol. I, Bogotá, 2000, págs. 126-127.

WIDIGER T.A., SPITZER R.L.

Sex bias in the diagnosis of personality disorders: Conceptual and methodological issues, *Clinical Psychology Review*, 1991; 11, 1-22.

WIDIGER T.A.

Sex bias in the diagnosis of personality disorders. *J of Personality Disorders*, 1998; 12, 95-118.

WEINRICH J.

Reality or Social Construction?, En: *Forms of Desire*. Stein E. (ed.), Routledge, New York, 1990, págs. 175-208.

ZLOTNICK C., ROTHSCHILD L., ZIMMERMAN M.

The role of gender in the clinical presentation of patients with borderline personality disorder. *J of Personality Disorders*, 16(3), 277-282, The Guilford Press, 2002.

Jorge Téllez-Vargas

QUIRALIDAD, ENANTIÓMEROS Y ANTIDEPRESIVOS.

-
- Quiralidad
 - Enantiómeros
 - Síntesis simétrica catalítica
 - El Premio Nobel de Química 2001
 - Enantiómeros y antidepresivos

A QUÍMICA de las moléculas orgánicas presenta una particularidad especial. Los átomos de carbono pueden estar unidos con cuatro radicales, que pueden distribuirse en los vértices de un tetraedro, de tal modo que cuando los cuatro radicales son diferentes, la molécula puede existir en dos formas, denominadas enantiómeros (isómeros ópticos), que se diferencian únicamente por la disposición en el espacio de los cuatro radicales.

Esta propiedad recibe el nombre de quiralidad (del griego, *kyros*, mano) porque los dos enantiómeros de la molécula, son como la imagen especular del otro, exactamente como la mano izquierda es idéntica a la imagen en el espejo de la mano derecha. Esta propiedad se manifiesta cuando la imagen del objeto en un espejo no es idéntica al objeto que la produce y no es posible sobreponerla con él, por lo cual se concluye que los dos objetos son quirales. Si por el contrario, los dos objetos se pueden sobreponer, se denominan aquirales o simétricos, y poseen por lo menos un plano de simetría que divide al objeto en dos mitades que son imágenes especulares entre sí.

La naturaleza en conjunto es quiral, es decir asimétrica. Muchas de las moléculas que constituyen los organismos vivos son de naturaleza quiral y, en la mayoría de los casos, la naturaleza ha seleccionado una única forma enantiómera. Por ejemplo, las proteínas de todos los organismos vivos están constituidas exclusivamente por la forma L (levógira) de sus aminoácidos, en tanto que los hidratos de carbono están formados por unidades de azúcares exclusivamente de las formas enantiómeras D (dextrógiras).

Inclusive se han observado formas enantioméricas en las moléculas de DNA y RNA. Al parecer la característica quiral en el ADN, tanto en los genes como en las proteínas, ha emergido en macromoléculas definidas como de carácter terciario en nuestro universo.

La quiralidad no sólo se refiere a la estructura de las moléculas que componen los organismos sino que se manifiesta en su función. Las enzimas, que son proteínas que catalizan las reacciones químicas esenciales para la vida, están formadas por componentes quirales. De esta forma cuando actúan sobre su sustrato, son capaces de distinguir entre las formas enantiómeras de éste y actuar sobre una de ellas. Lo mismo sucede con las proteínas que actúan como receptores químicos, como es el caso del limoneno, molécula que posee dos formas enantiómeras, que son reconocidas por los receptores sensoriales, una de ellas huele a naranja y la otra a limón. Podría, deducirse entonces, que la selectividad del receptor o de los sustratos enzimáticos está relacionada con la quiralidad.

ENANTIÓMEROS

Con frecuencia las moléculas poseen isómeros que son cuerpos químicos que poseen el mismo número de elementos. La isomería es un fenómeno por el cual dos sustancias de igual fórmula química o empírica presentan una estructura molecular diferente y propiedades distintas. La isomería puede ser plana o espacial, de cadena (los isómeros se diferencian por la estructura de sus cadenas orgánicas) u óptica, cuando las dos estructuras son simétricas respecto al plano, pero uno de ellos desvía la luz polarizada a la derecha y el otro a la izquierda.

Se dice que una molécula es quiral si puede escribirse en dos formas, donde cada una es la imagen especular de la otra; es decir, si poseen enantiómeros o isómeros ópticos.

El enantiómero posee un centro estereogénico que corresponde al carbono quiral, carbono asimétrico, que está unido a cuatro radicales diferentes y, por lo tanto la longitud de sus enlaces es diferente. Los radicales se denominan a, b, c y d. (Figura 1).

Los enantiómeros poseen propiedades físicas diferentes, por ejemplo, un enantiómero puede rotar con la luz polarizada hacia la derecha en sentido de las manecillas del reloj, razón por la cual se le denomina levógiro, D-enantiómero o R-enantiómero, (R, de rectus). Si por el contrario, gira hacia la izquierda, en sentido contrario a las manecillas del reloj, se le designa como dextrógiro, L-enantiómero o S-enantiómero (S, de sinister). También se señalan como (+) para la forma dextrógira y (-) para la forma levógira.

Los enantiómeros pueden tener propiedades diferentes y uno de ellos o ambos pueden poseer el principio activo de la molécula. El enantiómero que posee el principio activo se denomina eutómero y se llama distómero al enantiómero que no lo posee. En el caso de la mianserina, el S-mianserina es el eutómero y el L-mianserina es el distómero.

Los dos enantiómeros, dextro o levógiro, se presentan en igual proporción, dentro de una mezcla que es denominada mezcla racémica y pueden ser separados mediante procedimientos de síntesis catalítica.

FIGURA 1.

Los centros estereogénicos de las moléculas quirales

Los enantiómeros tienen idénticas propiedades fisicoquímicas excepto que ellos rotan el plano de la luz polarizada en direcciones opuestas: dextrorrotatorio [D o (+)] o levorrotatorio [l or (-)] enantiómeros

Si un enantiómero posee la propiedad farmacológica y terapéutica, el segundo enantiómero puede presentar varias alternativas, como por ejemplo, ser inactivo, poseer la propiedad terapéutica en menor intensidad, poseer una acción antagonista, poseer una acción no deseada o tóxica o, inclusive, poseer una acción farmacológica totalmente diferente.

Veamos algunos ejemplos. La talidomina se prescribió como antiemético a mujeres embarazadas y fue suspendida su prescripción por el alto índice de teratogenicidad. Los estudios demostraron que la R-talidomida poseía el efecto antiemético y que la S-talidomida era la responsable del efecto teratogénico. En este caso un enantiómero posee la actividad deseada y el otro posee una acción tóxica. Igual sucede con la pilocarpina: la (-)-pilocarpina es anestésico local pero la (+)-pilocarpina se metaboliza a o-toluidina que induce metahemoglobinemia.

En otros casos un enantiómero posee la actividad deseada y el otro es inactivo. Así sucede con el R-lorsatan que posee las propiedades antihipertensivas, el S-citalopram que es el responsable de la inhibición de la recaptación de serotonina o el S-enantiómero de los profenos AINES que es el responsable de la actividad inhibitoria de los COX.

Algunas veces el enantiómero 1 es el activo pero el segundo enantiómero posee escasa actividad. Es el caso de la warfarina donde ambos enantiómeros son responsables de la actividad anticoagulante o de la fluoxetina, donde los enantiómeros levo y dextro son responsables de la inhibición de la recaptación de serotonina.

En ocasiones, un enantiómero es activo y el otro se comporta como antagonista. Tal es el caso del (+)-pícnadol, un agonista μ -opiáceo que es antagonizado por el (-)-pícnadol.

Por último, ambos enantiómeros poseen actividades diferentes. Por ejemplo, la L-indacrinona es un diurético y la R-indacrinona es un uricosúrico.

La mayoría de las medicaciones sintéticas comercializadas actualmente son mezclas racémicas. A principios de la década de los noventa, existían en el mercado mundial 1850 fármacos, 523 de origen natural o semisintético y 1327 sintéticos. En el grupo de los fármacos naturales sólo 6 eran simétricos (aquirales) y 517 eran quirales, de los cuales 509 correspondían a un enantiómero único y 8 a la mezcla racémica de los enantiómeros. La situación es totalmente diferente en el grupo de los fármacos sintéticos: de los 1327

fármacos, 790 son simétricos y 528 son quirales, de los cuales sólo 61 corresponden a un enantiómero mientras que 467 son mezclas racémicas.

Las cifras anteriores seguramente han variado porque la investigación farmacológica se mueve actualmente hacia la síntesis de fármacos quirales, con un enantiómero. En el campo de los antidepresivos, por ejemplo, la fluoxetina, el citalopram y la mirtazapina son mezclas racémicas, en tanto que la sertralina y la paroxetina, fueron introducidas al mercado, hace diez años, como enantiómeros. En el año 2002 se introdujo en el mercado, después de haber sido obtenido por síntesis simétrica catalítica, al escitalopram, el s-enantiómero del citalopram,

El uso de los enantiómeros en psicofarmacología, según BRIAN LEONARD, ofrece cuatro beneficios. En primer lugar, el empleo únicamente del enantiómero puede representar reducción en la dosis, manteniendo los efectos terapéuticos; por ejemplo, la actividad nociceptiva del D-nefopam es mayor que la observada al utilizar la mezcla racémica o el L-nefopam, manteniendo el mismo nivel de toxicidad, por lo tanto, el enantiómero activo ofrece mayor eficacia, dosis por dosis, que el racemato.

En segundo término, puede hacer más fácil la investigación de la dosis-respuesta, porque no existe razón para suponer que la mezcla racémica posea el enantiómero activo en el nivel terapéutico óptimo, porque uno de los isómeros puede ser inactivo o las curvas de dosis-respuesta de ambos enantiómeros pueden coincidir. Por ejemplo, la relación de la dosis respuesta de la tioridazina en la producción de catalepsia en las ratas sugiere que la mezcla racémica es doce veces más potente que la (+)-tioridazina y tres veces más potente que la (-)-tioridazina, al medir sus concentraciones en el núcleo estriado de las ratas.

En tercer lugar, al utilizar únicamente un enantiómero es posible reducir en los pacientes las variaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. Por ejemplo, el coeficiente de variación de los parámetros farmacocinéticos de la metadona alcanza el 70% con la consiguiente disminución de las consecuencias clínicas indeseables.

Por último, al utilizar el enantiómero activo se reduce la toxicidad que puede producir el estereoisómero terapéuticamente inactivo. Es el caso de los enantiómeros de la bupivacaina y la ropivacaina que son menos cardiotóxicos que sus mezclas racémicas.

LA SÍNTESIS SIMÉTRICA CATALÍTICA

La mayoría de las reacciones clásicas de síntesis no pueden distinguir entre las formas enantiómeras de un compuesto. Los primeros métodos desarrollados para obtener formas enantiómeras puras estaban basados en la resolución de las mezclas racémicas, es decir, en la separación de las mezclas de los dos enantiómeros, obtenidas al final de la síntesis, procedimiento costoso, porque la forma enantiómera deseada sólo corresponde a la mitad del producto obtenido en la síntesis.

Los investigadores se dieron a la tarea de desarrollar reactivos quirales que permitieran introducir la quiralidad deseada en el producto obtenido, con una mayor producción del enantiómero deseado. Estas son las reacciones de síntesis asimétrica, métodos que permiten obtener como resultado de una reacción un exceso de una de las formas enantiómeras.

En la síntesis asimétrica catalítica la quiralidad no está en el material de partida o en el reactivo utilizado sino en una sustancia que actúa como catalizador, de manera que, una sola molécula quiral de catalizador es capaz de "introducir" quiralidad en millones de moléculas del producto de la reacción.

El desarrollo de este tipo de catalizadores, que usualmente son compuestos de coordinación de metales de transición como el osmio, rodio o rutenio, ha merecido que se conceda el premio Nobel de Química en el año 2001 a WILLIAM S KNOWLES, RYOJI NOYORI y K. BARRY SHARPLESS.

EL PREMIO NOBEL DE QUÍMICA 2001

Las contribuciones de KNOWLES y NOYORI, por las que comparten el premio Nobel, consisten en el desarrollo de catalizadores que permiten realizar reacciones de hidrogenación quiral. Los trabajos iniciales de KNOWLES a finales de los años setenta, en la compañía Monsanto, en Saint Louis, Estados Unidos, con catalizadores de hidrogenación basados en metales de transición en los que incluyó como ligando una fosfina quiral, le llevaron a desarrollar la primera síntesis asimétrica catalítica industrial, la síntesis de la L-DOPA, precursor de la dopamina y aminoácido esencial en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Los catalizadores para hidrogenación asimétrica desarrollados por NOYORI en la universidad de Nagoya, se basan en complejos de rodio o rutenio con la fosfina quiral BINAP que ha permitido desarrollar el catalizador BINAP para la síntesis asimétrica del mentol, utilizado como aroma. Merced a este trabajo, la compañía japonesa Takasago produce desde 1980 mediante este proceso más de la mitad del mentol producido en el mundo.

