

Actualización en Psicofarmacología 2012

Compilación del XX Curso intensivo-interactivo
de actualización en Psicofarmacología Clínica

Patricia Frieder (comp.)

Roberto Bronstein

Guillermo Dorado

Fernando González

Gabriel Handlarz

Marcelo Marmer

Myriam Monczor

Graciela Romanó

Emilia Suárez

Actualización en Psicofarmacología 2012



FundoPsi

Fundación de Docencia
e Investigación Psicofarmacológica

DERECHOS RESERVADOS © FUNDOPSI, 2012

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

Anónimo

Actualización en psicofarmacología 2012 / Anónimo; compilado por
Patricia Frieder. - 1a ed. - Buenos Aires : Fundopsi, 2012.
192 p. ; 22x16 cm.

ISBN 978-987-25235-2-7

1. Farmacología. I. Frieder, Patricia, comp.

Fecha de catalogación: 03/08/2012

Compiladora: Dra. Patricia Frieder

Diseño y diagramación: DG. Elena Abugauch, eabugauch@gmail.com

Corrección: Rodolfo Loiacono, rodoloia@yahoo.com.ar

IMPRESO EN LA ARGENTINA

Se imprimieron 5.000 ejemplares en el mes de agosto de 2012
en Alfa Beta S.A., Rivera 5164, Buenos Aires, Argentina.

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

**COMPILACIÓN DEL XX CURSO INTENSIVO-INTERACTIVO
DE ACTUALIZACIÓN EN PSICOFARMACOLOGÍA CLÍNICA**

PASEO LA PLAZA, BUENOS AIRES, 2011

ÍNDICE

1. Nuevos antidepresivos: desvenlafaxina, agomelatina y vilazodone	13
<i>Dr. Fernando González</i>	
2. Ansiedad y estrés: comorbilidades y sus des-encuentros con el cuerpo	31
<i>Dr. Roberto Bronstein</i>	
3. Litio: optimizando su uso en la práctica actual	47
<i>Dr. Marcelo Marmer</i>	
4. Viñeta clínica interactiva: interurrencias en el tratamiento de una paciente bipolar	65
<i>Dra. Patricia Frieder y Dra. Myriam Monczor</i>	
5. Fibromialgia: ¿entidad en sí misma o forma oculta de la depresión?	93
<i>Dra. Emilia Suárez</i>	
6. Posibles targets farmacoterapéuticos del sistema cannabinoide	127
<i>Dr. Gabriel Handlarz</i>	
7. Lóbulo Frontal: desafíos clínicos en Psiquiatría	149
<i>Dr. Guillermo Dorado</i>	
8. Fenómenos paroxísticos no epilépticos en niños y adolescentes	169
<i>Dra. Graciela Romanó</i>	

CUERPO DOCENTE

ROBERTO BRONSTEIN

Médico psiquiatra graduado en la UBA (1983). Fue docente de Salud Mental (UBA) y coordinador del equipo de urgencias del Servicio de Psicopatología del Hospital Israelita. Es miembro del Capítulo de Psiquiatría Biológica (APSA), del American Psychiatric Association (APA) y del Proyecto SUMA. Es docente de FundoPsi.

GUILLERMO DORADO

Médico psiquiatra graduado en la UBA (1985). Es director médico del Centro Terapéutico Gens. Fue docente de Salud Mental en la Facultad de Medicina de la UBA y coordinador del equipo de Psicofarmacología del servicio de Psicopatología del Hospital Israelita de Buenos Aires. Es miembro de la International Society for Adolescent Psychiatry y de APSA. Es docente de FundoPsi.

PATRICIA DIANA FRIEDER

Médica psiquiatra graduada en la Universidad de Buenos Aires con Diploma de Honor en 1977. Fue docente adscripta de Salud Mental en la UBA y médica en los Servicios de Psicopatología de los hospitales Italiano, Israelita y Clínicas. Es miembro del Capítulo de Gerontopsiquiatría de APSA y del Capítulo de Psiquiatría Biológica de APSA. Es presidente y docente de FundoPsi.

FERNANDO GONZÁLEZ

Médico especialista en psiquiatría y psicología médica graduado en la UBA (1983). Fue residente en el Servicio de Psicopatología del Hospital Italiano de Buenos Aires. Es Director Médico del Equipo de Psiconeurobiología; docente invitado a cargo del Módulo de Psiquiatría del Curso Superior de Medicina Interna de la Universidad Católica Argentina (UCA). Es miembro fundador de la Asociación Argentina de Trastornos de Ansiedad, de la Asociación Latinoamericana de Estrés Traumático Internacional, de la *American Psychiatric Association (APA)* y de la *World Federation of Biological Psychiatry*. Es docente de FundoPsi.

GABRIEL HANDLARZ

Médico psiquiatra graduado en la UBA (1983). Es miembro Internacional de la *American Psychiatric Association* y de la *American Academy of Addiction Psychiatry* y del Proyecto Suma. Fue Coordinador de las Áreas de Internación, Emergencias e Interconsultas Psiquiátricas de Salud Mental de OSDE y Coordinador de Internación y Emergencias de Psiquiatría de la Obra Social Luis Pasteur. Fue docente de Salud Mental en la Facultad de Medicina, UBA. Es docente de FundoPsi.

MARCELO MARMER

Médico psiquiatra graduado en la Universidad de Buenos Aires (1981). Fue docente de salud mental en la UBA y coordinador del Equipo de Psicofarmacología en el Servicio de Psicopatología del Hospital Israelita. Es docente en la Escuela de Psicoterapia para Graduados y miembro del Capítulo de Psiquiatría Biológica de APSA. Médico de planta del Poder Judicial de la Nación y docente en la Escuela Judicial de la Asociación de Magistrados. Es docente de FundoPsi.

MYRIAM MONCZOR

Médica psiquiatra. Es docente en la Carrera de Gerontología y Geriátrica de la Sociedad Argentina de Gerontología y Geriátrica; docente de la carrera de Psicogerontología de la Universidad Maimónides; coordinadora del Área de Adultos Mayores del Proyecto Suma; miembro del Capítulo de Gerontopsiquiatría de APSA y vicepresidente del Capítulo de Psiquiatría Biológica de APSA. Es Coautora del libro *Psicofármacos en Geriátrica*. Es vicepresidente y docente de FundoPsi.

GRACIELA ROMANÓ

Médica neuróloga. Fue jefa de la Sección de Neuropediatría del Hospital Francés 1990- hasta 2005. Es consultora de Neuropediatría de los sanatorios De los Arcos, De la Trinidad y de la Clínica y Maternidad Suizo Argentina. Es docente libre en la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Es miembro titular de la Liga Argentina contra la Epilepsia y miembro adherente de la Sociedad de Neurología Infantil

EMILIA SUÁREZ

Médicapsiquiatra graduada en la UBA (1970), docente de Salud Mental (UBA) y coordinadora del Equipo de Psicofarmacología del Servicio de Psicopatología del Hospital Israelita. Miembro adherente de APdeBA (1998) con funciones docentes (psicofarmacología y psicosis). Miembro de APSA (2000) y de IPA (International Psychoanalytical Association) desde 2002. Egresada del Master en Neuropsicofarmacología (2006), Universidad Favaloro. Es tesorera y docente de Fundopsi.

INTRODUCCIÓN

Esta Actualización en Psicofarmacología, se basa en el XX Curso Intensivo-Interactivo de Actualización en Psicofarmacología Clínica, que se llevó a cabo en el Paseo La Plaza, ciudad de Buenos Aires, en el año 2011.

Es una reseña escrita y gráfica de las exposiciones científicas que en forma de presentaciones interactivas realizan desde hace 20 años, los docentes de la **Fundación de Docencia e Investigación Psicofarmacológica** (www.fundopsi.com.ar), junto con otros destacados profesionales invitados.

En el primer módulo del programa, que denominamos “Psiquiatría-Medicina: encuentros y desencuentros”, Fernando González actualizó las evidencias de dos nuevos antidepresivos, agomelatina y desvenlafaxina, describiendo sus características, indicaciones y efectos adversos; Roberto Bronstein se refirió a la compleja relación entre la ansiedad y las enfermedades somáticas; y Marcelo Marmer actualizó los usos del litio en la práctica clínica. Myriam Monczor y Patricia Frieder discutieron un caso clínico interactivo, de una paciente con trastorno bipolar con numerosas intercurencias a lo largo de su tratamiento.

En el siguiente módulo Emilia Suárez actualizó el tratamiento de la fibromialgia, y Gabriel Handlarz expuso los nuevos targets farmacoterapéuticos del sistema cannabinoide.

En el módulo final, Guillermo Dorado presentó las patologías asociadas a disfunciones del lóbulo frontal y Graciela Romanó planteó las controversias y diagnósticos diferenciales entre epilepsia y fenómenos no epilépticos, pseudocrisis.

c1.

Nuevos antidepresivos: desvenlafaxina, agomelatina y vilazodone

Dr. Fernando González

El desarrollo de nuevas moléculas antidepresivas se encuentra ligado a la búsqueda de la remisión de la depresión, tratando de lograr mayor eficacia y mejor tolerancia, aumentando de esta manera la compliance, es decir la adherencia al tratamiento.

El STAR-D (alternativas secuenciales en el tratamiento de la depresión) es el estudio que refleja con más similitud lo que sucede en el “mundo real”.

Entre otras variables se tomaron en cuenta la elección del paciente, la terapia cognitiva y se realizaron los pasos adecuados ante la falta de respuesta: cambio de molécula, potenciación y combinación.

Se pudo determinar que la respuesta de los participantes que lograron mantenerse durante todo el estudio no excedió al 70 %. (Cuadro 1)

Demyttenare, en el año 1998, en un estudio muy interesante de 30 días de duración, cuyo objetivo era evaluar la adherencia al tratamiento, comparó fluoxetina y amitriptilina determinando que el porcentaje de abandono fue del 5,7 % en los participantes medicados con fluoxetina y de 35,5% en los que recibieron amitriptilina.

El mismo autor, en el trabajo publicado en 2008 “*Six month compliance*

with antidepressant medication in the treatment of major depressive disorder”, concluye que la adherencia es mayor en los pacientes que cursan un primer episodio que en aquellos que tienen episodios recurrentes.

CUADRO 1. STAR D

<u>-21% abandonos</u>	<u>-30% abandonos</u>	<u>-21% abandonos</u>	
1 opción n: 2.876	7 opciones n: 1.439	4 opciones n: 377	4 opciones n: 109
	Cambio a:	Cambio a:	Cambio a
CITALOPRAM (N: 4.041)	VENLAFAXINA BUPROPIÓN SERTRALINA T. COGNITIVA	NORTRIPILINA MIRTAZAPINA	TRANILCIPROMINA
	Potenciación	Potenciación	Combinación
	CITALOPRAM + BUPROPIÓN CITALOPRAM + BUSPIRONA CITALOPRAM + T. COGNITIVA	AD EN USO + LITIO AD EN USO + T3	VENLAFAXINA + MIRTAZAPINA

La menor adherencia es más frecuente:

- A - Cuando los efectos secundarios son severos.
- B - En la depresión leve o moderada.
- C - En los pacientes que tienen más de un episodio.
- D - En hombres jóvenes.
- E - En pacientes con bajo nivel de educación.

DESVENLAFAXINA

La desvenlafaxina se desarrolla a partir del agregado de un grupo de sal a la ODV (o-desmetilvenlafaxina) formando desvenlafaxina monohidrato.

Su mecanismo de acción es el de un "Dual", que inhibe la recaptación de la serotonina (5HT) y la noradrenalina (NORA).

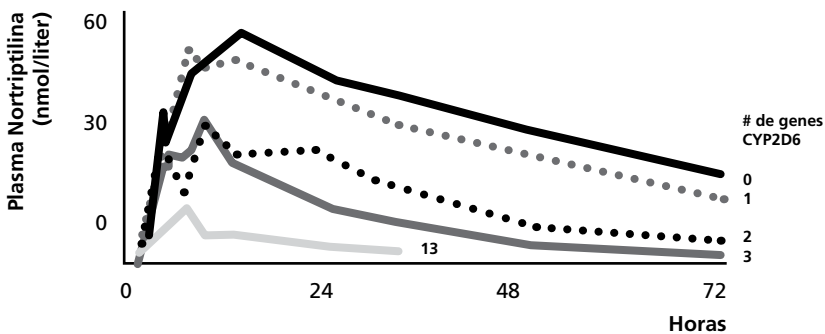
A partir de los receptores de membrana y citoplasmáticos se produce la modificación de la señal en el conocido mecanismo de cascada, actuando a través de la modificación de genes de activación inmediata (C. Fos, C. Jung) y genes de activación tardía. Potencia la acción del AMPc a través de su modulador genómico, el CRE, y estimula el aumento de factores de crecimiento cerebral BDNE.

Dentro de las características que la convierten en una molécula "amigable" se encuentra el tipo de metabolización ya que es mínima en el CYP3A4 y CYP2D6 no siendo sustrato de la glicoproteína P.

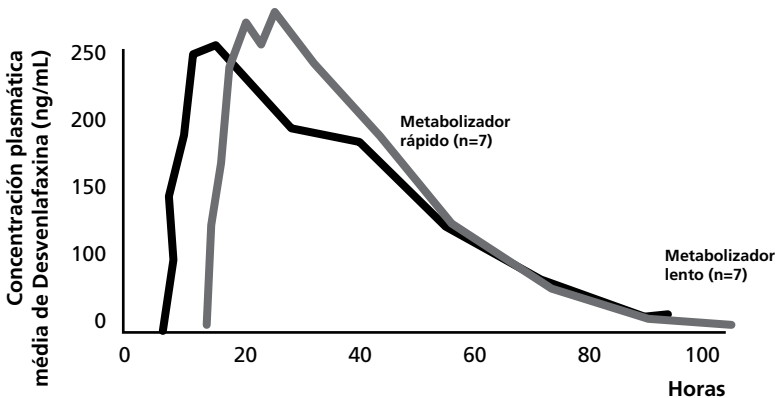
Los metabolizadores lentos o los metabolizadores rápidos no afectan su metabolismo como lo demuestra el Cuadro 2.

CUADRO 2. MÍNIMO METABOLISMO CYP3A4 Y CYP 2D6. NO ES SUSTRATO DE GLICOPROTEINA P

Efectos del incremento del número de genes CYP2D6 en la concentración de plasma



Tipo de metabolizador y efecto en los niveles de desvenlafaxina



Datos de estudio abierto, de 2 periodos, de grupo paralelo, cruzado, dosis únicas de Pristiq® 100 mg y Efexor® XR 75 mg en voluntarios sanos que eran metabolizadores rápidos o metabolizadores lentos a través de la isoenzima CYP2D6 (N=14). Metabolizadores rápidos = población normal; Metabolizadores ultrarápidos no se evaluaron. ≤10% metabolizadores lentos.

Uno de los aspectos destacables es la pequeña pero sostenida disminución de peso que se observa en el largo plazo.

Tourián et al. publicaron en el J. Clin. Psychiatry 2010 un metaanálisis que evaluó a 1.834 pacientes que recibieron el fármaco y 1.116 pacientes a quienes se suministró placebo, comprobándose una reducción de 0,8 kg vs 0,5 kg respectivamente.

La desvenlafaxina tiene otras indicaciones no relacionadas con el efecto antidepresivo: la fibromialgia (donde se encuentra desregulada la respuesta central al dolor a través de NORA y 5HT) y los hot flash (oleadas de calor, la 5HT controla la termorregulación en el hipotálamo y los estrógenos modulan la tasa de disparo neuronal de las neuronas serotoninérgicas).

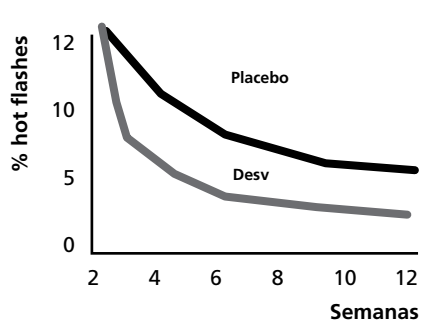
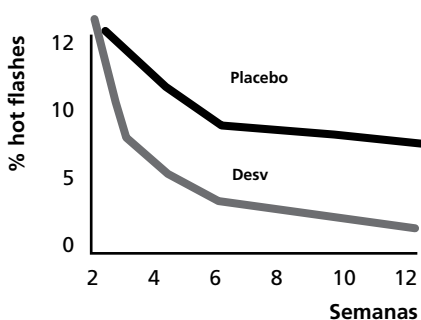
Por la importante acción en la disminución de sofocones se ha convertido en el primer fármaco no hormonal aprobado por FDA para su tratamiento. Esta característica la convierte en una excelente opción en las pacientes perimenopáusicas o menopáusicas. Las dosis utilizadas en los estudios clínicos fueron de 100 y 150 mg. No produce modificaciones electrocardiográficas en el Q-T y en la insuficiencia hepática no requiere ajuste de dosis.

Las dosis habituales oscilan entre 50 y 200 mg. (Cuadro 3)

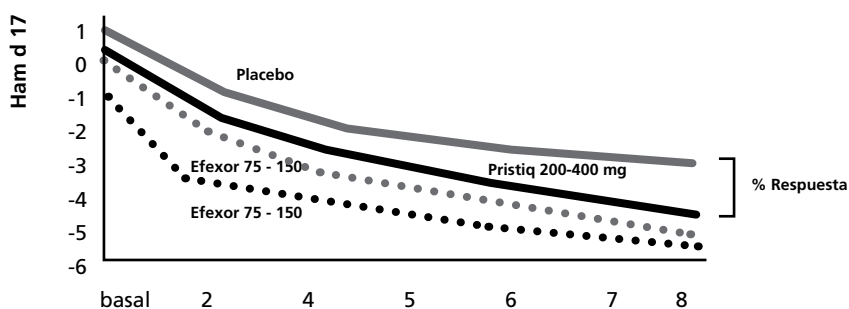
CUADRO 3. PRIMER TRATAMIENTO NO HORMONAL DE SÍNTOMAS VASOMOTORES MODERADOS – SEVEROS ASOCIADOS A MENOPAUSIA. APROBADO POR LA FDA

DESVENLAFAXINA 100 MG - ESTUDIO 315

DESVENLAFAXINA 150 MG - ESTUDIO 319



CUADRO 4. DESVENLAFAXINA / VENLAFAXINA EFICACIA. POOLED POST – HOC ANALYSIS



	HAM D17	MADRS
RESPUESTA	60 %	58 %
REMISIÓN	36 %	51 %

P < 0,05 vs placebo

Dvs 309 EU and 317 – US pooled Analysis

La eficacia en estudios de calidad doble ciego, controlados con placebo, demostró en Hamilton D. una respuesta del 60% y una remisión del 36%, en la escala MADRS la respuesta fue del 58% y la remisión del 51%. El análisis de los datos arroja una eficacia similar a la venlafaxina. (Cuadro 4)

En estudios de 8 semanas la escala de discapacidad de Sheehan (SDS) mostró una mejoría del 44% con relación al 32 % del placebo.

Tiene un buen perfil en la prevención de recaídas: el 21% a los 6 meses comparado con un 46% en el grupo placebo.

Evaluando eficacia y seguridad en dos estudios controlados y randomizados, Leibowitz y Montgomery encuentran en Hamilton D. una magnitud de efecto de 2,34 ($p < 0,001$) y en la escala de Impresión Clínica Global (CGI) un tamaño de efecto de 0,37 ($p < 0,001$). (Cuadro 5)

En el CNS Spectrum de marzo de 2010 Tourián et al. publican un metaanálisis de 9 estudios doble ciego controlados con placebo -calidad A1 (recordemos que la calidad de los metaanálisis está relacionada con la calidad de los estudios originales). En 2.913 pacientes se evaluó una reducción en los síntomas somáticos y psíquicos del 3,42 vs 2,92 (HAM D) en COVI anxiety scale la reducción fue de 1,35 vs. 1,04.

Michael Thase et al. publicaron un metaanálisis de eficacia comparado con placebo, de calidad A1, en CNS Drugs en el año 2009. Se demostró la eficacia en diferentes dosis en 2.963 pacientes con respecto a placebo.

Dentro de las consideraciones que debemos tomar en cuenta en los tratamientos actuales está la evaluación de la existencia del síndrome metabólico y la modificación que producen algunas moléculas en el metabolismo lipídico.

La desvenlafaxina no produce cambios significativos en las dosis recomendadas ni en el colesterol total, en el LDL y en los triglicéridos, siendo su efecto similar al placebo.