Los trabajos de BARRY SHARPLESS, en el Scripps Research Institute en La Jolla, California, Estados Unidos, han permitido desarrollar reacciones de epoxidación y de dihidroxilación de olefinas con una alta selectividad enantiomérica, mediante la utilización de un catalizador quiral de titanio y osmio. Sus estudios han permitido la síntesis asimétrica del glicidol, un intermediario en la producción de los betabloqueadores, empleados en el tratamiento de la hipertensión arterial y de algunas enfermedades cardíacas.

ENANTIÓMEROS Y ANTIDEPRESIVOS

Los avances en la síntesis de las moléculas de los enantiómeros han permitido que la estereoquímica se aplique a la psicofarmacología, y se puedan obtener beneficios terapéuticos al prescribir los enantiómeros y no la mezcla racémica. Es posible que las medicaciones quirales permitan una reducción en la dosis, reduzcan las variaciones en el metabolismo, lo tornen más selectivo y aumenten la tolerancia al psicofármaco, con lo cual podría disminuir la frecuencia de los síntomas secundarios indeseables que hacen que el paciente abandone el tratamiento farmacológico.

Los beneficios obtenidos con los enantiómeros de los antidepresivos varían de una molécula a otra, y si se emplea el enantiómero o la mezcla racémica. Por ejemplo, El R-enantiómero de la mianserina puede bloquear el receptor 5HT₃ aunque no es el enantiómero que posee el efecto antidepresivo; en este caso, al administrar la mezcla racémica se produce una menor frecuencia de náuseas, que si se administra únicamente el S-mianserina.

En otros casos, ambos enantiómeros son responsables del efecto antidepresivo, como sucede con la fluoxetina, donde los dos isómeros producen inhibición de la recaptación de serotonina, aunque la S-norfluoxetina es el enantiómero que posee actividad inhibitoria de la recaptación de serotonina.

En algunos casos el distómero puede inducir el metabolismo del eutómero, como se observa en la metadona, pero este fenómeno no se ha apreciado en los antidepresivos. Sin embargo, si ambos enantiómeros son metabolizados por diferentes enzimas, uno de ellos puede inducir el metabolismo del otro. Los estudios in vitro sugieren que el S-citalopram presenta selectividad para ser metabolizado por las enzimas CYP3A4 y CYP2C19 en tanto que el R-citalopram es metabolizado por las enzimas CYP2D6.

En términos de eficacia clínica se acepta que no existen diferencias entre las moléculas antidepresivas, ya sean utilizadas como enantiómeros o como racematos. En teoría, se acepta que cuando se utilizan las mezclas racémicas (citalopram, mirtazapina, fluoxetina) es porque han demostrado que son más

eficaces y poseen menos efectos indeseables que si se utilizan sus isómeros. De igual forma, los estudios de investigación han mostrado que con el uso de las formas enantiómeras (sertralina, paroxetina) se obtienen mejores resultados que si se emplearan las formas racémicas.

Sin embargo, los estudios muestran que la forma S-citalopram posee un mejor perfil terapéutico que la mezcla racémica, aunque mantiene igual eficacia clínica, razón por la cual los laboratorios Lunbeck han decidido comercializar el escitalopram (S-citalopram).

Las ventajas que han encontrado los investigadores del escitalopram son varias. En primer lugar, los estudios de comparación de dosis-eficacia han mostrado que es necesario utilizar una dosis menor de escitalopram (10 mg) que la utilizada regularmente de citalopram (20 mg). En segundo lugar, el escitalopram comparado con el citalopram y el placebo, ha demostrado que su acción antidepresiva se presenta en forma más rápida, entre la primera y segunda semanas de tratamiento. Además, el escitalopram posee propiedades ansiolíticas que superan el perfil farmacológico del citalopram y, por último, los efectos indeseables tienen una menor incidencia cuando se emplea el escitalopram, comparados con el citalopram.

En síntesis, el escitalopram parece cumplir con los requisitos necesarios para suponer que un enantiómero es mejor que la mezcla racémica: una menor dosis para alcanzar eficacia equivalente, un perfil favorable de la relación beneficio/riesgo y una mayor rapidez en la aparición de los efectos terapéuticos. Estos hechos, han permitido la aprobación del escitalopram, tanto en Estados Unidos como en Europa, como una nueva alternativa terapéutica en el tratamiento de la depresión y la ansiedad.

Las investigaciones continúan y la psicofarmacología prosigue en su afán de obtener y desarrollar productos quirales que sean eficaces, que actúen pronto y que posean un mínimo nivel de efectos secundarios e interacciones farmacológicas.

LECTURAS SELECCIONADAS

ARIÈNS E.J.

Stereochemistry, a basis for sophisticated nonsense in pharmacokinetics and clinical pharmacology. *Eur J Clin Pharmacol*, 1984; 26: 663-668.

CANALS F.

Moléculas asimétricas para un mundo asimétrico. *Perceptnet*, noviembre 2001. www.perceptnet.com

GORMAN J.

Comparison of efficacy in placebo-controlled trials of escitalopram and citalopram. Presented at the annual meeting of the American Psychiatric Association. 2001, 5-10 may, New Orleans, USA.

HINDMARCH I.

The enantiomer debate: current status and future directions. *Hum Psychopharmacol* 2001; 16(S2): S101-104.

LEONARD B.E.

An introduction to enantiomers in psychopharmacology. *Hum Psychopharmacol*, 2001;16(S2): S79-84.

LYDIARD MD.

Effects of escitalopram on anxiety symptoms of depression. Presented at the annual meeting of the American Psychiatric Association. 2001, 5-10 may, New Orleans, USA.

MONTGOMERY S.A, LOFT H., SÁNCHEZ C, REINES E.H., PAPP M.

Escitalopram (S-enantiomer of citalopram): clinical efficacy and onset of action predicted from a rat model. *Pharmacol Toxicol*, 2001; 88: 282-286.

STAHL S.M., NIERENBERG A.A., GORMAN J.M.

Evidence of early onset of antidepressant effect of randomized controlled trials. *J Clin psychiatry* 2001; 62(suppl. 4): 17-23.

TORRES H.

"Quiralidad en la teoría de la información aplicada al lenguaje genético". *Revista Facultad de Ingeniería Universidad de Chile*, 1999; 6: 35-40.

Pilar García Morales.
Eduardo Torrealba F.

NEUROPSICOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA

1. Conferencia dictada en el IX Congreso Colombiano de Psiquiatría Biológica, realizado en Bogotá, abril 22 de 2002.

HISTÓRICAMENTE El cerebro ha sido visto como una caja negra, donde sabemos con relativa exactitud qué respuestas estamos obteniendo ante un estímulo determinado, pero ignoramos cómo el cerebro procesa la información. En el afán por comprender este fenómeno, ha sido abordado más con creencias y fantasías que con parámetros mensurables, actitud, que afortunadamente, ha cambiado en los últimos años.

La tendencia localizacionista, en la cual se supone que las funciones se encuentran situadas en áreas específicas y la holística, la cual propone que el cerebro trabaja como una unidad, se impusieron alternativamente como modelos explicativos de las funciones cerebrales. Los modelos recientes se basan en el concepto de redes neuronales funcionales, ya propuesto por LURIA, donde se considera que para cada función mental superior existen puntos críticos, pero todo el cerebro puede participar en ella. Por ejemplo, los hipocampos son puntos críticos para la información exteroceptiva (memoria reciente) y las amígdalas cerebrales son puntos críticos para la información interoceptiva.

La neuropsicología de la esquizofrenia se inicia con KRAEPELIN (1919) quien describió los trastornos de atención de la esquizofrenia y la denominó Demencia Precoz. Los estudios posteriores de SHAKOW y HUSTON (1936) reportaron aumento de los tiempos de reacción, en tanto que GOLSTEIN (1959) observó pérdida de la capacidad de abstracción.

En las últimas décadas el avance ha sido vertiginoso debido, por un lado, al avance en las neurociencias y de los modelos neuropsicológicos que han permitido explicar la clínica de la esquizofrenia y, por otro, a que las variables cognoscitivas, según su presencia, le han dado valor pronóstico.

El hecho de que los antipsicóticos atípicos o de segunda generación actúen sobre algunos de los déficit, ha puesto en evidencia que estas deficiencias no son debidas a los antipsicóticos típicos o de primera generación, sino que son características intrínsecas de la esquizofrenia.

DIFICULTADES METODOLÓGICAS

La investigación de los aspectos neuropsicológicos de los pacientes con esquizofrenia presenta algunos problemas metodológicos. Por ejemplo, en el diagnóstico, ¿es la esquizofrenia una enfermedad única o un síndrome esquizofrénico? Los individuos preesquizofrénicos o con riesgo, muestran resultados cognoscitivos deficientes, sin haberse podido establecer un perfil universal. También existen dificultades para definir "estado de reposo", explicar las diferencias de los resultados entre los pacientes ambulatorios y los

institucionalizados y explicar la influencia del nivel educativo del paciente, si se tiene en cuenta que la mayoría de los pacientes esquizofrénicos parecen tener un nivel educativo menor comparados con la población general y porque la mayoría de las pruebas neuropsicológicas se ven influenciadas en forma importante por el nivel de escolaridad.

En segundo lugar, es necesario evaluar el papel que juega la motivación en los resultados de las evaluaciones neuropsicológicas. Los primeros estudios con pruebas neuropsicológicas plantearon el problema de la falta de motivación en los pacientes esquizofrénicos y trataron de solucionarlo mediante el ofrecimiento de cigarrillos, como pago al paciente, para asegurar el desempeño en la realización de las pruebas. Hoy en día, se sabe que la falta de motivación, al menos en parte, es inherente al cuadro sintomático.

Respecto al tratamiento es necesario precisar los resultados de las evaluaciones en los pacientes que no han recibido tratamiento, como en quienes sí lo han recibido. Se han realizado estudios en pacientes que no han recibido tratamiento y se han comparado los resultados con los pacientes que sí lo habían recibido, con el objeto de precisar si el déficit cognoscitivo es producto de la medicación recibida o hace parte del síndrome esquizofrénico. Además, el número de pacientes que no recibe tratamiento deberá ser cada día menor, debido a la intervención temprana, que se preconiza para los pacientes en su primer episodio psicótico y para los individuos con riesgo de presentar la enfermedad esquizofrénica.

En los pacientes que reciben medicación los resultados neuropsicológicos son diferentes dependiendo del tipo de antipsicótico que el paciente recibe, no sólo en cuanto a si son de primera o de segunda generación sino, que inclusive se han observado variaciones dependiendo del antipsicótico atípico o de segunda generación que se prescribe.

CORRELACIÓN NEUROBIOLÓGICA Y NEUROPSICOLÓGICA

El diseño de programas de rehabilitación cognoscitiva en pacientes esquizofrénicos, también es una muestra de los avances en la neuropsicología de la esquizofrenia. Buena parte de la investigación actual se está enfocando en este aspecto, porque los programas contribuyen directamente a mejorar el pronóstico y aportan nuevos elementos para la comprensión de los procesos cognoscitivos.

Los programas de rehabilitación cognoscitiva son cada vez más completos, tienen significado clínico, porque se obtienen resultados cognitivos y un impacto en la capacidad funcional del paciente y porque poseen validez ecológica, es decir, que los resultados obtenidos a nivel de "laboratorio" pueden ser transferidos a la vida real.

Los estudios dirigidos a establecer los substratos anatómicos de la esquizofrenia se basan en métodos cuantitativo-morfométricos y estadísticos. La teoría de que los cambios cerebrales (en estudios post mortem, en tomografía axial computada -TAC- y resonancia magnética nuclear -RMN-) son el reflejo de trastornos tempranos del desarrollo cerebral, como suponen los problemas de migración neuronal, se ha ido fortaleciendo con los resultados de los estudios más recientes.

En los estudios morfológicos, se han encontrado atrofia neocortical difusa, anormalidades en los lóbulos temporales, en la corteza prefrontal y en los núcleos subcorticales, agenesia del cuerpo calloso y, más recientemente, atrofia del vermis cerebeloso. Estos resultados nos permiten concluir que la morfología de la esquizofrenia tiene una neuropatología inespecífica y baja sensibilidad.

Los resultados de los estudios de neuroimágenes funcionales apoyan a las teorías que centradas en disfunciones complejas de regiones cerebrales múltiples postulan la existencia de anormalidades en los circuitos neuronales, teorías que han permitido un mejor entendimiento de los mecanismos que subyacen a los signos y síntomas propios de la esquizofrenia.

Los resultados de las pruebas cognoscitivas, donde se han hallado dificultades en la memoria de trabajo (working memory) y en la capacidad de mantener la atención en tareas no automáticas, que exigen un esfuerzo cognitivo, han sido relacionados con disfunción de la corteza prefrontal dorsolateral, en tanto que las dificultades en la atención focalizada, en la memoria de trabajo y en la fluidez verbal, han sido vinculadas con disfunción de la corteza asociativa heteromodal prefrontal, temporal y parietal, hallazgos que han sido correlacionados con estudios volumétricos por RMN.

Los estudios de los déficit cognoscitivos en esquizofrenia han reportado alteraciones atencionales, deterioro mnésico, déficit en las funciones ejecutivas, alteraciones práxicas, y tiempos de ejecución aumentados.