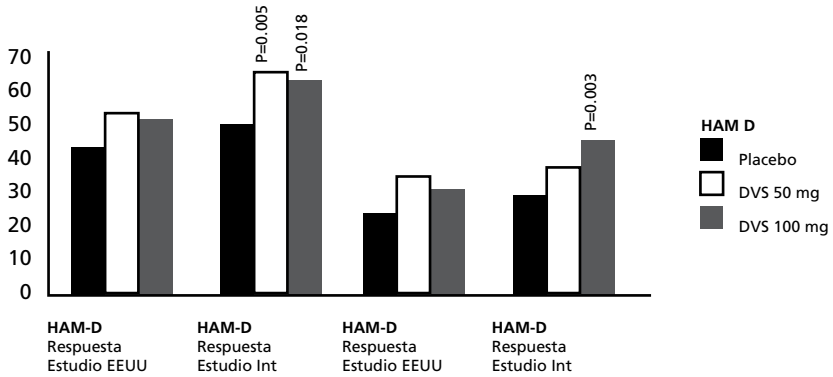
La aparición de hipertensión arterial es un efecto no deseado bastante frecuente, producto de la acción sobre NORA en las moléculas duales.

Se realizaron estudios evaluando este efecto, midiendo lo que se ha dado en definir como **hipertensión arterial sostenida**: tensión diastólica en posición supina ≥ 90 mm de hg o 10 \geq encima de la tensión basal medida en tres visitas consecutivas.

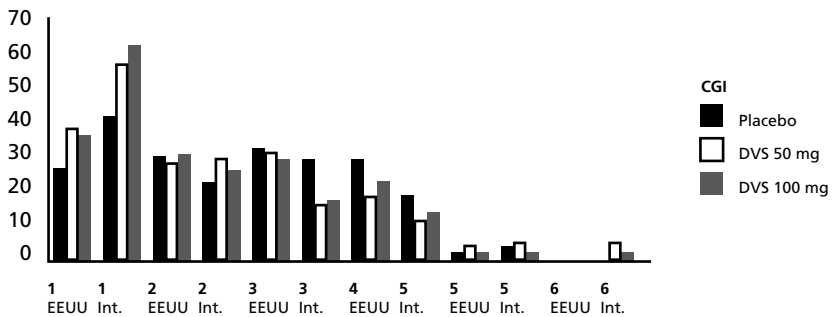
En los datos agrupados de 5 estudios con un total de 1.924 pacientes con trastorno depresivo mayor se pudo comprobar que indicada en dosis de 50 mg la diastólica aumentó en un 0,7% y la sistólica en un 1,2% (posición supina); los datos son similares al placebo.

Otro de los efectos secundarios esperables por su mecanismo de acción es la aparición de náusea.

CUADRO 5. EVALUACIÓN DE EFICACIA Y SEGURIDAD DESVENLAFAXINA EN 2 ESTUDIOS CONTROLADOS RANDOMIZADOS



DISTRIBUCIÓN DE LAS PUNTUACIONES DEL CGI-I AL FINAL DE LA EVALUACIÓN TERAPÉUTICA (LOC-F, ITT POBLACIÓN)



Mejoría en HAM D 14,21 vs 11,87
 Magnitud del efecto 2,34 P <0.001)
 CGI 1,95 vs 2,32
 Tamaño del efecto 0,37 P <0.001

En dos estudios aleatorios doble ciego, controlados con placebo, en 953 pacientes se midió gravedad y tiempo de aparición, el 78% de los pacientes no experimentaron náusea, el 15% en grado leve, el 6% en forma moderada, el 1% grave. Con respecto a la duración del efecto indeseable, el 16 % lo presentó en la primera semana, alcanzándose luego de la segunda una proporción igual a la del placebo.

El efecto en la sexualidad arrojó los siguientes resultados: 1,3% de eyacuación anormal, 3 % de disfunción eréctil, anorgasmia 0,3 % y disminución de la libido en el 4% (desvenlafaxina 50 mg en 8 semanas doble ciego).

De acuerdo a lo descrito la desvenlafaxina se convierte en una elección de calidad en el tratamiento de nuestros pacientes.

AGOMELATINA

La vida se encuentra regulada por ciclos. De acuerdo a su duración ellos se dividen en circadianos, ultradianos, infradianos, etcétera.

El Reloj Maestro importante en la regulación de los mismos se encuentra en un pequeño grupo de neuronas (no más de 10.000) que forman el Núcleo Supraquiasmático. En estas neuronas se encuentran los **genes reloj** que tienen una expresión rítmica y son la maquinaria molecular de este sistema. (Cuadro 6)

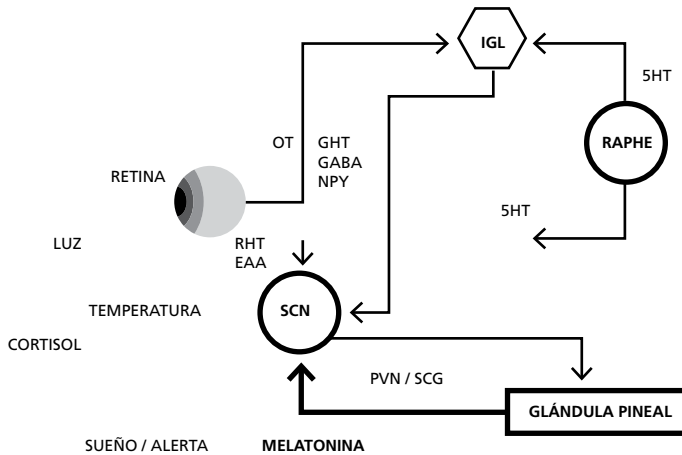
Entre estos genes encontramos el PER, CLOCK, BMAL, CRY, TRQ, TIM, etcétera.

Su propiedad rítmica parece fundada en la existencia de bucles de retroalimentación entre las proteínas resultantes de la transcripción del gen y un efecto represor activador de las mismas sobre estos genes reloj. Se generan ritmos de expresión con un periodo similar a 24 horas (ambiente fluctuante) o próximo a 24 horas (ambiente constante). (Cuadro 7)

Los zeitgebers (dadores de tiempo) externos que regulan los ritmos son la luz, la comida.

La 5HT, el neuropéptido Y, y la melatonina son los neurotransmisores involucrados en las señales reguladoras del mismo y provienen de los núcleos del raphe intergeniculado y de la glándula pineal, regulando los estados de alerta y el sueño.

CUADRO 6. RITMOS CIRCADIANOS: MASTER CLOCK



Wirz Justice, 1995

CUADRO 7. ESTRUCTURA MOLECULAR DEL RELOJ CARCADIANO

GENES RELOJ: SU EXPRESIÓN ES RÍTMICA Y CONDICIONA LA APARICIÓN DE RITMOS FINALES EN EL INDIVIDUO. SON LA MAQUINARIA MOLECULAR DEL RELOJ.

ENTRE ESTOS GENES DESTACAN EL PER, FRQ, CLOCK, BMAL, CRY, TIM,...

SU RITMICIDAD PARECE FUNDADA EN LA EXISTENCIA DE BUCLES DE RETROALIMENTACIÓN ENTRE LAS PROTEÍNAS RESULTANTES DE LA TRANSCRIPCIÓN DEL GEN Y UN EFECTO REPRESOR/ACTIVADOR DE LAS MISMAS SOBRE LA EXPRESIÓN DE LOS GENES RELOJ.

SE GENERAN RITMOS DE EXPRESIÓN CON UN PERÍODO SIMILAR AL DEL RITMO FINAL, ES DECIR, 24 HORAS (AMBIENTE FLUCTUANTE, L:D) O PRÓXIMO A 24 HORAS (AMBIENTE CONSTANTE, DD)

En los cuadros depresivos se encuentran alteraciones de los mismos, se evidencia una menor oscilación diaria de la temperatura corporal, una dis-

minución importante en la liberación de melatonina en su pico nocturno y el cortisol corrido a la derecha con una hipercortisolemia vespertina; el pico de ACTH y el cortisol se producen más temprano.

En el polisomnograma de los pacientes deprimidos se encuentra el siguiente patrón:

Avance de fase.

Disminución del sueño delta (3-4 NOREM).

Disminución de latencia REM.

Aumento de densidad REM.

Prolongación del primer periodo REM.

Aumento del porcentaje de sueño REM.

La agomelatina se presenta como una nueva molécula con un novedoso mecanismo de acción.

- Agonista de los receptores melatoninérgicos MT1 y MT2.
- Antagonista 5HT2c.

Este mecanismo produce liberación de dopamina y noradrenalina en el cortex frontal de forma específica, careciendo de acción en el núcleo accumbens. No afecta los niveles extracelulares de 5HT y presenta actividad casi nula en otros receptores o transportadores. La disminución del glutamato, el aumento del BDNF y el consiguiente incremento de la neurogénesis se encuentran asociados a la acción antidepresiva.

Resincroniza los ritmos circadianos. (Cuadro 8)

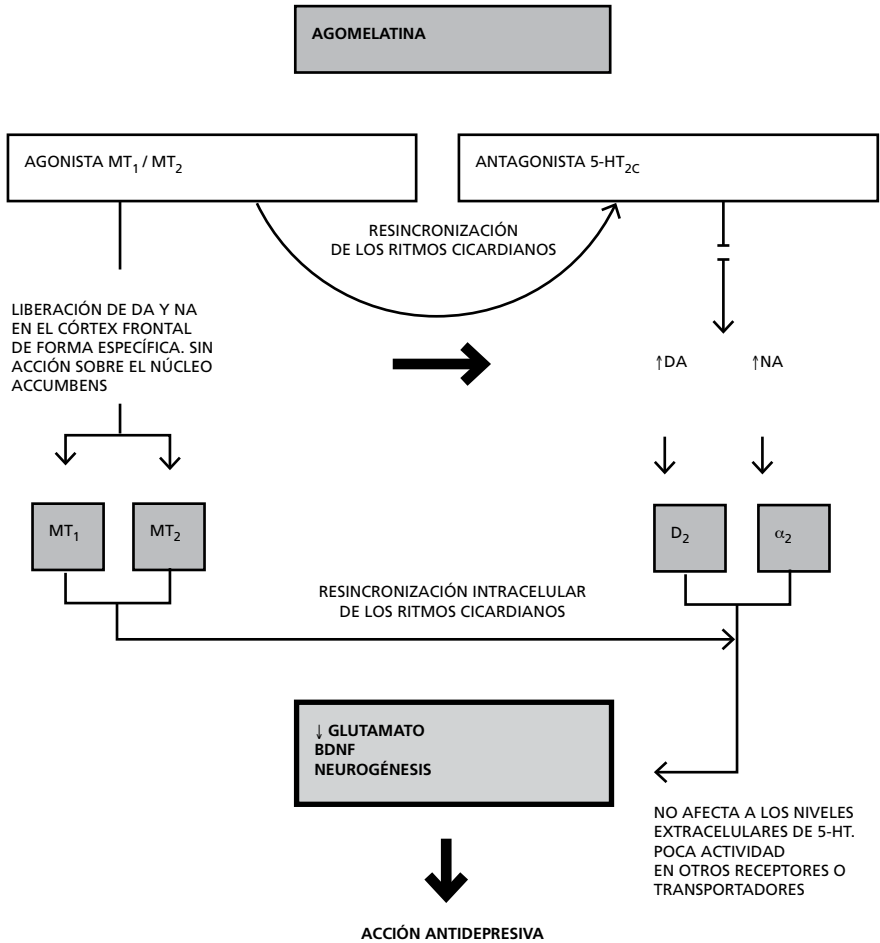
Sabemos que en la depresión la neurogénesis se encuentra disminuida, como lo expresan los distintos trabajos que describieron disminución del BDNF, disminución también del volumen del hipocampo, presencia de déficits cognitivos como correlato de la disfunción hipocampal y la alteración de la memoria, y disfunción hipocampal del estrés crónico. (Cuadro 9)

La agomelatina ha demostrado estimular la neurogénesis en el hipocampo, el bulbo olfatorio y el girus dentato. En trabajos de Aimone J. B. et al. (2010) y Holmes M. et al. (2004) se ha comprobado mayor población de neuronas Ca 3 y granulares a las 3 semanas de tratamiento.

Recordemos que la mayor tasa de crecimiento neuronal se realiza entre las horas 18.00 y 6.00.

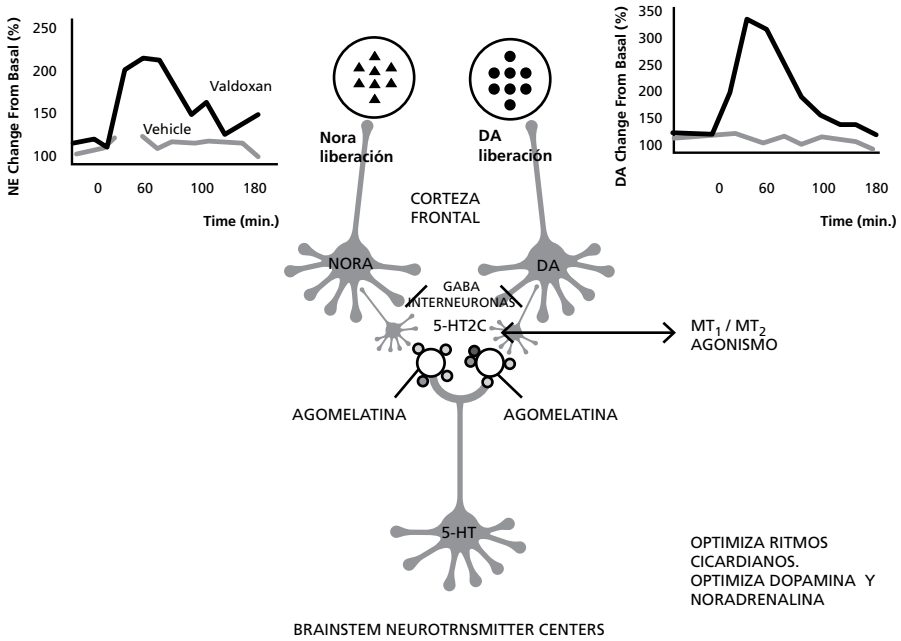
El correlato funcional es la mejoría en aspectos ligados al aprendizaje y la memoria.

CUADRO 8. AGOMELATINA



Adaptado de Racagni, G; Popoli, M; Int Clin Psychopharmacol. In press.

CUADRO 9. ACCIÓN EN CORTEZA PREFRONTAL



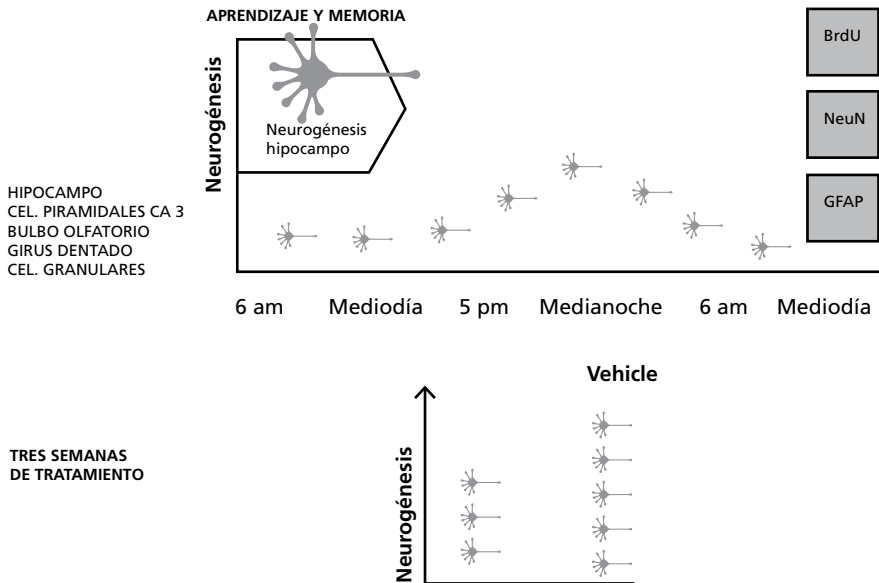
Stahl, S.M: Stahl's Essential Psychopharmacology. Tercera edición, 2008.
 Millan, M.J. et al.: J Pharmacol and Exp Ther, 2003.
 Stephen, M; Stahl, MD, PhD; University of California, San Diego.

El BDNF se encuentra asociado a la activación de kinasas ERK, GSK3b y AKT, que fosforilan los genes relojeros Bmal, Clock, Per y Cry, con la consecuente influencia en los ritmos circadianos (Soumier et al. Neuropsychopharmacology, 2009).

Molteni R., Racagni G. y Riva (World J. Biol., 2010) demuestran el aumento de BDNF en la corteza prefrontal que produce la agomelatina, en comparación con vehículo, melatonina, antagonistas 5HT2c y antagonistas melatoninérgicos.

Tardito y Racagni (BMC Neuroscience, 2010) describen la disminución de la liberación de glutamato como acción del fármaco en las situaciones de estrés crónico (donde se encuentra aumentado). Las dosis eficaces oscilan entre 25 y 50 mg/día.

CUADRO 10. RITMOS CICARDIANOS Y NEUROGÉNESIS



Aimone, J.B. et al.: Trends in cognitive Sci., 2010.

Holmes, M.M. et al.: J. Neurosci. Res., 2004.

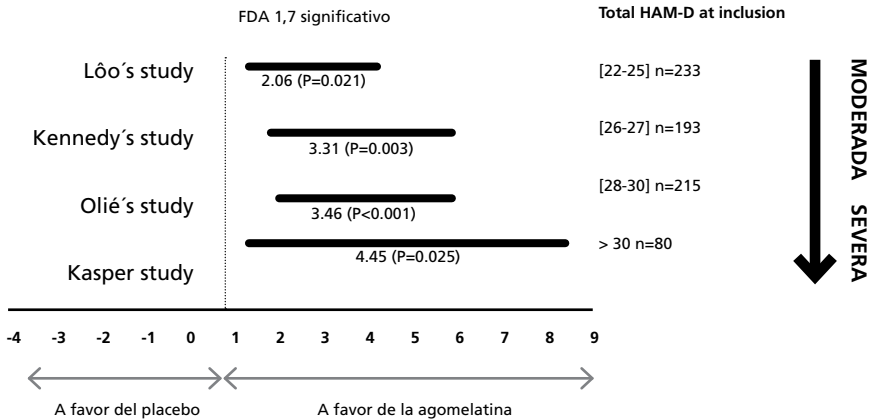
Mejora las somnolencias diurnas en comparación con la venlafaxina y la sensación de bienestar evaluadas con el cuestionario de evaluación del sueño de Leeds (Iseq) y con la Escala Visual Análoga (EVA) respectivamente. (Lemoine et al. Journal Clinic Psychiatry, 2007)

En los estudios de eficacia versus placebo ha demostrado disminución en el score del HAM D de 26,5 al inicio a 14,1 al final; 6 semanas de duración. (Loos et al: Int. Clin. Psychopharmacology, 2006)

En el estudio de Kennedy et al. (European Journal Neuropsychopharmacology, 2006) la disminución en HAM D de 27,9 inicial vs. 10,1 final, a las 8 semanas; Olié y Kasper (Int. Clin. Psychopharmacology, 2007) arriban a un resultado similar.

En estos estudios también se midió la eficacia con relación a la severidad de la depresión, mostrando mayor acción en los puntajes iniciales más altos como se muestra en el Cuadro 11:

CUADRO 11. EFICACIA ANTIDEPRESIVA INDEPENDIENTE DE LA SEVERIDAD DE LA DEPRESIÓN



Stuart A. Montgomery and Siegfried Kasper: *Int. Clin. Psychiatry*, 2007.

Evaluando la respuesta inicial versus sertralina (aleatorio, doble ciego, dosis flexible de 6 semanas de duración) demostró disminuir un 20 % en relación al 10,9% del fármaco que se utilizó cabeza a cabeza (tamaño del efecto de 1,68).

En la evaluación vs. fluoxetina en depresión severa (504 pacientes midiendo eficacia y tolerancia; 8 semanas de duración) el tamaño del efecto fue de 1,49. (Hale et al. *Int. Clin. Psychopharmacology*, 2010)

Montgomery et al. en el estudio publicado en el *Int. Jour. Clinic. Psychiatry* de 2004 evaluaron la aparición de síndrome de discontinuación en comparación con la paroxetina. En el diseño del estudio, luego de 12 semanas de remisión, los participantes se randomizaron y se constató a las 2 semanas que los síntomas de discontinuación (insomnio; vértigo; pesadillas; dolores musculares; náuseas; diarrea; escalofríos) aparecieron en el 4 % de agomelatina, cifra similar al placebo vs. 7,3 % de paroxetina.