La atención es una función compleja muy sensible a las alteraciones del sistema nervioso central, la cual puede fallar de múltiples maneras: en la capacidad para mantenerse sostenida a lo largo de un período para completar una tarea, en el control, en centrarse en el objetivo o en percibir la información del medio para finalizar con éxito la tarea propuesta. Las alteraciones atencionales se han relacionado con baja receptividad a los estímulos externos, incapacidad para identificar e inhibir estímulos irrelevantes y dificultades en cambiar la atención de un estímulo a otro.

El deterioro mnésico es inespecífico para algunos autores. Se han estudiado las diferentes modalidades de la memoria (sensorial, visual, verbal -tanto a mediano como a largo plazo-) y los resultados parecen ser independientes de la motivación, del rendimiento en otras funciones cognoscitivas y del tiempo de evolución de la enfermedad.

Los estudios han encontrado déficit en las funciones ejecutivas, con relativa preservación de la atención y la memoria de trabajo, hallazgos que han sido relacionados con un mayor número de respuestas perseverantes, tanto en tareas conceptuales como psicomotrices, dificultad en la capacidad de inhibición de las respuestas, de la capacidad de planificar, de organizar acciones, aumento de la rigidez mental o falta de flexibilidad, la falta de iniciativa y la anhedonia.

Los tiempos de ejecución aumentados se relacionan con la disminución en la capacidad de respuesta y en el tiempo de reacción, la dificultad para detectar señales preparatorias que ayuden a responder, así como un procesamiento lento de la información visual, auditiva y verbal.

Los déficit cognoscitivos descritos tienen las siguientes características: 1) perduran en el curso de la enfermedad, 2) en algunos casos, se acentúan en el curso de la patología, aunque HEATON y cols. afirman que, en pacientes ambulatorios, el déficit tiende a ser estable, 3) no son específicos, pero difieren en cuanto a magnitud y perfil, 4) los pacientes con esquizofrenia en estudios anatomopatológicos presentan demencia tipo Alzheimer en la misma proporción que la población general.

LAS PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS

En un principio se utilizaron las baterías fijas o grupos de pruebas que no habían sido seleccionadas pensando específicamente en la patología a estudiar. En general, el empleo de las baterías fijas de pruebas requiere de tiempos prolongados, lo cual es un problema por tratarse de un grupo de pacientes donde la anhedonia y la falta de motivación hacen parte del complejo sintomático.

Algunas de las baterías utilizadas han sido el Halstead Reitan, Luria Nebraska, el Programa de Integración y Exploración Neuropsicológica (PIEN) o Test Barcelona y la Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS). Esta última batería de BÁRBARA WILSON, es una batería ecológica que estudia las funciones ejecutivas y que fue utilizada en varios estudios con pacientes esquizofrénicos, a partir de los resultados contradictorios encontrados en otros estudios, y cuyo objetivo era saber si estas contradicciones estaban en relación con el grado de dificultad en las actividades de la vida diaria.

Las baterías flexibles usan pruebas ad hoc para evaluar funciones específicas. Se utilizan con frecuencia el Wisconsin Card Sorting Test (WCST), la Torre de Hanoi, la Torre de Londres, el Test de Stroop, la prueba de recorrido A y B (Trail Making Test), el Continuous Performance Task (CPT), la fluidez lexical con consigna fonética (FAS), las secuencias de posturas de LURIA, pruebas de memoria a corto plazo y aprendizaje verbal.

El WCST es una prueba excelente diseñada para poner en marcha las funciones frontales. Cuando un individuo realiza las tareas requeridas en el WCST, se activan las áreas frontales en las neuroimágenes funcionales; sin embargo, la interpretación de estos resultados presenta algunos problemas metodológicos. Se han encontrado sujetos sanos con bajos rendimientos en la prueba y, por el contrario, también se han reportado sujetos con traumatismo craneoencefálico frontal severo con altos rendimientos en el WCST. Los resultados no cumplen con los criterios de normalidad, por lo que no se pueden interpretar mediante la estadística paramétrica, utilizada en los manuales de uso común para esta prueba. Como en muchas otras pruebas neuropsicológicas, los resultados en el WCST están influidos por la escolaridad, la edad y la inteligencia, resultados que disminuyen el grado de confiabilidad.

PARADIGMAS EXPERIMENTALES

Existen diversos enfoques neuropsicológicos: los enfoques de experiencias subjetivas, donde se han realizado varios cuestionarios de preguntas. Uno de los más relevantes es el Inventario Psicopatológico de Frankfurt (IPF), con 98 preguntas de síntomas y 10 subescalas fenomenológicas; los rendimientos neuropsicológicos con el uso de baterías de pruebas neuropsicológicas y, por último, los paradigmas experimentales, con los cuales se trabaja en conjunto con las neuroimágenes funcionales.

En los años sesenta se comenzó a utilizar el término ataxia esquizofrénica, término que posteriormente entró en desuso, para renacer hace algunos años, cuando las nuevas investigaciones encontraron que el cerebelo juega un papel importante en la fisiopatología de la esquizofrenia.

Actualmente se estudia el posible papel que juegan en la producción de los síntomas esquizofrénicos las conexiones de la corteza prefrontal con el cerebelo, particularmente el vermis, cuyas alteraciones están asociadas al síndrome cerebeloso afectivo cognoscitivo, que comparte síntomas con la esquizofrenia. Esta hipótesis trata de explicar en forma integral, los resultados obtenidos en los estudios clínicos, los estudios con neuroimágenes y los resultados de las valoraciones neuropsicológicas de los pacientes con esquizofrenia.

NANCY ANDREASEN ha desarrollado un modelo en donde la dismetría cognoscitiva es considerada como el déficit fundamental de la esquizofrenia. Desde el punto de vista neurológico, la dismetría es una alteración en la coordinación fluida de la actividad motora que conduce a anomalías tales como, la incapacidad para realizar movimientos repetitivos y alternantes (adiadococinesia) o inestabilidad de la marcha.

La dismetría cognoscitiva es el equivalente mental de la dismetría motriz: una alteración de la coordinación fluida de la actividad mental que es el marcador de la cognición normal, según SCHMAHMANN, y corresponde a una anomalía en el circuito córtico-cerebeloso-talámico-cortical. Los indicadores blandos de pobre coordinación en pacientes esquizofrénicos proveen una clave sobre la alteración del proceso básico que regula la sincronización entre pensamiento y acción.

La incapacidad para filtrar, procesar y enfocar la atención puede explicar el amplio rango de síntomas de la esquizofrenia, por ejemplo, un defecto en el procesamiento de la información puede llevar a experimentar alucinaciones, delirios, desorganización del lenguaje, conducta desorganizada y todo el rango de síntomas negativos.

Estos hechos, permiten suponer que en la esquizofrenia no existe una alteración de un proceso específico, sino que corresponde a un metaproceso.

La cognición es una variable dimensional que debe ser tenida en cuenta en la esquizofrenia y podría arrojar luces sobre la participación de los circuitos implicados en la formación de los síntomas, sobre la respuesta a los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, y sobre el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes y sus familiares.

LECTURAS SELECCIONADAS

ANDREASEN N.C., O'LEARY D.S., y col.

Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. Proc Natl Acad Sci, USA, 1996; 93: 9985-90.

ANDREASEN N.C., PARADISE S., y col.

Cognitive dysmetria as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-cerebellar circuitry?, Schizophr Bull 1998; 24(2): 203-18.

ANDREASEN N.C.

Neuroimaging and Neurobiology of Schizophrenia. En: Contemporary Psychiatry. Editado por: K Miyoshi, CM Shapiro, M Gaviria, Y Morita. Tokio: Springer 2001.

BARTA P.E., PEARLSON G.D., et al.

Superior temporal gyrus volumen in schizophrenia. Schizophr Res 1990; 3: 22.

BEDIA M.A., ARRIERTA M., TAZON A., FERNÁNDEZ-MODAMIO M., GONZÁLEZ B., LATRA I.

Psicosocial rehabilitation in schizophrenia: variables related with rehabilitation. Actas Esp Psiquiatr 2001; 29(6): 357-67.

BELL M., GRIEG T.; KAPLAN E., BRYSON G.

Wisconsin Card Sorting Test dimensions in Schizophrenia: Factorial, Predictive and divergent validity. J Clin Exp Neuropsychol, 1997; 19: 933-41.

BELL M., BRYSON G., GREIG T., CORCORAN C., WEXLER B.E.

Neurocognitive enhancement therapy with work therapy: effects on neuropsychological performance. Arch Gen Psychiatry 2001; 58(8): 763-8.

BOONE K.B., GHAFFARIAN S., LESSER I.M., et al.

Wisconsin Card Sorting Test performance in healthy, older, adults: relationship to age, sex, and education. J Clin Psychol, 1993; 49: 54-60.

CHUA S.E.; MCKENNA P.J.

Schizophrenia-a Brain Disease? A critical review of Structural and functional cerebral abnormality in the disorder. Br J of Psychiatry 1995; 166: 563-82.

CUESTA M.J., PERALTA V.

Trastornos cognitivos en la esquizofrenia. En: Las esquizofrenias. Chinchilla. A. (ed). Barcelona: Masson 169-182.

EVANS J.J., CHUA S.E., MCKENNA P.J., WILSON B.A.

Assessment of the dysexecutive syndrome in schizophrenia. Psychol Med 1997; 27: 635-46.

EVERETT J., LAPLANTE L.

Déficits d'attention et schizophrénie. Approches multidisciplinaires et Test de Stroop. Encéphale, 1991; 17: 171-8.

FAN J., MCCANDLISS B.D., SOMMER T., RAZ A., POSNER M.I.

Testing the efficiency and independence of attentional networks. J Cogn Neurosci 2002; 14(3): 340-7.

FRITH C.D., GRABY P.M.

rCBF studies of prefrontal function and their relevance to psychosis. En: Boller F., Grafman (eds.). Handbook of Neuropsychology, vol 10. Elsevier Science, New York, 1995.

GAMBINI O., MACCIARDI, ABBRUZZEAE, SCARONE S.

Influence of education on WCST performances in schizophrenic patients. Intern J Neuroscience, 1992; 67: 105-9.

GARCÍA-MORALES P., URBINA D., TORREALBA E.

Methodological difficulties in the use of WCST. (Abstract). XI World Congress of Psychiatry. Hamburg, august 6-11, 1999.

GAZZANIGA M.S. (ED.).

The Cognitive Neuroscience. MIT Press, Cambridge, 1995.

GOLD J.M., CARPENTER C.J., GOLDBERG T.E., WEINBERGER D.R.

Forms of memory failure in schizophrenia. J Abnormal Psych, 1992; 101: 487-94.

GOLDBERG T., WEINBERGER D.R.

Probing prefrontal function in schizophrenia with prefrontal function in schizophrenia with neuropsychological paradigms. Schizophrenia Bulletin, 1988; 14: 179-83.

GOLSTEIN M.J.

Concerning the concreteness in schizophrenia. Journal of Abnormal & Social Psychology, 1959, Jul: 146-148.

GUR R.E., PEARLOSN G.D.

Neuroimaging in schizophrenia research. Schizophr Bull, 1993; 19: 337-53.

HARVEY P.D.

Cognitive impairment in elderly patients with schizophrenia: age related changes. Int J Geriatr Psychiatry, 2001; 16: S78-S85.

HEATON R., GLADSJO J.A., PALEMER B.W., et al.

Stability and course of Neuropsychological deficits in Schizophrenia. Arch Gen Psych, 2001; 58(1).

HEILMAN K., VALENSTEIN E.

Clinical Neuropsychology. 3rd ed. Oxford University Press, New York, 1993.

HULSJOFF POL H.E., SCHNACK H.G., BERTENS M.G., et al.
Volumen changes in gray matter in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2002;159: 244-50.

KASPER S.
First episode of schizophrenia: the importance of early intervention and subjective tolerability. *J Clin Psychiatry*, 1999; 60(S23): 5-9.

KRAEPELIN E.
Dementia Praecox and Paraphrenia. E&S Livinston, Edinburgh, 1919.

KURTZ M.M., MOBERG P.J., MOZLEY L.H., SWANSON C.L., GUR R.C., GUR R.E.
Effectiveness of an attention-and memory-training program on neuropsychological deficits in schizophrenia. *Neurorehabil Neural Repair*, 2001; 15(1): 75-80.

LEE M.A., MELTZER H.Y.
Effects of Clozapine on cognitive functions in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 1994; 55: 82-87.

LURIA A.R.
Las funciones corticales superiores del hombre, Editorial Científico Técnica, La Habana, 1982.

MJELLEN N., KRINGLEN E.
Schizophrenia: a review with emphasis on the neurodevelopmental hypothesis. *Nord J Psychiatry*, 2001; 55: 301-9.

NIIZATO K., GENDA K., NAKAMURA R., IRITANI S., IKEDA K.
Cognitive decline in schizophrenics with Alzheimer's disease: a mini-review of neuropsychological neuropathological studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2001; 25(7): 1359-66.

OKUGAWA G., SEDWALL G., NORDSTROM M., et al.
Selective reduction of the posterior superior vermis in men with chronic schizophrenia. *Schizophr Res*, 2002; 55: 61-7.