Demostó mayor adherencia al tratamiento que la venlafaxina al evidenciar mayor porcentaje de pacientes que se mantienen en tratamiento después de 6 meses. (metaanálisis de Kasper et al. *Journal European Neuropsychopharm.*, 2010; suplemento 3: S 348.) Tamaño del efecto 2,39 vs. el comparador activo.

La posología simple, la mejoría en el patrón del sueño regularizando rit-

mos circadianos. La ausencia de efectos secundarios en el área del peso, de la sexualidad, la ausencia de alteraciones en el ECG, el no necesitar ajuste de dosis en insuficiencia hepática, la eficacia sostenida y la no aparición del síndrome de discontinuación en la retirada, lo ubican como una molécula de elección en los tratamientos actuales.

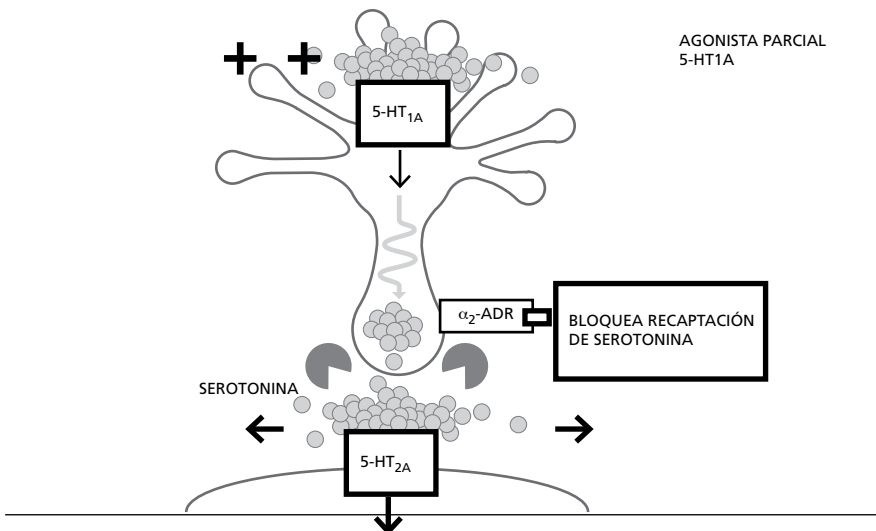
VILAZODONE

El 21 de enero de 2011 la FDA aprueba para el tratamiento de la depresión una nueva molécula: vilazodone (no se comercializa aún en la Argentina).

El mecanismo de acción es el siguiente: inhibe la recaptación de 5HT y se comporta como agonista parcial del receptor 5HT_{1A}. Por lo tanto, clínicamente es eficaz en los síntomas de ansiedad y no presenta disfunción sexual.

Bloquea recaptación de serotonina; agonista parcial 5-HT_{1A}. (Trovis Pharmaceuticals LLC, 2011 January)

CUADRO 12.

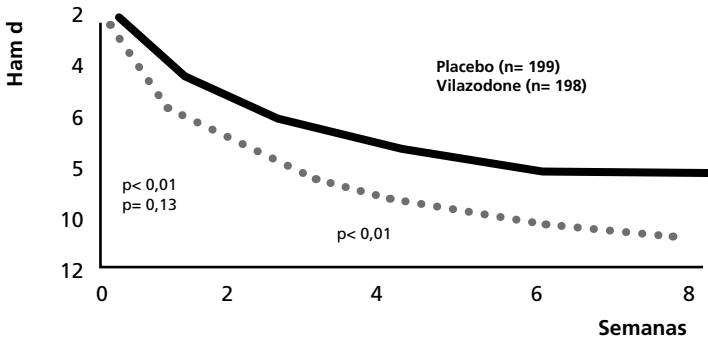


Los estudios de eficacia demuestran una diferencia en la acción antidepresiva con un tamaño de efecto de 1,7 a 1,9 siendo el mismo significativo.

En un estudio abierto de un año de duración de 599 pacientes utilizando dosis de 40 mg. Se evaluó su comportamiento como un fármaco eficaz y bien tolerado, logró disminuir el puntaje en la escala de Montgomery Asberg de 29,9 inicial a 11,2 en la semana 8 y a 7,1 en la semana 52. La limitación del estudio está dada por su diseño -observacional-.

Los efectos secundarios reportados con más frecuencia fueron: diarrea, náuseas y cefalea, la ausencia de disfunción sexual lo convierte en una opción interesante.

CUADRO 13. EVIDENCIAS DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL VILAZODONE EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR



SCALE	LÍNEA DE BASE		CAMBIO PROMEDIO EN LA SEMANA 8		P VALUE
	VILAZODONE N= 198	PLACEBO N= 199	VILAZODONE N= 198	PLACEBO N= 199	
MADRS	30.8 ± 3.9	30.7 ± 3.9	-12.9 ± 0.8	-9.6 ± 0.8	.001
HAM-D-17	24.8 ± 2.4	10.4 ± 0.6	-8.6 ± 0.6	.022	

FDA: 1.7-1.9 puntos de diferencia entre fármaco y placebo es clínicamente significativo

BIBLIOGRAFÍA

1. **Moizeszowicz J.:** “Genéricos, copias y originales”, 2011.
2. **Demyttenaere A. A. et al.:** Six month compliance with antidepressant medication in the treatment of major depressive disorder.
3. **Kennedy N., Payne E. S.:** Residual symptoms at remission from depression: impact on long-term outcome. *J. Affect. Dis.*, 2004; 80:135-44.
4. **Alfinito P. D., Huselton C., Chen X., Deecher D. C.:** Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of the novel serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor desvenlafaxine succinate in ovariectomized Sprague-Dawley rats. *Brain Res.*, 2006; 1098: 71–78.
5. **Apparsundaram S., Schroeter S., Giovanetti E., Blakely R. D.:** Acute regulation of norepinephrine transport: II. PKC-modulated surface expression of human norepinephrine transporter proteins. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1998; 287: 744–751.
6. **Stahl S. M., Grady M. M., Moret C., Briley M.:** SNRIs - their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectr.* 2005; 10: 732–747.
7. **Deecher D. C., Beyer C. E., Johnston G., Bray J., Abou-Gharbia S. Sh. M., Andree T. H.:** Desvenlafaxine succinate: a new serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor. *Women's Health & Musculoskeletal Biology*, Wyeth Research, Collegeville, Pennsylvania (D. C. D., G. J., J. B.); *Chemical and Pharmaceutical Development*, Wyeth Research, Pearl River, New York (S. S.); *Chemical and Screening Sciences*, Collegeville, Pennsylvania (M. A. G.); and *Discovery Neuroscience*, Wyeth Research, Princeton, New Jersey (C. E. B., T. H. A.).
8. **Lilue M., Palacios S.:** Tratamiento no hormonal de los síntomas vasomotores durante la menopausia: papel de la desvenlafaxina. *Ginecol. Obstet. Mex.*, 2009; 77(10): 475-81.
9. **Thase M. E., Kornstein S. G.:** An Integrated Analysis of the Efficacy of Desvenlafaxine Compared with Placebo in Patients with Major Depressive Disorder. *CNS Spectr.*, March 2009; 14:3.
10. **Leibowitz M., Montgomery S., Gould D., Kelly D., Goldstone L., Gammon J.:** Evaluation of the Efficacy and Safety of Fixed Doses of Desvenlafaxine Succinate at 50 mg and 100 mg in Outpatients with Major Depressive Disorder in 2 Placebo-Controlled Trials Examining the validity of pressure ulcer risk assessment scales: developing and using illustrated patient simulations to collect the data. *J. Clin. Nurs.*, 2001; 10: 697-706.
11. **Bech P., Olsen L. R., Kjoller M. et al.:** Measuring well-being rather than the absence of distress symptoms: a comparison of the SF-36 Mental Health subscale and the WHO-Five Well-Being Scale. *J. Clin. Methods Psychiatric Res.* 2003; 12: 85-91.
12. **Feiger A. D., Tourian K. A., Rosas G. R., Padmanabhan K.:** A Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Flexible-Dose Desvenlafaxine Treatment in Outpatients with Major Depressive Disorder. *CNS Spectr.*, 2009; 14(1): 41-50.
13. **Septien-Vélez L., Pitrosky B., Padmanabhan S. K., et al.:** A randomized, double-blind placebo-controlled study of desvenlafaxine succinate in the treatment of major depressive disorder. *Int. Clin. Psychopharmacology*, 2007; 22(6): 338-47.

14. **Karasek M.:** Melatonin in humans. Where we are 40 years after its discovery. *Neuroendocrinol. Letters*, 1999; 20: 179-88.
15. **Kennedy S. H.:** Sexual function in remitted depressed patients following agomelatine and venlafaxine XR treatment. *Eur. Neuropsychopharmacology*, 2005; 15 Suppl. 3: S 440.
16. **Kennedy S. H.:** Agomelatine: an antidepressant with a novel mechanism of action. *Future Neurol.*, 2007; 2: 145-51.
17. **Kennedy S.H., Emsley R.:** Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur. Neuropsychopharmacology*, 2006; 16: 93-100.
18. **Kupfer D. J.:** Depression and associated sleep disturbances: patient benefits with agomelatine. *Eur. Neuropsychopharmacology*, 2006; 16: 639-43.
19. **Kupfer D. J., Spiker D. G., Coble P. A. et al.:** Sleep and treatment prediction in endogenous depression. *Am. J. Psychiatry*, 1981; 138: 429-34.
20. **Goodwin G. M., Rouillon F., Emsley R.:** P.2.c.025 long-term treatment with agomelatine: prevention of relapse in patients with major depressive disorder over 10 months. *Eur. Neuropsychopharmacology*, 2008; 18 Suppl. 4: S 338-9.
21. **Kennedy S. H., Emsley R.:** Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur. Neuropsychopharmacology*, 2006; 16: 93-100.
22. **Montgomery S. A., Kasper S.:** Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatine. *Int. Clin. Psychopharmacology*, 2007; 22: 283-91.
23. **Quera Salva M. A., Vanier B., Laredo J., Hartley S., Chapotot F., Moulin C. et al.:** Major depressive disorder, sleep EEG and agomelatine: an open-label study. *Int. J. Neuropsychopharmacology*, 2007; 10: 691-6.
24. **Kennedy S. H.:** Efficacy of agomelatine from treatment initiation to treatment completion. *Eur. Neuropsychopharmacology*, 2008; 18 Suppl. 4: S.293.

c2.

Ansiedad y estrés: comorbilidades y sus des-encuentros con el cuerpo

Dr. Roberto Bronstein

Desde tiempos muy remotos se ha considerado que las enfermedades mentales, en particular la depresión y la ansiedad, guardan algún tipo de relación con las mal llamadas enfermedades médicas o somáticas. Esta cuestión nos remite a los conceptos que se manejan con relación a la “mente” y el “cuerpo”, en particular desde los textos de Descartes. Los estudios de los últimos años de psiconeuroinmunoendocrinología, de epidemiología y la clínica cotidiana tienden a dar por tierra con esa conceptualización que separa lo mental de lo físico.

No obstante, seguimos utilizando en la práctica términos como comorbilidad entendiendo como tal, en la clínica, a la coexistencia en un momento dado de por lo menos dos diagnósticos en un mismo paciente. Si bien existe otro tipo de comorbilidades como la etiológica, la patogénica, la pronóstica etc., esta diferenciación excede el objetivo del presente trabajo.

Si bien en psiquiatría el término comorbilidad es de reciente utilización (sus primeras menciones corresponden a la década del 80) en las otras áreas de la medicina su utilización es más antigua. En este capítulo me

ocuparé de la comorbilidad entre la ansiedad, el estrés y las enfermedades médicas, sus “encuentros” y “desencuentros” con el cuerpo.

Según diferentes estudios epidemiológicos realizados en hospitales generales y centros de salud polivalentes existe una elevada comorbilidad en los pacientes que consultan por problemas físicos a los médicos, entre las enfermedades crónicas y los trastornos mentales. Según diferentes estudios esta comorbilidad oscila entre el 32 % en estudios europeos y el 56% para el caso del National Comorbidity Survey (1994) realizado en los Estados Unidos de Norteamérica.

En un estudio publicado por Gili y colaboradores en 2010, el 56,8% de los pacientes que consultaron a médicos generalistas por enfermedades crónicas tenían además un diagnóstico psiquiátrico. En cuadro 1 se destacan los elevados niveles de comorbilidad para el caso de los trastornos afectivos y de ansiedad.

CUADRO 1. DISTINTAS CATEGORÍAS DE DESORDEN MENTAL. PRIME-MD Y CORMOBILIDADES MÉDICAS

CUALQUIER ENFERMEDAD:	TRASTORNO AFECTIVO % (N)	TRASTORNO DE ANSIEDAD % (N)	TRASTORNO SOMATOMORFO % (N)	CONSUMO/ABUSO DE ALCOHOL % (N)	TRASTORNO DE LA ALIMENTACIÓN % (N)
CARDIOVASCULAR	38 (668)*	21.7 (328)*	28.5 (501)	9.3 (163)	2.1 (37)
RESPIRATORIA	41.1 (328)**	29.4 (235)**	28.8 (230)	13 (104)**	2.6 (21)
GASTROINTESTINAL	47.7 (656)**	34.6 (475)**	38.9 (535)**	12.9 (177)**	3.2 (44)**
METABÓLICA	41.2 (439)**	28.1 (299)**	33.5 (357)**	8.4 (89)	2.8 (30)
MUSCULOESQUELÉTICA	41.8 (952)**	25.9 (590)	32.9 (748)**	6.4 (146)**	2 (45)
NEUROLÓGICA	60,4 (325)**	47 (253)**	43.1 (232)	7.2 (39)	2.6 (14)
HEPÁTICA	51.4 (94)**	36.5 (66)*	42 (76)**	42 (76)**	1.1 (2)
ONCOLÓGICA	56.6 (69)**	38.5 (47)*	6.6 (8)	6.6 (8)	0.8 (1)

Análisis multivariado de regresión logística ajustado por sexo, edad, educación y situación laboral.
 * P < 0.05
 ** P < 0,001

M. Gili et al. General Hospital Psychiatry 32 (2010) 240-245

Estos resultados nos plantean una serie de preguntas:

- ¿Esta relación entre trastornos mentales y físicos: es absolutamente inespecífica?
- ¿Es azarosa?

- ¿Constituye una verdadera comorbilidad?
- ¿Son la ansiedad y la enfermedad crónica parte de un mismo síndrome más complejo?
- ¿Estaremos viendo el mismo fenómeno pero, según el especialista que trate el paciente, es el diagnóstico realizado?
- ¿Los trastornos de ansiedad que suelen iniciarse a temprana edad o en la juventud pueden ser “predictores” de algún tipo de enfermedad médica?
- Por ejemplo, el trastorno de pánico suele hacerse manifiesto en la 2ª o 3ª década de la vida: ¿puede ser considerado como un indicador de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares años más tarde?
- ¿Para el caso de los trastornos de ansiedad, es indiferente de cuál de ellos se trate?

Como se observa en el estudio de Gili las enfermedades cardiovasculares, las metabólicas, las gastrointestinales, las respiratorias y las neurológicas son las más frecuentes en presentar comorbilidad con ansiedad.

La comorbilidad entre trastornos de ansiedad y desórdenes médicos suele coincidir con la presencia de mayor número de síntomas y de alteraciones en los marcadores clínicos de las enfermedades somáticas. No es raro observar una mayor severidad de las patologías médicas a largo plazo y peor evolución de la psiquiátrica. Se postula, entonces, un efecto bidireccional entre las enfermedades comórbidas con mayores alteraciones del tono muscular, del sistema nervioso autónomo (SNA) y del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA). Esto trae una serie de consecuencias en la práctica médica habitual, como la mayor indicación de estudios diagnósticos, duplicación de costos médicos directos e indirectos, y repetidos cambios de medicación y estrategias terapéuticas que suelen conducir a “quemar etapas” sin producir mayores beneficios para la salud de los pacientes.

Está ampliamente demostrado que si bien los tratamientos de los trastornos de ansiedad en estos casos suelen ser más dificultosos, puede haber notorias mejorías en la salud mental de las personas que además sufren enfermedades médicas. Sin embargo, esta situación nos plantea, como terapeutas preguntas como:

- ¿La disminución de los síntomas de ansiedad se acompaña de una reducción de síntomas de la enfermedad somática concomitante?
- ¿En esta situación se reduce la indicación de estudios invasivos y no invasivos? ¿Disminuye la polifarmacia, los fracasos terapéuticos y los costos médicos?

ANSIEDAD Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Como fuera mencionado anteriormente, uno de los aparatos más afectados en aquellos pacientes que sufren de trastornos de ansiedad es el aparato cardiovascular. El estudio de Culpepper (2009) demuestra que es mayor el riesgo de enfermedad coronaria en aquellos pacientes que sufren de trastorno de ansiedad generalizada (TAG) comparándolo con quienes no tienen ese padecimiento.

Se postula que la activación crónica de estructuras como el hipotálamo, la corteza prefrontal, el locus coeruleus y el eje HHA conducen a una activación crónica del SNA con liberación de noradrenalina, adrenalina y citoquinas, que resultan posibles responsables de la afección cardiovascular. La hipótesis de que los ansiosos sufren más enfermedades cardiovasculares cobra cada vez más fuerza.

Pero, ¿esto es así por la depresión asociada a los trastornos de ansiedad? ¿Se debe a la vulnerabilidad compartida entre depresión y ansiedad? ¿O estos sujetos tienen elevado el riesgo cardiovascular por la ansiedad en sí misma? ¿Siendo esto así, cabe la posibilidad que deban diseñarse tratamientos farmacológicos y no farmacológicos diferentes para este grupo de pacientes?

Hacia 1970 fue desde la cardiología que se aisló como factor de riesgo para las enfermedades coronarias la personalidad tipo A, identificando a un grupo de pacientes de mayor riesgo a partir de sus características. En la década del 80 se señaló como rasgos más importantes dentro de esa personalidad la hostilidad y el cinismo. Una serie de estudios publicados después de 1990 demostraron que la depresión en sí misma implicaba un incremento del riesgo para esas enfermedades cardíacas postulando varias hipótesis como mecanismos mediadores: inflamación, estados protrombóticos, activación crónica del eje HHA, déficits parasimpáticos y disminución de la variabilidad cardíaca.

En años recientes se publicaron diversos estudios que apuntaron a aislar el factor de la ansiedad para determinar su grado de influencia en la morbilidad y mortalidad cardíaca. En el estudio de Shen (2008) se demuestra que cualquier tipo de ansiedad incrementa el riesgo de padecer un infarto de miocardio. (Cuadro 2)

En un estudio longitudinal, Janszky (2010) y su equipo encontraron, luego de seguir a jóvenes suecos ansiosos por más de 37 años, que presentaron el doble de riesgo de sufrir enfermedad coronaria e infarto de miocardio.

CUADRO 2. RIESGO RELATIVO DE IAM*

ANSIEDAD	RIESGO RELATIVO	95% IC
PSICASTENIA	1.37	1.11 - 1.70
INTROVERSIÓN SOCIAL	1.33	1.06 - 1.67
FOBIA	1.33	1.06 - 1.67
ANSIEDAD MANIFIESTA	1.42	1.14 - 1.76
ANSIEDAD GENERAL	1.43	1.15 - 1.77

* Después de ajuste sociodemográfico, metabólico y hábitos.

Shen B.J. et al. J Am coll Cardiol, 2008.

Pareciera evidente entonces que la ansiedad en sí misma es un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular. Pero ¿qué ocurre cuando se desarrolla ansiedad a posteriori de la enfermedad coronaria? ¿Es peor el pronóstico para la evolución cardiológica?

E. Martens y su equipo hallaron un 62% de riesgo mayor de eventos cardíacos en los pacientes con TAG con enfermedad coronaria estabilizada.

G. Parker, en un estudio de seguimiento a 5 años de pacientes con enfermedad coronaria aguda, encontró que aquellos que habían desarrollado ansiedad generalizada tuvieron mejor evolución que los que no la presentaron. En la discusión postula que probablemente estos pacientes desarrollaron una “preocupación constructiva” con conductas que favorecieron su cuidado y prevención, mejor adherencia a tratamientos médicos con un mejor alerta ante síntomas leves.

L. Doering y colaboradores (2010) publicaron un estudio en el que realizaron un seguimiento de 2.325 pacientes por dos años con enfermedad coronaria estabilizada, en el que encontraron mayor mortalidad entre los depresivos ansiosos que los que sólo tenían depresión o ansiedad por separado.

Otros autores, como Kornerup, en un estudio danés con menor número de casos, no verificaron una mayor mortalidad entre los pacientes ansiosos, pero sí encontraron mayor frecuencia de accidentes cerebrovasculares en los depresivos.