PANTELIS C., BARNES T.R.E., NELSON H.E.
Is the concept of Frontal-Subcortical Dementia relevant to schizophrenia? *Br J of Psychiatry*, 1992; 160: 442-60.

PANTELIS C., BARNES T.R.E., NELSON H.E., et al.

Frontal-striatal cognitive deficits in patients with chronic schizophrenia. *Brain*, 1997; 120: 1823-43.

PURDON S.E., BARRY D.W., JONES M.D., et al.
Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with Olanzapine, Risperidone or Haloperidol. *Arch Gen Psychiatry*, 2000; 57: 249-58.

SCHLAEPFER T.E., HARRIS G.J., TIEN G.J., et al.
Decreased regional cortical gray matter volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 1994; 151: 842-8.

SCHMAHMANN J.D.
An emerging concept: the cerebellar contribution to higher function. *Arch Neurol* 1991; 48:1178-87.

SCHMAHMANN J.D., SHERMAN J.C.
The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*, 1998; 121: 561-79.

SHAKOW D., HUSTON P.E.
Studies of motor function in schizophrenia: I speed of tapping. *J Gen Psycho*, 1936; 15:63-108.

SHAKOW D.
Psychological deficits in schizophrenia. *Behav Science*, 1963; 8: 275-305.

STIP E, LUSSIER I.
The effect of Risperidone on cognition in patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry*, 1996; 41: 35-40.

SUMMERFET A.T.; ALPHS L.D., FUNDERBURK F.R., et al.
Impaired Wisconsin Card Sort performance in schizophrenia may reflect motivational deficits. *Arch Gen Psychiatry*, 1991; 48: 282-3.

SWAYZE V. II, ANDREASEN N., y col.
Developmental abnormalities of the corpus callosum in schizophrenia. *Arch Neurol*, 1990; 47: 805-8.

WISER A., ANDREASEN N.C., O'LEARY D.S., y col.
Distributed dysfunction in cortico-cerebellar circuits cause "cognitive dysmetria" in schizophrenia. *Neuro Report*, 1998; 9: 1895-99.

Jorge Téllez-Vargas

TRATAMIENTO PSICOSOCIAL DE LA ESQUIZOFRENIA 1

Estigma y esquizofrenia

Objetivo de las terapias psicosociales

Adherencia al tratamiento

Síntomas depresivos y suicidio

Programas de psicoeducación

Intervenciones psicosociales de tipo individual

Terapia cognoscitivo comportamental

Intervenciones psicosociales de tipo familiar

1. Algunos contenidos del capítulo harán parte del capítulo "Tratamiento psicosocial de la esquizofrenia" del libro Psiquiatría y psicofarmacología de los doctores RENATO ALARCÓN y GUIDO MAZZOTTI, que será publicado por el Manual Moderno.

EL TRATAMIENTO farmacológico con neurolépticos reduce los llamados síntomas positivos pero no modifica los síntomas negativos, afectivos y cognoscitivos. Las investigaciones realizadas con los antipsicóticos atípicos o de segunda generación, han demostrado que estas medicaciones actúan sobre los síntomas negativos y positivos y pueden disminuir la intensidad de los síntomas afectivos y cognoscitivos. Sin embargo, ambos tipos de moléculas han mostrado ser ineficaces en aliviar las alteraciones cognoscitivas residuales y el deterioro social producido por la esquizofrenia, razón por la cual cerca del 40% de los pacientes continúan presentando síntomas psicóticos severos, independientemente de que continúen adheridos a un tratamiento farmacológico.

Las alteraciones cognoscitivas residuales y la pobreza en la interacción social son el resultado de la esquizofrenia, que en sí misma, es una enfermedad crónica deteriorante, y del funcionamiento cognoscitivo premórbido, que se encuentra más comprometido en los pacientes varones, que en las mujeres que padecen esquizofrenia.

El pronóstico sombrío de la esquizofrenia está relacionado en forma positiva con la presencia e intensidad de los síntomas negativos, el pobre ajuste social premórbido, el género masculino, la aparición del brote psicótico en etapas tempranas de la existencia, la aparición insidiosa de los síntomas, la demora en iniciar el tratamiento para el primer brote psicótico y la ausencia de eventos desencadenantes en la aparición de la sintomatología esquizofrénica. Los estudios realizados por HO y cols. encontraron que al cabo de dos años de seguimiento de un grupo de pacientes esquizofrénicos, el funcionamiento cognoscitivo y social del paciente antes de la aparición de los síntomas psicóticos y la presencia de síntomas negativos severos se relacionan con una pobre calidad de vida: desempleo, dependencia financiera de sus padres y cuidadores, escasas o nulas relaciones con amigos y escasa participación en actividades de ocio.

Frente a estos hechos es necesario evaluar criterios diferentes a los síntomas positivos o negativos, las tasas de recaídas y de nuevas hospitalizaciones para medir la evolución de la esquizofrenia. Se han propuesto como nuevos criterios al desempeño cognoscitivo, las habilidades sociales y el ajuste psicosocial, la calidad de vida, el empleo competitivo y la presencia de comorbidad con el abuso de alcohol o sustancias psicoactivas.

Los antipsicóticos, ya sean neurolepticos o de segunda generación, resultan ineficaces para corregir el compromiso y deterioro que la esquizofrenia ocasiona en estos nuevos parámetros. Para mejorar el déficit cognoscitivo y el deterioro de las actividades sociales se han empleado diferentes estrategias psicosociales, tales como, psicoterapia individual, entrenamiento en habilidades sociales, terapia familiar, rehabilitación cognoscitiva y entrenamiento para convivir con los síntomas psicóticos residuales, intervenciones que buscan, finalmente, mejorar la calidad de vida del paciente con esquizofrenia, mediante la consecución de empleo, búsqueda de la independencia económica, mejoramiento de las relaciones interpersonales o participación en actividades recreativas y de ocio.

Se considera que una medida indirecta de la eficacia de las estrategias psicosociales puede ser la disminución del número de recaídas clínicas y de nuevas hospitalizaciones y el obtener un mejor nivel en su calidad de vida.

PENN y MUESER, BUSTILLO y cols. y PILLING y cols. han analizado la eficacia de las estrategias psicosociales en el tratamiento de la esquizofrenia, mediante la revisión de los diferentes trabajos publicados. La mayor parte de los trabajos revisados por estos autores refieren que las medicaciones antipsicóticas se prescribieron en dosis óptimas, por lo cual la evaluación del efecto de las intervenciones psicosociales se puede realizar en forma válida y confiable.

Los resultados obtenidos son promisorios pero ponen de manifiesto las dificultades en la investigación y en la definición de los términos, lo cual no permite generalizar ni extrapolar los resultados.

En promedio, según el trabajo de revisión de BUSTILLO y cols., las cifras de recaídas clínicas son menores en los grupos de pacientes que recibieron intervención familiar (26%) que en los grupos que recibieron un tratamiento rutinario (64%) y los beneficios de las intervenciones psicosociales son más perdurables si se mantienen durante un período superior a dos años.

Las observaciones clínicas de BROWN pusieron de manifiesto que el regreso al seno familiar del paciente que se ha recuperado de una crisis psicótica, se ve obstaculizado por los niveles altos de expresividad emocional de sus familiares. BROWN acuñó el término "emotividad expresada elevada" para referirse a las actitudes de crítica, hostilidad o sobreprotección, que se observa en algunos miembros de la familia, actitudes que originan nuevas recaídas clínicas, aunque el paciente continúe, en forma adecuada, con su tratamiento farmacológico.

Los mejores resultados se han observado en el grupo de pacientes en que los niveles de emotividad expresada (expressed emotion) disminuyó de "alto" a "bajo". Con frecuencia las recaídas clínicas aumentan los niveles de expresión emocional y se presentan en los pacientes más enfermos o crónicos. Es posible que la mejoría observada no solamente sea el resultado de las intervenciones psicosociales, sino que al disminuir las cifras de recaídas y nuevas hospitalizaciones disminuya también el grado de frustración y desesperanza de los familiares y cuidadores, y con ello se logre reducir los niveles de emotividad expresada.

Las investigaciones realizadas en China y con pacientes de origen hispano en Estados Unidos permiten concluir que las diferencias culturales parecen no tener un efecto específico en los resultados de las intervenciones psicosociales en pacientes con esquizofrenia.

ESTIGMATIZACIÓN Y ESQUIZOFRENIA

El estigma es la influencia malévola de una concepción de un grupo social que produce estragos en la vida de quien es infamado o afrentado. El inmenso daño que produce la estigmatización es debido a la internalización que hace la víctima de los valores negativos que posee el grupo cultural que estigmatiza. Este proceso cognoscitivo con frecuencia se convierte en un juicio negativo que permanece inalterado y que no cede a la argumentación.

Los pacientes con esquizofrenia y sus familiares son estigmatizados debido a la particularidad de los delirios y de las alucinaciones y a los comportamientos violentos e incontrolables, que son percibidos como peligrosos por los diferentes grupos sociales.

El estudio de PHILIPS y cols. encontró que el 60% de los familiares reportó discriminación moderada o severa de sus parientes esquizofrénicos y que ellos mismos en un 28% experimentaban estigmatización de tipo moderado a severo.

La percepción del estigma por parte del paciente es mayor cuando el paciente es un varón joven que presenta síntomas positivos, al parecer porque en la mayoría de los grupos culturales, se tienen mayores expectativas para el hombre que para la mujer. Sin embargo, las madres y esposas de los pacientes con esquizofrenia se sienten estigmatizadas en mayor grado que los padres y esposos de las pacientes.

La percepción del estigma es mayor en las familias cuando la enfermedad se torna crónica y deteriorante. La estigmatización produce en los pacientes y en sus familiares reacciones emocionales intensas, ambivalencia y hostilidad, que

son las responsables de las altas tasas de emotividad expresada, del tipo de crítica permanente o de sobreprotección al paciente, actitudes que están relacionadas con un incremento en las tasas de recaídas clínicas.

El programa de intervención psicosocial debe brindar estrategias para disminuir los efectos del estigma en los pacientes y en sus familiares y permitir la expresión adecuada de las emociones para aminorar los efectos negativos de las internalizaciones realizadas tanto por el paciente como por los familiares.

OBJETIVO DE LAS TERAPIAS PSICOSOCIALES

Las intervenciones psicosociales están encaminadas a lograr una mayor adherencia al tratamiento, mejorar las relaciones interpersonales y dotar al paciente y a la familia de estrategias para lograr la rehabilitación del déficit cognoscitivo y del aislamiento social que produce la esquizofrenia. Deben, además brindar, tanto al paciente como a familiares y cuidadores, el apoyo necesario para afrontar la discriminación y el rechazo de que es víctima el paciente esquizofrénico.

Las intervenciones psicosociales deben ayudar a pacientes y familiares a disminuir los niveles elevados de emotividad expresada, a afrontar nuevas realidades, como hospitalizaciones, recaídas clínicas, intentos de suicidio, conductas violentas o aparición de efectos secundarios indeseables, que con frecuencia minan la escasa autoestima del paciente y de la familia, producen sentimientos de frustración y desesperanza e impiden la continuidad del tratamiento farmacológico o psicoterapéutico.

La efectividad de las intervenciones psicológicas en el tratamiento de la esquizofrenia depende del establecimiento de una alianza terapéutica positiva con el paciente. Es necesario tener en cuenta, que el desarrollo de esta alianza, requiere de gran flexibilidad por parte del terapeuta, que permita superar las dificultades que continuamente se presentan durante el desarrollo del proceso terapéutico.

Los resultados positivos obtenidos con las intervenciones de tipo psicosocial reducen los costos del tratamiento al disminuir las cifras de recaídas y nuevas hospitalizaciones, al mejorar la calidad de vida y aminorar las limitaciones cognitivas, permitiéndole al paciente regresar a la vida laboral productiva y a un mejor ajuste social.

LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

Los pacientes con esquizofrenia muestran muy bajos niveles de adherencia al tratamiento, bien sea farmacológico o psicoterapéutico, debido a su poca capacidad de introspección, al estigma de la enfermedad, al desconocimiento de la etiología y el curso de los síntomas, a los efectos indeseables de los antipsicóticos y a la percepción por parte del paciente de posibles efectos negativos, como la llamada "disforia de los neurolépticos".

Los factores que pueden afectar la decisión del paciente de adherirse al tratamiento pueden ser considerados dentro del contexto del modelo de creencias en salud (Health Belief Model-HBM), que considera a la salud como el resultado de la interacción de diversos factores, entre los que se cuenta la percepción de vulnerabilidad o susceptibilidad a la enfermedad y de la severidad de la enfermedad, la percepción de los beneficios que se pueden obtener al seguir el tratamiento, de los costos económicos que se deben asumir y de las barreras (los estigmas, por ejemplo) que deben ser superadas durante el tratamiento.

En la esquizofrenia se han identificado dos factores que influyen en la escasa adherencia al tratamiento: los pacientes se sienten amenazados por su susceptibilidad frente a la enfermedad y porque creen que las medicaciones constituyen una de las barreras que deben superar ("no depender de las drogas").