En un interesante estudio publicado en 2011 en el American Journal of Medicine, para evaluar la evolución de los pacientes tratados con antidepresivos, Scherrer y su equipo demostraron la seguridad del uso de los fármacos y la posible reducción del infarto de miocardio y la mortalidad cardíaca en 0,48 para los inhibidores de la recaptación selectivos de seroto-

nina (IRSS), 0,35 para los duales (IRSN) y 0,39 para los tricíclicos en dosis bajas.

No pudiendo establecer un mecanismo directo en esta relación postulan que los pacientes con buena adherencia a los tratamientos antidepresivos en esta población estudiada probablemente sean los que registren un buen cumplimiento de todos los tratamientos para su condición de salud. Cabe considerar que esta población era de pacientes con depresión severa, por lo cual se les había indicado los antidepresivos.

Cualquiera fuese el mecanismo corresponde el uso de antidepresivos como medicación de primera línea en los pacientes con trastornos de ansiedad y enfermedad cardiovascular. Siguiendo a Schapiro, se consideran de primera línea los IRSS, siendo los más estudiados el citalopram, el escitalopram y la sertralina por lo cual son considerados de primera línea. (Cuadro 3). También se utilizan la mirtazapina como de segunda línea y el bupropion, la venlafaxina y la duloxetina con ciertos recaudos ante la posibilidad del desarrollo de hipertensión arterial.

CUADRO 3. ANSIEDAD Y APARATO CARDIOVASCULAR. TRATAMIENTO ATD

1ERA. LÍNEA	CITALOPRAM, ESCITALOPRAM, SERTRALINA (IRSS CON MENOS INTERACCIONES)
2DA. LÍNEA	MIRTAZAPINA, BUPROPION, VENLAFAXINA, DULOXETINA (HTA)
3ERA. LÍNEA	NORTRIPTILINA. DOSIS BAJAS, TOLERABILIDAD, EFECTOS ADVERSOS, MONITOREO E INTERACCIONES.

Shapiro, 2010

Las benzodiazepinas siguen siendo medicamentos de suma utilidad, con el margen de seguridad que ofrecen y los riesgos ampliamente conocidos. De hecho, siguen siendo las drogas más prescritas por los médicos generalistas para la ansiedad, mucho más que los antidepresivos serotoninérgicos.

La utilidad de los antidepresivos IRSS en los pacientes con patología cardiovascular tiene ventajas adicionales. En un metaestudio realizado por M. Mazza, publicado en el *Journal of Psychopharmacology* (2010) se demuestra la disminución en la reinternación de los pacientes con eventos coronarios que utilizaban estos antidepresivos. Estos autores sugieren la posibilidad de utilizarlos de rutina en pacientes con eventos coronarios agudos y síntomas claros de depresión.

Es interesante considerar que ese tipo de pacientes suelen ser dados de alta de las unidades coronarias con una serie de medicamentos que suelen incluir antiagregantes plaquetarios como la aspirina, el clopidogrel y otros. Se han publicado recientemente estudios que advierten el mayor riesgo de síntomas de sangrado en pacientes con esos regímenes medicamentosos que a la vez toman antidepresivos de acción serotoninérgica. Esto se debe a la acción sobre la función plaquetaria y no a interacciones farmacológicas. Esta situación no constituye una contraindicación en un paciente antiagregado, deprimido y que debe recibir un antidepresivo, sino que es una alternativa clínica a la que hay que estar atento.

Otra consideración que cabe tener en cuenta es que la FDA de los Estados Unidos publicó una reciente comunicación por el uso de dosis altas de citalopram como posible causa de prolongación del QT.

CUADRO 4. TIPS FARMACOLÓGICOS "COMPRIMIDOS"

IRSS ALTAS DOSIS (CITALOPRAM 60 MG. O MÁS) POSIBLE PROLONGACIÓN QT SEGÚN FDA
 IRSS Y ANTIPLAQUETARIOS POST IAM
 BZD: SE LES PRESCRIBE MÁS A PACIENTES CON ENF. CRÓNICAS CON ANSIEDAD QUE ATD
 SEGÚN UN ESTUDIO EUROPEO (CLOOS J.M. CURR.OP.PSYCH. 22: 90-95, 2008)
 BZD: ¿MAL NECESARIO O CLÁSICOS NOBLES?

ANSIEDAD, ESTRÉS Y METABOLISMO

Como fuera mencionado en el primer apartado de este capítulo los trastornos metabólicos son frecuentes en los pacientes con trastornos de ansiedad. En los pacientes diabéticos es mucho más frecuente el desarrollo de trastornos de ansiedad y afectivos.

A su vez, y sin necesidad de llegar al desarrollo de trastornos psiquiátricos, el estrés cotidiano y las alteraciones del cortisol están relacionados con cambios en las conductas alimentarias.

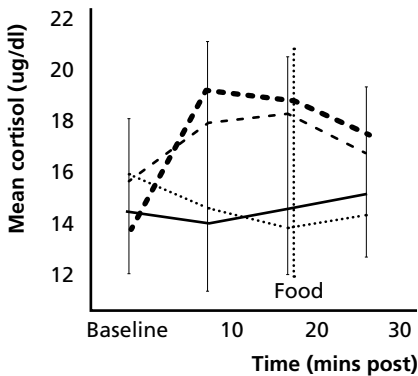
De hecho, las personas definidas como altos reactivos al cortisol son aquellas a quienes les resulta más difícil la continuidad de una dieta hipocalórica. Este tipo de respuesta determina muchas veces la necesidad de ingerir alimentos ricos en grasas o hidratos de carbono.

Estos cambios no sólo están determinados por el cortisol. Estudios

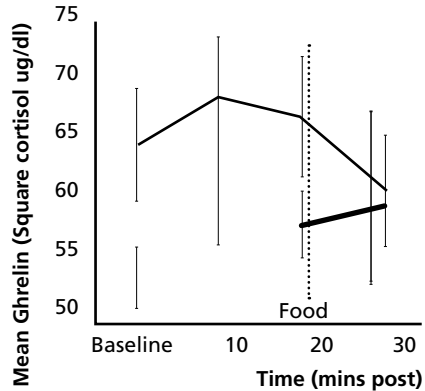
recientes demuestran alteraciones en la grelina en los pacientes con alta reactividad. Esto resulta muy difícil de evaluar, como lo demuestra el estudio de C. Evers en la Universidad de Utrecht, donde se evidencia la imposibilidad de autoevaluarse como “comedor emocional”. Este concepto se aplica a aquellos sujetos que ante emociones “negativas” se les despierta el deseo de ingerir alimentos.

CUADRO 5. EMOTIONAL EATING, CORTISOL, GRELINA Y ESTRÉS

CORTISOL



GRELINA



- LOW EMOTIONAL EATERS: **STRESS**
- LOW EMOTIONAL EATERS: **CONTROL**
- HIGH EMOTIONAL EATERS: **CONTROL**
- HIGH EMOTIONAL EATERS: **STRESS**

- LOW EMOTIONAL EATERS
- HIGH EMOTIONAL EATERS

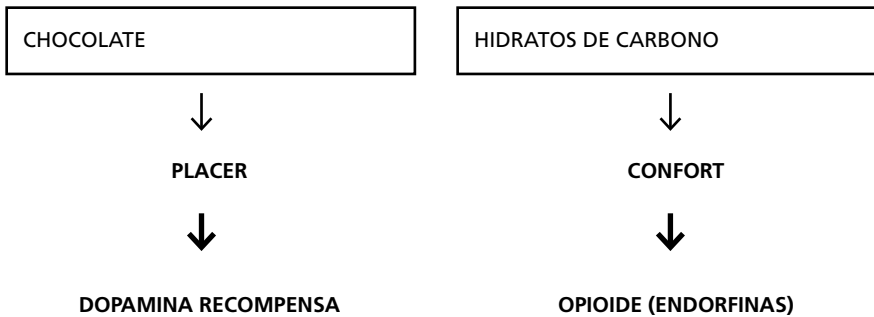
Mean (\pm SEM) of women’s cortisol levels over a laboratory session as function of stressor condition and emotional eating status. Food was introduced immediately after the 20 min blood sample was collected.

Mean (\pm SEM) of women’s transformed ghrelin levels over time as a function of emotional eating status. Food was introduced immediately after the 20 min blood sample was collected.

En un interesante estudio, luego de mostrarles películas que despertaban ese tipo de emociones a los estudiantes, se les ofrecía distintos tipos de alimentos: cereales, frutas, chocolate, galletitas, etc. Al aplicarles luego los cuestionarios y escalas quedaba verificada la imposibilidad de autoevaluarse por no poder registrar adecuadamente los alimentos ingeridos. De este modo, quedaba demostrado para estos autores que los resultados obtenidos mediante escalas autoadministradas no eran confiables.

Las alteraciones del peso en pacientes con ansiedad, depresión y estrés crónico pueden entonces ser explicadas, al menos parcialmente, por alteraciones en el eje HHA. La modificación en el estrés crónico hace que los glucocorticoides ya no funcionen adecuadamente para el apagado del sistema. Esto favorece la búsqueda de alimentos (*“comfort food”*) en general ricos en grasas e hidratos de carbono, generando un circuito patológico de sobrepeso y estrés-ansiedad, lo cual participa en la generación de hábitos de conducta y la ansiedad por hidratos de carbono y/o grasas como ocurre con el chocolate.

CUADRO 6. EMOTIONAL EATING



Chocoholics: “más que verlos como abusadores de sustancias podría ser más apropiado considerarlos abusadores de mecanismos endógenos”.

“En respuesta a un estado disfórico, como estrategia “emotional eating” puede dar confort transitorio pero tiende más a prolongar que a abortar el humor disfórico. No es un antidepresivo”.

En un interesante trabajo sobre el estado de ánimo y el chocolate, G. Parker desarrolla una serie de conceptos sobre las creencias y las realidades de los efectos sobre el sistema nervioso de este alimento. Es frecuente que se le adjudique al chocolate características afrodisíacas, relajantes, estimulantes, euforizantes, tónicas, etc. Lo que sí parece ser cierto es que tiene capacidad de activar mecanismos dopaminérgicos y opioides, por lo cual puede ensayarse alguna explicación en una serie de sensaciones evocadas y disparadas por esta sustancia.

Para estos autores la activación dopaminérgica provocaría el encendido del circuito de recompensa y los mecanismos opioides estarían ligados a sensaciones emparentadas con la calma de sensaciones disfóricas. Parker propone considerar a los “chocoholics” como abusadores de mecanismos endógenos más que de sustancias y demuestra que no tienen verdadera acción antidepressiva.