Las intervenciones deben ayudar a modificar estas creencias mediante el aumento de la capacidad de introspección, el cambio de actitudes frente a las medicaciones y el reconocer los síntomas que requieren tratamiento farmacológico (exacerbación de los delirios y alucinaciones, sentimientos depresivos, disminución de la autoestima y de la calidad de vida).

Nuevas hospitalizaciones

Cada recaída clínica y cada nueva hospitalización rompen el débil equilibrio familiar y produce crisis en el seno de la familia. El paciente esquizofrénico, a diferencia del paciente con psicosis afectiva, frecuentemente cree que no requiere hospitalización, razón por la cual es necesario emplear métodos coercitivos y legales para internarlo. Este hecho origina aversión del paciente hacia las nuevas hospitalizaciones y hacia el tratamiento, que según GARDNER y cols. no es solamente el resultado de la hospitalización en contra de su voluntad, sino la respuesta emocional a la pérdida de dignidad y respeto que implica la hospitalización y la consiguiente pérdida de su autonomía. Este sentimiento con frecuencia permanece, aunque el paciente acepte, más tarde,

"que necesitaba la hospitalización". El resentimiento con frecuencia interfiere en el tratamiento y disminuye la adherencia.

La expresión de los resentimientos por parte del paciente puede originar sentimientos de culpa en sus familiares, sentimientos que interfieren con el tratamiento y limitan las posibilidades de reintegración cognoscitiva y social del paciente.

El programa de intervención psicosocial debe brindar estrategias para disminuir los resentimientos del paciente y los sentimientos de culpa de sus familiares y fortalecer la alianza terapéutica que permita superar la crisis de frustración y desesperanza que ha producido la nueva hospitalización.

Comorbilidad con abuso de alcohol y sustancias psicoactivas

Diferentes estudios demuestran que los pacientes con esquizofrenia y abuso de alcohol, con edades entre los 30-40 años, separados, divorciados o viudos, con historia familiar de psicopatología, utilizan con mayor frecuencia los servicios de salud y presentan mayores conflictos con la ley y la policía.

La intervención psicosocial debe incluir estrategias de prevención y diagnóstico precoz del alcoholismo o abuso de sustancias, debe brindar apoyo al paciente y a los cuidadores y suministrar la posibilidad de integrar al paciente y a la familia con grupos de ayuda especializados en adicciones.

Comportamientos violentos

El análisis de SWARTZ y cols., sugieren que el abuso de sustancias, junto con la presencia de síntomas psicóticos y la falta de contacto con los servicios de salud, son predictores de comportamientos agresivos y violentos y de conflictos con las autoridades policiales.

Ante los costos, cada vez mayores, de los tratamientos intrahospitalarios, se ha hecho necesario desarrollar estrategias para manejar las conductas agresivas del paciente con esquizofrenia dentro del ámbito comunitario. Para tal efecto, se emplean estrategias de diagnóstico precoz de la conducta violenta o agresiva, diagnóstico precoz y monitoreo del abuso de alcohol o sustancias psicoactivas, seguimiento permanente del paciente ambulatorio y técnicas, como el manejo de caso, para aumentar la adherencia al tratamiento ambulatorio, ya sea de tipo farmacológico o psicoterapéutico.

Aparición de efectos secundarios indeseables

La aparición de efectos secundarios indeseables en el tratamiento con antipsicóticos es la causa más frecuente de no adherencia al tratamiento farmacológico de la esquizofrenia. La percepción por parte del paciente de posibles efectos negativos, como la llamada "disforia de los neurolépticos", es la segunda causa de abandono de los tratamientos farmacológicos.

Los pacientes han identificado como los efectos secundarios más indeseables a la sedación, el aumento de peso, la disfunción sexual y la acatisia, efectos que desafortunadamente son frecuentes en los tratamientos con antipsicóticos. Si bien los antipsicóticos atípicos o de segunda generación han disminuido la incidencia de efectos extrapiramidales como acatisia, distonías o discinesias, están relacionados con aumento de peso, especialmente la clozapina y la olanzapina.

Los programas de intervención psicosocial deben encaminarse a identificar y disminuir los factores de riesgo de no adherencia al tratamiento relacionados con el paciente (introspección pobre, actitudes negativas y subjetivas hacia los fármacos, experiencias previas de no adherencia, primeros episodios psicóticos) y con las medicaciones antipsicóticas (efectos secundarios indeseables, dosis altas, dosis de mantenimiento de depósito). Deben incluir también estrategias para contrarrestar los efectos secundarios, como motivación para mantener una dieta hipocalórica y practicar ejercicio diario para evitar el aumento de peso producido por los antipsicóticos.

SÍNTOMAS DEPRESIVOS Y SUICIDIO

Los síntomas depresivos en la esquizofrenia pueden ser primarios y acompañar a los síntomas psicóticos y negativos o ser secundarios y originados por los atipsicóticos, especialmente los neurolépticos, o los síntomas extrapiramidales como la acatisia. La frecuencia de los síntomas depresivos se ha estimado entre 20-80% de los casos y pueden aparecer en cualquier estadio de la enfermedad, aun en el primer episodio psicótico.

Las investigaciones recientes han demostrado que las puntuaciones altas de depresión se asocian con la presencia de los síntomas positivos de la esquizofrenia, limitaciones físicas que interfieren la actividad diaria del paciente, bajos ingresos económicos y disminución de la red social de apoyo. Este hallazgo controvierte las anteriores observaciones clínicas, que relacionaban los síntomas depresivos con los síntomas negativos de la esquizofrenia.

Se ha observado presencia de síntomas depresivos en pacientes jóvenes que padecen esquizofrenia, asociados a historia familiar de depresión mono o

bipolar, la cual se ha interpretado como una manifestación de la esquizofrenia y no como un factor familiar de riesgo de comorbilidad.

Los síntomas depresivos son variados e incluyen sentimientos de desesperanza, retardo psicomotor y afecto deprimido. La depresión que aparece en la fase aguda de la esquizofrenia se asocia con un curso favorable de la enfermedad, en tanto que si aparece en los períodos intercríticos o en el estadio crónico, se asocia con un incremento en el riesgo de suicidio.

El suicidio es la primera causa de muerte prematura en los pacientes esquizofrénicos. El riesgo de suicidio en la esquizofrenia es elevado y se calcula que entre 10-13% de los pacientes se suicida. Los suicidios son frecuentes en pacientes esquizofrénicos jóvenes, varones, aislados socialmente, en quienes los síntomas psicóticos que tienen una duración menor a los diez años, se acompañan de depresión o de síntomas esquizoafectivos. Los estudios de evolución de la enfermedad han demostrado que la esquizofrenia en la mujer presenta un curso más favorable y se acompaña de un mejor funcionamiento cognoscitivo premórbido y de un mejor funcionamiento social, que en los varones, lo cual puede explicar el menor número de suicidios en mujeres. El riesgo de suicidio aumenta cuando se presenta comorbilidad con alcoholismo y abuso de sustancias psicoactivas.

Los suicidios se presentan, generalmente, en las fases activas de la enfermedad, especialmente si la esquizofrenia es de tipo paranoide o indiferenciado y cuando el cuadro clínico se acompaña de síntomas depresivos o disfóricos. Las pacientes con esquizofrenia presentan un mayor número de intentos de suicidio durante las fases de exacerbación aguda.

Los intentos de suicidio son frecuentes, a tal punto que por lo menos una tercera parte de los pacientes con esquizofrenia que se suicidan lo habían intentado anteriormente. Las mujeres con esquizofrenia presentan menos intentos de suicidio, pero tanto hombres como mujeres que padecen esquizofrenia, aumentan la frecuencia de intentos y el riesgo de suicidio, cuando han perdido la red social de apoyo, independientemente del estado marital, y llegan a conformar la categoría que DURKHEIM denominó como individuos anómicos. La pérdida del contacto afectivo y la cronicidad de la enfermedad se convierten, entonces, en los mayores predictores de suicidio para el paciente con esquizofrenia, riesgo que se incrementa si se presentan síntomas depresivos.

Investigaciones recientes como las de HEILÄ y cols. y KREYENBUHL y cols. han puesto de presente, que con frecuencia los pacientes esquizofrénicos

informan sobre sus planes suicidas, hecho que controvierte los resultados de estudios anteriores.

El programa de intervención psicosocial debe propiciar en el paciente, en sus familiares o cuidadores la identificación de los síntomas depresivos y de las ideas de muerte o planes suicidas, y motivar a la verbalización y análisis de estos síntomas, como integrantes del espectro sintomático de la enfermedad esquizofrénica. El programa debe tener como objetivo brindar apoyo al paciente y a la familia frente a la vivencia de la depresión y de las ideas de suicidio y corregir malas interpretaciones de estos síntomas, como que la depresión "es debida a lo duro de la enfermedad" o es el resultado de las consecuencias de la misma, como el desempleo o las pérdidas afectivas. Además, es necesario tener en cuenta que los pacientes esquizofrénicos con comportamientos suicidas requieren un mayor número de hospitalizaciones.

PROGRAMAS DE PSICOEDUCACIÓN

Los programas de psicoeducación son empleados en el tratamiento psicosocial de la esquizofrenia, de tipo individual o familiar, con el objeto de aumentar la adherencia del paciente y de su familia al tratamiento.

Se acepta que las diferentes estrategias psicoeducativas son exitosas y aumentan la participación del paciente y de la familia en el tratamiento cuando logran comprender las características clínicas de la enfermedad y disminuyen los sentimientos de culpa y desesperanza. Desafortunadamente estos resultados no han podido ser convalidados en los estudios de metaanálisis.

Un programa de psicoeducación para pacientes y familiares debe ir más allá de suministrar información sobre la etiología y la evolución de la enfermedad esquizofrénica. Debe ser capaz de desarrollar en el paciente y en sus familiares técnicas y estrategias para identificar síntomas y circunstancias que están relacionadas con las recaídas clínicas (aparición de delirios, alucinaciones y síntomas depresivos) o con comportamientos de alto riesgo, como el abuso de sustancias, el alcoholismo y las conductas suicidas y, debe, además, contemplar estrategias de apoyo para el paciente y la familia cuando se ven abocados a vivir una nueva recaída y la consiguiente hospitalización.

El programa de psicoeducación puede ser empleado en grupos o dirigido exclusivamente al paciente o su familia. Ninguna de las dos variables ha mostrado ser más exitosa que la otra, en los estudios de metaanálisis. Sin embargo, los estudios de metaanálisis sugieren que los programas de psicoeducación deben ser aplicados en forma regular y frecuente, por lo menos

durante un año, para que sean exitosos en evitar nuevas recaídas clínicas y hospitalizaciones.

Parece existir consenso, al considerar que los programas de psicoeducación resultan inefectivos si no se acompañan de técnicas de intervención, tanto a nivel individual como familiar.

INTERVENCIONES PSICOSOCIALES DE TIPO INDIVIDUAL

El tratamiento psicoterapéutico individual en la esquizofrenia incluye terapias de tipo psicodinámico, terapias de apoyo, manejo de caso y entrenamiento en habilidades sociales y resolución de problemas.

Terapia psicodinámica

Empleada durante varias décadas, ha mostrado ser eficaz en casos individuales, pero no ha mostrado disminuir las recaídas clínicas ni las readmisiones hospitalarias. El análisis de sus beneficios es difícil por la imposibilidad de contar con un grupo control, diseñar trabajos aleatorios de investigación y porque con frecuencia se observan cifras altas de abandono del tratamiento por parte de los pacientes.

Terapia de apoyo

Con su empleo se han descrito resultados positivos, pero estos trabajos adolecen de problemas metodológicos y, en algunos estudios de comparación frente a terapia familiar o programas de psicoeducación se han obtenido pobres resultados.

Se calcula que una tercera parte de los pacientes suspende en forma prematura los tratamientos de apoyo.

Manejo de caso

Su principal objetivo es la prevención de nuevas hospitalizaciones en pacientes de alto riesgo de recaídas mediante el empleo asertivo y racional de los recursos comunitarios de tipo médico y social. En algunos centros de investigación se incluye el manejo de caso dentro del tratamiento de rutina para el paciente esquizofrénico.

En los metaanálisis revisados ha demostrado aumentar la adherencia al tratamiento farmacológico, disminuir los promedios de estancia hospitalaria y el número de nuevas hospitalizaciones y mejorar las relaciones con los

cuidadores, resultados que son mejores en los pacientes que utilizaron con mayor frecuencia los servicios comunitarios.

Infortunadamente este tipo de intervención no ha demostrado mejorar el ajuste social y los pacientes, en forma excepcional, logran un empleo competitivo.

Entrenamiento en habilidades sociales

Su objetivo es elevar la calidad de vida y recuperar la autonomía del paciente mediante el empleo de técnicas de aprendizaje para mejorar el funcionamiento social, las actividades de la vida diaria, solucionar problemas de ajuste social y recuperar el funcionamiento cognoscitivo con miras a buscar empleo, mejorar las relaciones afectivas y participar en actividades recreativas y de ocio. La técnica incluye manejo farmacológico de los síntomas, recreación, conversación y autocuidado, para corregir los déficit en la recepción, procesamiento y expresión de las habilidades sociales. Las técnicas de aprendizaje tienen como objeto mejorar funciones cognoscitivas como la atención y la planeación.

Ha demostrado mejorar el ajuste social y reducir los síntomas de deterioro comportamental, pero no disminuye el riesgo de recaídas. Su eficacia está directamente relacionada con la duración del tratamiento; si se emplean períodos menores de seis meses, los resultados no son satisfactorios, razón por la cual se recomienda emplear estas técnicas por un período no menor a un año.

A pesar de mejorar las habilidades sociales del paciente, no se han obtenido cambios en su funcionamiento comunitario.

HOGARTY y cols. han aplicado durante varios años a un grupo de 186 pacientes una técnica de terapia, que los autores denominan "terapia personal", que tiene como objetivo aumentar el ajuste personal y social del paciente, identificar y manejar las distorsiones que el paciente tiene sobre los síntomas y el estrés que provocan en él las recaídas clínicas. El paciente debe aprender a identificar los elementos afectivos, cognoscitivos y fisiológicos de su experiencia estresante y conocer su propia experiencia frente a los estresores.

La técnica se inicia una vez el paciente ha sido dado de alta de su hospitalización y en ella se emplean elementos de psicoeducación acerca de la naturaleza y tratamiento de su enfermedad, provisión de dosis efectivas mínimas de antipsicóticos y estrategias de apoyo emocional durante los primeros seis meses. Al cabo de este período, en la fase intermedia del tratamiento, que se prolonga hasta los primeros 18 meses después del egreso hospitalario, se le proveen al paciente estrategias de psicoeducación más avanzadas que le permitan su rehabilitación social y evaluar los síntomas prodrómicos de su cuadro clínico y técnicas de relajación.

En la fase avanzada, que va más allá de los 18 meses del egreso hospitalario, el paciente es entrenado en estrategias sociales y vocacionales, principios de relajación progresiva, expresión de su emotividad y percepción del efecto de su vida emotiva en los otros.

En un estudio de seguimiento durante tres años, HOGARTY y cols. han mostrado que esta técnica logra disminuir las recaídas clínicas pero presenta resultados diferentes en los pacientes que viven con sus familiares o cuidadores que en los pacientes que viven solos, quienes deben afrontar mayores estresores psicosociales. Los pacientes que viven con su familia mejoran sus competencias intrapersonales, sus expresiones afectivas interpersonales y tienden a presentar síntomas negativos menos intensos. Los pacientes que viven solos logran un incremento en su desempeño laboral y unas mejores relaciones con sus familiares.

Rehabilitación vocacional

El déficit cognoscitivo que produce la esquizofrenia hace que menos de un 20% de los pacientes obtenga un trabajo competitivo y bien remunerado. La rehabilitación vocacional está encaminada a disminuir el déficit cognoscitivo y a ayudar al paciente a encontrar un empleo que se ajuste a sus necesidades, que le permita mejorar la calidad de vida y que el estrés laboral no ponga en riesgo la estabilidad de su mejoría clínica.

TERAPIA COGNOSCITIVA Y COMPORTAMENTAL

El objetivo principal de la terapia cognoscitiva y comportamental es reducir la intensidad de los delirios y de las alucinaciones en el paciente que no ha mejorado con el tratamiento farmacológico y promover su participación activa en la reducción de los riesgos de recaída clínica y de los niveles de desadaptación social.

SPAULDING considera que la disfunción cognoscitiva de la esquizofrenia debe afrontarse tanto en el proceso como en el contenido. Las metas de intervención en el contenido comprenden el mejoramiento de las habilidades de procesamiento de la información, mediante modificaciones en la memoria, la vigilancia y las destrezas conceptuales, estrategia que se conoce como rehabilitación cognoscitiva.

Las técnicas de tratamiento cognoscitivo y comportamental en la esquizofrenia se encuentran en etapa de desarrollo y son escasos los trabajos publicados, que incluyen una muestra pequeña de pacientes, que no permite generalizar los

resultados. Se ha observado disminución de los delirios y alucinaciones pero escasos resultados en la reducción de las tasas de nuevas admisiones hospitalarias y en mejorar las funciones sociales del paciente.

Algunos autores, como DRURY y cols., han empleado la técnica cognoscitivo comportamental junto con la medicación antipsicótica en los primeros episodios psicóticos y han observado mayor rapidez en la recuperación del episodio psicótico.

Rehabilitación cognoscitiva

La rehabilitación cognoscitiva se ha empleado desde hace varias décadas en los pacientes con trauma cerebral y se comenzó a emplear en los pacientes con esquizofrenia, al observar que las pruebas neuropsicológicas con frecuencia no permiten discriminar los pacientes con esquizofrenia de los pacientes con trauma cerebral, lo cual permitió concluir que si ambos grupos presentaban déficit cognoscitivos cerebrales era posible emplear en ellos una estrategia terapéutica similar.

El objetivo de la rehabilitación cognoscitiva es prevenir las recaídas clínicas al modificar el déficit cognoscitivo que hace vulnerable al paciente y se convierte en un predictor de futuros episodios psicóticos, mediante la utilización de técnicas como el reforzamiento del comportamiento con dinero, modificaciones instruccionales, entrenamiento en nuevos procedimientos, etc.

Los resultados obtenidos han mostrado que mejora la atención, produce una mayor flexibilidad cognoscitiva, reduce las actitudes paranoides y logra un mejor desempeño del paciente en la prueba de Wisconsin Card Sorting Test, prueba que evalúa las funciones ejecutivas del lóbulo frontal.

La rehabilitación cognoscitiva presenta limitaciones: sólo actúa sobre algunos aspectos del deterioro cognoscitivo del paciente y no logra desarrollar nuevas estrategias cognoscitivas en el paciente, que le permitan, por ejemplo, un mejor desempeño en pruebas neuropsicológicas de mayor complejidad, como la prueba de la Torre de Londres.

Cambios en el contenido cognoscitivo

Los cambios en el contenido actúan sobre los síntomas psicóticos residuales, al modificar los pensamientos disfuncionales o cogniciones, mediante la variación de las creencias o pensamientos asociados a los delirios y alucinaciones y al enseñarle al paciente estrategias, por ejemplo, para afrontar las alucinaciones auditivas.

TARRIER ha diseñado una técnica para mejorar el afrontamiento de los síntomas residuales que comprende la explicación del tratamiento al paciente, identificar los síntomas psicóticos mediante la entrevista estructurada del Present State Examination, análisis del comportamiento para determinar la frecuencia, duración, antecedentes y consecuencias de los síntomas residuales, grado de preocupación del paciente por los síntomas o grado de interferencia de los síntomas en la vida diaria del paciente, identificación de las estrategias de afrontamiento del paciente, identificación de los síntomas diana, entrenamiento en las nuevas estrategias de afrontamiento, asignación de tareas para realizar en casa y evaluación de los resultados.

La técnica de TARRIER ha demostrado ser efectiva en reducir la intensidad de los delirios pero no del componente alucinatorio, pero la mejoría obtenida no se acompaña de cambios favorables en los síntomas negativos y afectivos ni en el comportamiento social del paciente.

En síntesis, los cambios en el contenido cognoscitivo aumentan la habilidad del paciente para afrontar los síntomas psicóticos residuales pero no reducen la posibilidad de recaída clínica.

Los resultados el metaanálisis de PILLING y cols. mostraron que la terapia cognoscitiva comportamental provoca una importante mejoría en las funciones cognoscitivas del paciente que perduran más allá de los 18 meses de seguimiento. Sin embargo, no encontraron una clara evidencia entre la frecuencia y duración del tratamiento con la mejoría cognoscitiva y la disminución de recaídas clínicas.

INTERVENCIONES PSICOSOCIALES EN LA FAMILIA

Durante las últimas décadas los investigadores y terapeutas han mostrado interés en estudiar el efecto que produce el ambiente familiar en el desarrollo y perpetuación de los síntomas de la esquizofrenia. Se han esbozado diferentes teorías fruto de las observaciones clínicas no sistematizadas, que propusieron la existencia de una madre esquizofreniforme y un padre débil, o la presencia de un doble mensaje en las comunicaciones padres-hijo en la génesis de la esquizofrenia. A partir de los estudios de BROWN, quien desarrolló el concepto de emotividad expresada, se ha iniciado el estudio formal de las intervenciones familiares en el tratamiento de la esquizofrenia.

La familia del paciente con esquizofrenia, con frecuencia, debe asumir privaciones económicas, aislamiento social y sobrecarga psicológica, además del estrés que ocasiona los síntomas psicóticos, las crisis de agitación y las

hospitalizaciones. Los familiares que cuidan al paciente psicótico, en su mayoría mujeres, deben afrontar niveles altos de estrés, que se incrementan cuando el cuidador es joven o posee un buen nivel educativo, o cuando el paciente posee un bajo nivel educativo.

Los padres y los cónyuges del paciente presentan diferentes formas de afrontar el problema. Los padres se muestran preocupados por las dificultades que el paciente tiene para conseguir empleo, continuar sus estudios, formar una pareja, o cuidar de sus hijos. Con frecuencia utilizan mecanismos de negación de la enfermedad, como una estrategia de afrontamiento, que desafortunadamente origina demora en las consultas médicas y baja adherencia al tratamiento.

Los cónyuges deben afrontar múltiples roles, cuidar de los hijos y obtener el salario para sostener económicamente el hogar. Con frecuencias utilizan estrategias negativas de distracción, como el abuso de alcohol y sustancias psicoactivas, especialmente si el cónyuge cuidador es varón.

Se han empleado diversos modelos de intervención familiar para evaluar el estrés que produce la enfermedad esquizofrénica en los familiares y evaluar la presencia e impacto de los afectos negativos como la alta emotividad expresada del paciente y de los familiares.

La evaluación de la intensidad de la emotividad expresada se realiza mediante una entrevista grabada en video en la cual se le pide al familiar que hable durante cinco minutos sobre su paciente enfermo (Five Minute Speech Sample, FMSS de MAGAÑA). Posteriormente, la entrevista es analizada por los investigadores y puntuada en los nueve ítems propuestos por MAGAÑA y cols.

Se ha observado que las tasas altas de emotividad expresada disminuyen con las intervenciones psicosociales, pero los estudios de seguimiento por períodos mayores de tres años, han demostrado que a partir del mes 34 se incrementan de nuevo los valores de emotividad expresada, lo que pone de manifiesto la necesidad de utilizar las intervenciones psicosociales por lapsos prolongados.

En términos generales, las intervenciones deben incluir estrategias para aumentar la aceptación de la enfermedad y las limitaciones que produce, el desarrollo de expectativas reales sobre el tratamiento y la evolución del proceso esquizofrénico, disminución de las conductas desadaptativas, como el abuso de alcohol y aumento de la red de apoyo emocional.

Los programas de intervención familiar comprenden sesiones educativas, información sobre la etiología, curso, tratamiento y pronóstico de la

enfermedad, identificación de los estresores relacionados con las recaídas clínicas, identificación de las respuestas emocionales de los familiares ante el diagnóstico y el comportamiento del paciente, obtención de expectativas reales, mejoramiento de la comunicación intrafamiliar, entrenamiento en solución de conflictos y empleo de técnicas cognoscitivas comportamentales.

Los resultados de los metaanálisis de PENN y MUESER, BUSTILLO y cols. y PILLING y cols., han mostrado que las técnicas de intervención familiar logran disminuir el porcentaje de recaídas clínicas y de readmisiones hospitalarias y aumentan la adherencia al tratamiento farmacológico, especialmente cuando la intervención familiar se hace, por períodos mayores de un año, e involucran al paciente y su familia y no se hacen con grupos de familias. Durante el primer año se observó que ambas técnicas de intervención terapéutica disminuyeron el número de recaídas clínicas, pero solamente las técnicas de intervención familiar no grupal disminuyeron las readmisiones hospitalarias.

Las revisiones de PENN y MUESER y BUSTILLO y cols. no encontraron diferencias significativas en la eficacia de las diferentes técnicas empleadas y los trabajos revisados no permiten esclarecer las características de las familias de los pacientes que mejoraron, como tampoco identificar las razones por las cuales otras familias y pacientes no se benefician de este tipo de tratamiento.

Algunos estudios han reportado un incremento en las tasas de suicidio de los pacientes sometidos a intervenciones familiares, pero los resultados del trabajo de PILLING y cols. no confirmaron esta observación clínica.

Se considera que la permanencia del paciente y de sus familiares en el proceso terapéutico puede ser considerado como un indicador de la tolerancia a este tipo de intervención terapéutica. Los estudios de BUSTILLO y cols., y PILLING y cols., observaron un menor número de deserciones de pacientes y familiares cuando se emplearon técnicas de intervención familiar de tipo no grupal.

COROLARIO

Es un hecho que el tratamiento de la esquizofrenia requiere del empleo de psicofármacos y de técnicas de intervención psicosocial de tipo individual y familiar. Infortunadamente, los recursos actuales no nos permiten obtener resultados alentadores y a largo plazo.

Los nuevos antipsicóticos atípicos, han demostrado ser eficaces en los síntomas positivos, negativos y afectivos de la enfermedad esquizofrénica, lo cual los ha convertido en una excelente alternativa terapéutica. Su empleo cada día mayor en el tratamiento estándar de la esquizofrenia comienza a disminuir la

intensidad del déficit cognoscitivo, las tasas de recaídas clínicas, la duración de las estancias hospitalarias y la aparición de los síntomas extrapiramidales, lo cual seguramente redundará en un aumento de la calidad de vida del paciente y en la reducción de la desesperanza, la discriminación, la hostilidad y el sufrimiento de los familiares y cuidadores del paciente.

Si logramos detener el deterioro cognoscitivo del paciente y disminuir la altas cifras de expresividad emocional de los familiares y cuidadores, estaremos ad portas de obtener un clima más favorable para el tratamiento y rehabilitación del paciente con esquizofrenia y un terreno mejor abonado para que las técnicas de intervención psicosocial sean más efectivas.

LECTURAS SELECCIONADAS

BUSTILLO J.R, LAURIELLO J., HORAN W.P., KEITH S.J.

The psychosocial treatment of schizophrenia: An update. *Am J Psychiatry* 2001; 158(2): 163-175.

GARDNER W., LIDZ C.W., HOGE S.K., MONAHAN J., EISENBERG M.M., BENNETT N.S., MULVEY E.P., ROTH L.H.

Patient's revisions of their beliefs about the need for hospitalization. *Am J Psychiatry* 1999; 156(9): 1385-1392.

HEILÄ H., ISOMETSÄ E.T., HENRIKSSON M.M., HEIKKINEN M.E., MARTTUNEN M.J., LÖNNQVIST J.K.

Suicide and schizophrenia: a nationwide psychological autopsy study on age- and sex-specific clinical characteristics of 92 suicide victims with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 1997; 154(9): 1235-1242.

HO B.C., NOPOULOS P., FLAUM M., ARNDT S., ANDREASEN N.C.

Two-years outcome in first-episode schizophrenia: predictive value of symptoms of quality of life. *Am J Psychiatry* 1998; 155(9): 1196-1201.

HOGARTY G.E., KORNBLITH S.J., GREENWALD D., DIBARRY A.L., COOLEY S., ULRICH R.F., CARTER M., FLESHER S.

Three-year trial of personal therapy among schizophrenic patients living with or independent of family. I: Description of study and effect on relapse rates. *Am J Psychiatry* 1997; 154(11): 1504-1513.

HOGARTY G.E., GREENWALD D., ULRICH R.F., KORNBLITH S.J., DIBARRY A.L., COOLEY S., CARTER M., FLESHER S.

Three-year trial of personal therapy among schizophrenic patients living with or independent of family. II: Effects on adjustment of patients. *Am J Psychiatry* 1997; 154(11): 1514-1524.

KREYENBUHL J.A., KELLY D.L., CONLEY R.R.

Circumstances of suicide among individuals with schizophrenia. *Schiz Res* 2002; 58: 253-261.

LACRO J.P., DUNN L.B., DOLDER C.R., LECKBAND S.G., JESTE D.V.

Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: A comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(10): 892-909.

LENIOR M.E., DINGEMANS P.M.A.J., SCHENE A.H., HART A.A.M., LINSZEN D.H.

The course of parental expressed emotion and psychotic episodes after family intervention in recent-onset schizophrenia. A longitudinal study. *Schiz Res* 2002; 57: 183-190.

PENN D.L., MUESER K.T.

Research update on the psychosocial treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996 153: 5, 607-617.

PERKINS D.O.

Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(12): 1121-1128.

PILLING S., BEBBINGTON P., KUIPERS E., GARETY P., GEDDES J., ORBACH G., MORGAN C.

Psychological treatments in schizophrenia. I. Meta-analysis of family intervention and cognitive behavior therapy. *Psychol Med* 2002; 32: 763-782.

PHILLIPS M.R., PEARSON V., LI F., XU M., YANG L.

Stigma and expressed emotion: a study of people with schizophrenia and their family members in China. *Br J Psychiatry* 2002; 181: 488-493.

RADOMSKY E.D., HAAS G.L., MANN J.J., SWEENEY J.A.

Suicidal behavior in patients with schizophrenia and other psychotic disorders. *Am J Psychiatry* 1999; 156(10): 1590-1595.

RAMMOHAN A., RAO K.

Burden and coping in caregivers of persons with schizophrenia. *Indian J Psychiatry* 2002; 44(3): 220-227.

SELLWOOD W., BARROWCLOUGH C., TARRIER N., QUINN J., MAINWARING J., LEWIS S.

Needs-based cognitive-behavioural family intervention for carers of patients suffering from schizophrenia: 12-month follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 346-355.

SPAULDING W.D., STORMS L., GOODRICH V., SULLIVAN M.

Applications of experimental psychopathology in psychiatric rehabilitation. *Schizophr Bull* 1986; 12: 560-577.

SWARTZ M.S., SWANSON J.W., HIDAY V.A., BORUM R., WAGNER H.R., BURNS B.J.

Violence and severe mental illness: The effects of substance abuse and nonadherence to medication. *Am J Psychiatry* 1998; 155(2): 226-231.

TARRIER N., BECKETT R., HARWOOD S., BAKER A., YUSOPOFF L.

A trial of two cognitive-behavioural methods of treating drug-resistant residual psychotic symptoms in schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 1993; 162: 524-532.

TELLES C, KARNO M, MINTZ J, PAZ G, ARIAS M, TUCKER D, LÓPEZ S.

Immigrant families coping with schizophrenia: behavioural family intervention and case management with a low-income spanish-speaking population. *Br J Psychiatry* 1995; 167: 473-479.

TÉLLEZ-VARGAS J., NAVARRO F.

Esquizofrenia y mujer, en: Aspectos neurocognoscitivos de la esquizofrenia, segunda edición, Téllez-Vargas J, López-Mato A (eds.), Nuevo Milenio Editores, Bogotá, 2002.

WU LT., KOUZIS A.C., LEAF P.J.

Influence of comorbid alcohol and psychiatric disorders on utilization of mental health services in the National Comorbid Survey. *Am J Psychiatry* 1999; 156(8): 1230-1236.

ZISOOK S., MCADAMS L.A., KUCK J., HARRIS M.J., BAILEY A, PATTERSON T.L., JUDD L.L., JESTE D.V.

Depressive symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156(11): 1736-1743.

ZYGMUNT A., OLFSON M., BOYER C.A., MECHANIC D.

Interventions to improve medication adherence in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159(10): 1653-1664.

Liliana Rosas F.

Liliana Ruiz M.

DELIRIUM Y CANCER

- Factores de riesgo
- Prevalencia
- Neurotransmisores
- Etiología
- Cuadro clínico
- Evaluación del paciente
- Aspectos terapéuticos
- Delirium en el paciente moribundo

EL DELÍRIUM es una complicación neuropsiquiátrica frecuente en los pacientes con cáncer, especialmente en los períodos avanzados de la enfermedad. Se trata de un trastorno agudo y transitorio de la conciencia caracterizado por alteraciones cognoscitivas que comprometen especialmente las funciones de atención. La incapacidad del paciente para enfocar, mantener o cambiar la atención puede producir deterioro de otras funciones como la memoria. Además, el cuadro clínico fluctúa de manera considerable, especialmente en horas de la noche, cuando los síntomas son más pronunciados o evidentes.

El delirium usualmente es signo de compromiso del sistema nervioso central (SNC) producido por diversas entidades médicas. Tradicionalmente se le ha dado importancia al diagnóstico precoz del delirium, pero este síndrome sigue siendo poco reconocido tanto por los médicos de atención primaria como por los especialistas.

Los síntomas observados en el delirium fueron reconocidos como una entidad clínica en el siglo V a.C por HIPÓCRATES, quien, además, lo consideró como un signo de pobre pronóstico clínico, pero fue CELSUS en el siglo I quien utilizó el término delirium (del latín de: lejos de y lira: camino) y años más tarde, en el siglo II GALENO diferenció entre los tipos primario y secundario de delirium. Los primeros criterios estandarizados para el diagnóstico del delirium se propusieron en el DSM-III (1980) y, en 1994, en el DSM-IV los criterios diagnósticos fueron divididos en 5 categorías, de acuerdo con la etiología orgánica de base.

En el momento actual, no existe consenso sobre la definición de algunos signos y síntomas, y los criterios de diagnóstico aún no han sido evaluados en cuanto a sensibilidad y especificidad.

Los pacientes con delirium ocasionan un impacto significativo sobre los costos de la salud debido a sus hospitalizaciones más prolongadas y al mayor requerimiento de cuidados y supervisión y, por otra parte, cooperan poco en los procedimientos y en la terapia, lo cual complica su condición médica de base.

Los pacientes con delirium presentan un mayor potencial de riesgo médicolegal: no pueden dar consentimiento informado, tienen mayor riesgo de fuga y de presentación de comportamientos agresivos hacia el equipo de salud, así como mayores riesgos de caídas y de autolesiones.

FACTORES DE RIESGO

El delirium ha sido denominado la "psicosis de cualquiera", porque cualquier individuo, independientemente de la edad, el sexo, o la raza, es susceptible de

presentarlo. Se han identificado varios factores de riesgo, que con frecuencia se interrelacionan:

- o Edad avanzada: los ancianos tienen mayor probabilidad que los jóvenes de padecer enfermedades crónicas severas, demencia o deterioro cognoscitivo, deterioro auditivo y visual, entidades que frecuentemente se asocian con delirium.

- o Demencia o deterioro cognoscitivo preexistente.

- o Enfermedad médica crónica severa.

- o Condición psiquiátrica preexistente significativa.

- o Historia de abuso o dependencia al alcohol.

- o Albúmina sérica baja. La hipoalbuminemia es un marcador de desnutrición o de enfermedad hepática o renal. Per se, no es una causa de delirium pero puede incrementar el porcentaje de medicación no unida a proteínas y así determinar niveles tóxicos.

- o Polifarmacia.

- o Alteraciones visuales o auditivas.

En cuanto a niños y adolescentes los factores de riesgo no han sido bien examinados. Los escasos estudios pediátricos relacionan la presencia del delirium con abuso de sustancias o reacciones agudas a agentes terapéuticos específicos, y en los pacientes hospitalizados con trastornos tóxicos o metabólicos agudos o traumas del SNC.

La identificación del delirium en los pacientes muy pequeños se ve limitada por la escasa capacidad de comunicación del niño y la dificultad para realizar una evaluación cognoscitiva. Se ha postulado que el delirium pediátrico es un continuum desde lo subclínico hasta lo severo, donde sólo los casos muy severos son identificados.

Estos hechos ocasionan que el delirium leve en los pacientes pediátricos sea subdiagnosticado y no manejado adecuadamente, porque los síntomas, con frecuencia, son atribuidos a problemas comportamentales.

PREVALENCIA

Existe dificultad para precisar las cifras de prevalencia del delirium debido al subregistro y al desacuerdo que existe en los criterios diagnósticos. La tasa de prevalencia en la comunidad para personas entre los 18-64 años se ha calculado en un 0,4%, y se eleva a un 1,1% para los mayores de 65 años.

Aunque las tasas en la población general son bajas, se ha estimado que el 10% de los pacientes hospitalizados presentan delirium en un momento dado, con tasas entre el 30-50% en los pacientes mayores de 70 años.

Las cifras de delirium son mayores en los pacientes con cáncer. MASSIE y cols. encontraron delirium en el 25% de 334 pacientes hospitalizados con cáncer y en el 85% de pacientes con cáncer terminal, en tanto que PEREIRA y cols., encontraron que la prevalencia de deterioro cognoscitivo en los pacientes con cáncer era de 44%, y en los pacientes moribundos la prevalencia aumentaba al 62,1%.

La evidencia disponible sugiere que en el momento de la hospitalización 28-48% de los pacientes con cáncer avanzado presentan delirium y aproximadamente el 90% de los pacientes con cáncer avanzado presentan delirium horas o días antes de morir.

NEUROTRANSMISORES

El delirium se ha considerado la vía final común de múltiples trastornos de la neurotransmisión tanto en áreas corticales como subcorticales del cerebro. Se han observado alteraciones en los sistemas de la acetilcolina, dopamina, serotonina y gaba, y en algunos estudios han encontrado compromiso de los sistemas adrenérgico, glutaminérgico, opioide, histaminérgico y de las citoquinas.

Los sistemas colinérgicos y dopaminérgicos son los más estudiados y los resultados obtenidos han permitido suponer que el delirium es debido a una disminución de la acetilcolina con incremento de la dopamina.

Este hecho es corroborado por la experiencia clínica. Un buen número de los fármacos empleados en medicina tienen actividad anticolinérgica, y ocasionan delirium, entre ellos los antidepresivos tricíclicos y, además, la deficiencia de tiamina, la hipoxia y la hipoglicemia reducen la acetilcolina, probablemente a través de rutas metabólicas que aumentan la producción de acetil-CoA.

Los opiáceos que son una causa común de delirium incrementan la actividad de la dopamina y el glutamato y disminuyen las concentraciones de la acetilcolina.

La deficiencia relativa de acetilcolina que está asociada con la edad y la enfermedad cerebral degenerativa, hace a los pacientes ancianos más sensibles a los efectos anticolinérgicos de las medicaciones.

ETIOLOGÍA

Las causas del delirium son múltiples y se incluyen en la Tabla 1. La causa más común de delirium es la intoxicación por medicamentos especialmente con aquellos que poseen actividad anticolinérgica o alteran la relación acetilcolina-dopamina, tales como bloqueadores H₂, metoclopramida, antiespasmódicos gastrointestinales, antieméticos, medicaciones antiparkinsonianas, narcóticos especialmente la meperidina, aspirina, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), corticosteroides, antihistamínicos, antigripales, ipatropio, antiarrítmicos como la quinidina o la amiodarona, antihipertensivos (propranolol, reserpina, metildopa) o antidepresivos tricíclicos.

Además, cualquier medicación, incluso en dosis terapéuticas, puede causar delirium en pacientes con compromiso de las funciones hepática o renal.

TABLA 1

Causas frecuentes de delirium

Efectos secundarios de drogas (opiáceos).

Intoxicación por drogas.

Abstinencia de drogas.

Infecciones incluido el VIH.

Estados posanestesia o posoperatorios.

Trastornos metabólicos (desequilibrio hidroelectrolítico,

hipo o hiperglicemia, falla renal, falla hepática,

anemia, acidosis, alcalosis, deficiencias de vitaminas,

endocrinopatías).
Hipoxia o hipercapnia.
Malnutrición.
Fracturas u otros traumas.
Trastornos cardiovasculares.
Trastornos del sistema nervioso central.
Deprivación de sueño.
Deprivación sensorial.
Fiebre.

En los pacientes con cáncer el delirium puede ser debido al efecto directo del cáncer o a efectos indirectos de la enfermedad o el tratamiento sobre el SNC. (Tabla 2). Debido al gran número de drogas que los pacientes con cáncer requieren y la fragilidad de su funcionamiento fisiológico, incluso los hipnóticos ordenados de rutina pueden producir delirium.

Los analgésicos narcóticos como el levorfanol, el sulfato de morfina y la meperidina son causas comunes de estados confusionales particularmente en los ancianos y pacientes terminales.

TABLA 2 Causas de delirium en pacientes con cáncer

o Directas

Tumor primario cerebral. Diseminación metastásica.

o Indirectas

Encefalopatía metabólica debida a falla orgánica.

Disbalance electrolítico.

Efectos secundarios del tratamiento con:

* Agentes quimioterápicos, esteroides.

* Radiación.

* Narcóticos.

* Anticolinérgicos.

* Antieméticos.

Infección.

Alteraciones hematológicas.

Alteraciones nutricionales.

Síndromes paraneoplásicos.

Quimioterapéuticos.

o Quimioterápicos

L-Asparaginasa

Bleomicina

Carmustina

Cisplatino

Arabinósido de citosina

Fluradabine

Fluoracilo

Interferón

Los esteroides son los agentes neoplásicos que con mayor frecuencia inducen delirium. El espectro de alteraciones mentales relacionadas con esteroides incluye labilidad afectiva, trastornos afectivos (manía o depresión), deterioro cognoscitivo (demencia reversible), y delirium (psicosis por esteroides). La incidencia de estos trastornos oscila entre el 3-57% y ocurre con mayor frecuencia, con altas dosis. Los síntomas usualmente se desarrollan dentro de las dos primeras semanas de tratamiento pero pueden ocurrir con cualquier dosis y en cualquier momento, e incluso durante la fase de retiro progresivo.

CUADRO CLÍNICO

Generalmente se observan síntomas prodrómicos, como inquietud, ansiedad, alteraciones en el sueño, irritabilidad o distractibilidad.

LIPOSWKI, describió dos tipos de delirium basados en el comportamiento psicomotor y el nivel de conciencia: el hiperactivo, agitado o hiperalerta y el hipoactivo, letárgico o inhibido.

En el delirium tipo hiperactivo se observan alucinaciones, delirios, hiperactividad, lenguaje rápido y de tono elevado, irritabilidad, euforia o pesadillas, en tanto que en el tipo hipoactivo el paciente con frecuencia presenta somnolencia, aislamiento, enlentecimiento psicomotriz y lenguaje lento o disminuido.

Los criterios del DSM IV para delirium comprenden cuatro categorías de signos clínicos y síntomas:

o Alteración de la conciencia (por ejemplo, disminución de la capacidad de atención al entorno) con disminución de la capacidad para centrar, mantener o dirigir la atención.

o Cambio en las funciones cognoscitivas (como déficit de memoria, desorientación, alteración del lenguaje) o presencia de una alteración perceptiva que no se explica por la existencia de una demencia previa o en desarrollo.

o La alteración se presenta en un período corto de tiempo (habitualmente en horas o días) y tiende a fluctuar a lo largo del día.

o Existe evidencia a partir de la historia, de la exploración física y de las pruebas de laboratorio de que la alteración es una consecuencia directa de una enfermedad médica.

La duración de los síntomas varía desde 1 semana hasta 2 meses, aunque típicamente los síntomas mejoran a los 10-12 días. En un porcentaje mayor al 15% de los pacientes, especialmente los ancianos, tienen síntomas que persisten por 30 días o más.

Si la enfermedad de base es severa, progresiva o no es reconocida el paciente sigue un curso en descenso con incremento del estupor, coma y muerte.

En algunos casos la resolución del delirium deja como secuelas depresión, demencia o psicosis y todos los pacientes presentan algún grado de amnesia del episodio de confusión mental.

TUMA y cols. encontraron que el 68% de los pacientes con cáncer y delirium mejoran, aunque la tasa de mortalidad es alta (31%) dentro de los 30 primeros días.

El delirium en los pacientes con patología médica se asocia con alta mortalidad: en ancianos hospitalizados el 22-76% tienen riesgo de morir durante la hospitalización y cerca del 25% de los pacientes mueren en los siguientes 6 meses.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE

El diagnóstico no es difícil cuando la evaluación se realiza de manera sistemática mediante la elaboración de una historia clínica exhaustiva.

Cualquier paciente con inicio agudo de confusión o deterioro en su estado mental debe considerarse con delirium hasta tanto no se encuentre otro diagnóstico.

El electroencefalograma (EEG) tiene valor limitado de manera inmediata, pero puede ser de utilidad cuando el diagnóstico de delirium es dudoso, porque tiene alta sensibilidad para el diagnóstico pero carece de especificidad. En los pacientes con delirium el EEG usualmente muestra enlentecimiento generalizado.

Los instrumentos para la evaluación del delirium se han agrupado en 3 categorías: las pruebas que miden el deterioro cognoscitivo, como el Mini Mental State Examination (MMSE) que aunque no es una herramienta específica de tamizaje para delirium se ha convertido en una prueba neuropsicológica muy usada, los instrumentos diagnósticos de delirium basados en el DSM o en el CIE que se usan para hacer un juicio de la presencia o ausencia de delirium y las escalas numéricas específicas para delirium, como la Delirium Rating Scale (DRS), que pueden ser usadas para confirmar el diagnóstico o para evaluar la severidad del cuadro clínico. El Confusion Assessment Method (INOUE y cols., 1990) es un instrumento fácil de usar, sensible y específico, que permite a los médicos no psiquiatras detectar el delirium de manera rápida.

El delirium debe ser diferenciado de la demencia, las psicosis y de otros trastornos psiquiátricos, como la depresión. El diagnóstico diferencial se hace teniendo en cuenta los datos obtenidos en la historia clínica y el examen mental, especialmente los relacionados con las funciones cognoscitivas, el inicio y evolución de los síntomas, la variación del cuadro clínico durante el día o la noche y el nivel del estado de conciencia.

ASPECTOS TERAPÉUTICOS

El abordaje para manejar el delirium en los pacientes con cáncer incluye la búsqueda y tratamiento de las causas desencadenantes y el manejo de los síntomas de delirium.

Es necesaria la detección de los pacientes con alto riesgo de desarrollar delirium tratando de prevenir el trastorno cuando sea posible, reconociéndolo tan pronto aparece, evaluando al paciente para determinar la causa de base, manejar la causa primaria y tratar las alteraciones del comportamiento.

Se deben identificar y corregir los trastornos y entidades médicas que han originado el cuadro clínico, como hipoglicemia, hipoxia, hipertermia, hipertensión, deficiencia de tiamina, estados de abstinencia y delirium inducido por anticolinérgicos o sustancias.

Es importante manejar el dolor, la fiebre y la agitación psicomotriz, evitando en lo posible la vía oral, porque la absorción gástrica de las medicaciones es variable e impredecible.

En el manejo de la agitación es necesario titular las dosis hasta lograr el control de la agresividad y de los comportamientos peligrosos del paciente, sin producir sedación excesiva.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento primario del delirium es farmacológico. El haloperidol es el medicamento de elección y el más empleado, por su eficacia, seguridad y efectividad. Es un agente antidopaminérgico potente, con poco o ningún efecto anticolinérgico, mínimos efectos cardiovasculares y no posee metabolitos activos. El haloperidol a bajas dosis (3-10 mg) es usualmente efectivo para la agitación, la paranoia y el miedo, pero no ha mostrado efectividad en la mejoría del déficit cognoscitivo tanto en el delirium hipoactivo como en el hiperactivo. Desafortunadamente produce síntomas extrapiramidales como distonías musculares y acatisia, que pueden incrementar el cuadro de agitación psicomotriz.

Los nuevos agentes antipsicóticos atípicos como la olanzapina, la risperidona, la quetiapina y la ziprasidona, permiten disminuir la agitación sin producir sedación y no poseen efectos extrapiramidales.

Pocos estudios han evaluado la eficacia de las benzodiazepinas como monoterapia para el delirium y algunos datos clínicos indican que es ineficaz en el delirium multifactorial.

DELÍRIUM EN EL PACIENTE MORIBUNDO

El tratamiento del delirium en el paciente moribundo es único, porque con frecuencia la etiología del delirium terminal es multifactorial o puede no ser identificada y con frecuencia la causa del delirio es irreversible, como falla hepática o metástasis cerebrales.

El enfoque del tratamiento está encaminado a mantener la calidad de vida en el paciente, a mantener su comodidad y a tratar de evitar el dolor y los procedimientos diagnósticos usualmente útiles que son dolorosos o desagradables (TAC, punción lumbar).

Además de buscar y corregir la causa subyacente del delirium, la prioridad es garantizar la seguridad del paciente. El tratamiento es sintomático y está limitado a brindar medidas de soporte.

LECTURAS SELECCIONADAS

BREITBART W., BRUERA E., CHOCHINOV H., et al.

Neuropsychiatric syndromes and psychological symptoms in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*, 1995; 10: 131-141.

BREITBART W., ROSENFELD B., ROTH A., et al

The memorial delirium assessment scale. *J Pain Symptom Manage*, 1997; 13: 128-137.

BREITBART W., PASSIK S.

Psychiatric aspects of palliative care. In: Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N, editors. *Oxford Textbook Of Palliative Medicine*, Oxford University Press, Oxford, 1998, págs. 933-54.

BREITBART W., PASSIK S.

Psychiatric aspects of palliative care. *Oxford Textbook of Palliative medicine*, Oxford University Press, Oxford, 1998, págs. 933-54.

BREITBART W., STROUT D.

Delirium In The Terminally Ill. *Clinics in Geriatric Medicine*, 2000;16(2).

BRUERA E., MILLER L., MCCALLION J., et al.

Cognitive failure in patients with terminal cancer: a prospective study. *J Pain Symptom Manage*, 1992; 7: 192-5.

BRUERA E., FRANCO J.J., MALTONI M., et al.

Changing pattern of agitated impaired mental status in patients with advanced cancer: Association with cognitive monitoring, hydration, and opioid rotation. *J Pain Symptom Manage*, 1995; 10: 287-91.

LAWLOR P.G., GAGNON B., MANCINI I.L., et al.

Occurrence, causes, and outcome of delirium in advanced cancer patients: a prospective study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 786-94.

LAWLOR P., BRUERA E.

Delirium in patients with advanced cancer. *Hematology/oncology Clinics of North America* 2002; 16(3).

MASSIE M.J., HOLLAND J., GLASS E.

Delirium in terminally ill cancer patients. *Am J Psychiatry*, 1983; 140: 1048-1050.

MINAGAWA H., UCHITOMI Y., YAMAWAKI S., et al.

Psychiatric morbidity in terminally ill cancer patients. A prospective study. *Cancer* 1996; 78: 1131-7.

MURPHY B.

Delirium. *Emergency Medicine Psychiatric Clinics of North America* 2000; 18(2).

PEREIRA J, HANSON J., BRUERA E.

The frequency and clinical course of cognitive impairment in patients with terminal cancer. *Cancer* 1997; 79: 835-42.

STOUDEMIRE A.

Psychiatric care of the medical patient, 2nd edition, Oxford University Press, 581-591.

TREMBLAY A., BREITBART W.

Psychiatric dimensions of palliative care. *Neurologic Clinics*, 2001: 19(4).

TRZEPACZ P.

Delirium: Advances in diagnosis, pathophysiology and treatment. *Psychiatric Clinics of North America*, 1996; 19(3): 429.

YANCIK R., RIES LAG.

Aging and cancer in America: demographic and epidemiologic perspectives. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14: 17-23.