No obstante, el cacao parece tener propiedades antioxidantes, antihipertensivas, antiinflamatorias, antiaterogénicas, antitrombóticas, mejorar la función endotelial, la sensibilidad a la insulina y la activación del óxido nítrico. ¿Tendría entonces usos e indicaciones el chocolate?

Estas propiedades lo convertirían en un excelente alimento y tratamiento preventivo de las enfermedades metabólicas y cardiovasculares. En un trabajo publicado en el *British Medical Journal*, Buitrago López y su equipo demuestran que la ingesta de chocolate, especialmente amargo disminuyó el riesgo de accidentes cerebrovasculares y enfermedades cardiovasculares. No está claro el mecanismo y mucho menos la dosis. Por supuesto, que ésta debería ser lo suficientemente baja, ya que el alto contenido de grasas en el postre chocolate es mucho más alto probablemente que los beneficios de una pequeña porción de cacao amargo.

ANSIEDAD Y ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Múltiples estudios demuestran que la prevalencia de trastornos de ansiedad entre grupos de pacientes asmáticos, enfisematosos y con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es mayor que en la población general. Por ejemplo, la aparición de pánico oscila entre el 9 y el 24% según diferentes trabajos y algo similar ocurre con la ansiedad fóbica y la generalizada (10 – 16%). Para el caso de ésta última, en pacientes con EPOC, los síntomas respiratorios en ansiosos suelen ser intensos y los signos objeti-

vos, como la espirometría, no están alterados ni correlacionados. ¿Se trataría, entonces, de una posible sensibilización de receptores a nivel central? Es interesante que cuando se tratan la ansiedad y la depresión mejoran los síntomas respiratorios pero no los valores objetivos de los estudios de laboratorio de esos pacientes.

Según Thompson, a los efectos del tratamiento psicofarmacológico sigue vigente la consideración de la contraindicación de las benzodiazepinas cuando el compromiso respiratorio es importante, como en las bronquitis severas, las enfermedades pulmonares restrictivas y las apneas del sueño. No están contraindicadas formalmente en el asma y el EPOC. Cabe considerar que muchas veces la ansiedad puede reducir la eficiencia respiratoria por lo cual en esos casos suelen ser útiles dosis bajas de un ansiolítico benzodiazepínico. Otra alternativa es la utilización de pregabalina. Entre los hipnóticos selectivos el zolpidem y la eszopiclona son los más evaluados y utilizados. También existen estudios con ramelteon y buspirona.

En el caso de utilizar antipsicóticos atípicos como ansiolíticos cabe tener en cuenta la posibilidad del aumento de peso y la alteración del QT.

Los antidepressivos pueden ser utilizados en estos pacientes. Existen estudios realizados con sertralina, con citalopram y con bupropion en población de pacientes con afecciones respiratorias. Cuando se utilicen antidepressivos con un perfil sedativo en combinación con ansiolíticos es conveniente monitorear el estado respiratorio y su evolución.

En el último Congreso Mundial de Psiquiatría Biológica se presentaron una serie de trabajos en los que se incluía como de elevada comorbilidad con la ansiedad a la epilepsia (Hesdorffer D., 2011). Si bien parecen importantes los datos epidemiológicos, como ocurre con las otras comorbilidades, el mecanismo de asociación permanece desconocido.

Otra situación que cabe incluir en este capítulo es el trastorno por estrés postraumático, producido a partir de una enfermedad médica. Es decir, la enfermedad somática se convierte en un evento traumático. Esto puede ser por la propia situación de la enfermedad, por los procedimientos médicos (diagnósticos, quirúrgicos, etc.) que deben ser enfrentados y muchas veces por el modo en que es manejada la información por parte de los profesionales a los pacientes. Los médicos no suelen estar entrenados en lo que se denomina “verdad tolerable” ni en el manejo de malas noticias. A su vez esta situación está atravesada por diferentes variables como los entornos y orígenes culturales, y subjetividades, tanto del médico cuanto del paciente.

CONCLUSIONES

- La comorbilidad clínica (diagnóstica) entre ansiedad y patología médica es elevada, lo cual no aclara si la comorbilidad es etiológica.
- Los trastornos cardiovasculares, metabólicos, respiratorios y gastrointestinales son los de más alta prevalencia.
- El tratamiento de la comorbilidad psiquiátrica obviamente no resuelve la enfermedad médica pero puede ser fundamental para su mejor evolución e incluso disminuir los costos médicos.
- Los IRSS siguen siendo de primera línea en ansiedad, generalmente, en combinación con otros fármacos (ansiolíticos BZD, pregabalina, hipnóticos no BZD).
- Con el creciente número de casos y trabajos de seguimiento clínico e interdisciplinario se obtienen mejores datos para la polifarmacoterapia.

En el tratamiento y estudio de estas situaciones clínicas quedan algunas preguntas pendientes de respuesta:

- ¿Al tratar a un paciente con trastorno de ansiedad disminuye el riesgo de comorbilidad médica a futuro?
- ¿Una vez establecida la comorbilidad, mejora el pronóstico a futuro?
- ¿Esos tratamientos de la patología ansiosa conducen a la modificación del tipo de tratamiento médico a administrar?

BIBLIOGRAFÍA

- 1 **Newman, E., O' Connor D. B., Conner, M.:** "Daily hassles and eating behaviour the rol of cortisol reactivity status". *Psychoneuroendocrinology*, (2007); 32: 125-132.
- 2 **Gili M. Ph., Comas A., Garcia Garcia M.; Monzón S.; Serrano Blanco A., Roca M.:** "Comorbidity between common mental disorders and chronic somatic diseases in primary care patients". *General Hospital Psychiatry*, (2010); 32; 240-245.
- 3 **Katon W.; Lin E.; Kroenke K.:** "The association of depression and anxiety with medical symptom burden in patients with chronic medical illness". *General Hospital Psychiatry*, (2007); 29: 147-155.
- 4 **Damen N., Pelle A. J., Szabo B. and Pedersen S. S.:** "Symptoms of anxiety and cardiac hospitalizations at 12 months in patients with heart failure", *Journal of General Internal Medicine*, (2011).

- 5 Reeves W. C., Strine T. W., Pratt L. A., Thompson W., Ahluwalia I., Dhingra S. S., Mcknight-Eily L. R., Harrison L., D'Angelo D. V., Williams L., Morrow B., Gould D., Safran M. A.:** "Mental Illness Surveillance Among Adults in the United States", *Morbidity and Mortality Weekly Report, Supplements*, (09/2011); 60 (03): 1-32.
- 6 De Groot V., Beckerman H., Lankhorst G. J. and Mouter L. M.:** "How to measure comorbidity: a critical review of available methods". *Journal of Clinical Epidemiology*, Volume 56, Issue 3, (March 2003); 221-229.
- 7 Fonseca V.:** Comment on Today's Focus On Diabetes, "Use of antidepressant medication and risk of type 2 diabetes: results from three cohorts of US adults". *Clinical Impact from Mdx*, (27/08/2011).
- 8 Vallejo J.; Crespo J. M. C., Oliveira V., Márquez V.:** "La comorbilidad en la psiquiatría actual". *Revista Latinoamericana de Psiquiatría*, Volumen 10, Nº 1, (Junio 2009).
- 9 Pollard, M. H.:** "Refractory Generalized Anxiety Disorder". *J. Clin. Psychiatry*, (2009); 70 (suppl. 2), 32-38.
- 10 Simon N.:** "Generalized Anxiety Disorder and Psychiatric comorbidities such as depression, bipolar disorder, and substance abuse", *J. Clin. Psychiatry*, (2009); 70 (suppl. 2): 10-14.
- 11 Sheerer J. F., Garfield L. D., Lustman P. J., Hauptman P. J., Cruscil T., Zeringue A., Carney R. M., Freedland K. E., Bucholz K. K., Owen R., Newcomer J. W., True W. R.:** "Antidepressant Drug Compliance: Reduced Risk of MI and Mortality in depressed Patients". *The American Journal of Medicine*, Volumen 124, Nº 4, (April 2011).
- 12 Watkins L. L., Blumenthal J. A., Babyak M. A.; Davidson J. R. T., Cants Jr. C. B., O'Connor Ch. and Sketch Jr. M. H.:** "Prospective association between phobic anxiety and cardiac mortality in individuals coronary heart disease". *Psychosomatic Med.*, (September 2010); 72 (7): 664-671.
- 13 Wood S.:** "Anxiety boots MI risk, independent of other psychosocial factors". *Journal of the American College of Cardiology*, (January 2008).
- 14 Cassels C.:** "High Doses of SSRI Linked to Abnormal Heart Rhythm", *Medscape Medical News*, (August 24, 2011).
- 15 Poole L., Dickens Ch.; Steptoe A.:** "The puzzle of depression and acute coronary syndrome: Reviewing the role of acute inflammation". *Journal of Psychosomatic Research*, Volume 71, (August 2011); Issue 2: 61-68.
- 16 Smith P. J., Blumenthal J. A.:** "Aspectos psiquiátricos y conductuales de la enfermedad cardiovascular: epidemiología, mecanismos y tratamiento". *Revista Española de Cardiología*, Volumen 64, Nº 10, (2011); 64: 924-33.
- 17 Brauser D.:** "Omega-3 Supplements May Lower Anxiety". *Medscape Medical News*, (July 22, 2011).
- 18 Clouds J. M. and Ferreira V.:** "Current use of benzodiazepines in anxiety disorders". *Current Opinion in Psychiatry*, (2008); 22: 90-95.
- 19 Huang Ch. J., Chiu H. Ch.; Lee M. H., Wang Sh. Y.:** "Prevalence and incidence of anxiety

- disorders in diabetic patients: a national population- based cohort study". *General Hospital Psychiatry*, Volume 33, Issue 1, (January 2011); 8-15.
- 20 O’Riordan M.:** "Chocolate good for the heart and brain, according to new meta-analysis". *The Heart Org.*, (August 29, 2011).
- 21 Tedstone J. E., Tarrier N.:** "Posttraumatic stress disorder following medical illness and treatment". *Clinical Psychology Review* 23, (2003); 409-448.
- 22 Parker G., Parker I., Brotchie H.:** "Moods state effects of chocolate". *Journal of Affective Disorders* 92, (2006); 149-159.
- 23 Labos Ch., Dasgupta K., Nedjar H., Turecki G., Rahme E.:** "Risk of bleeding associated with combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and antiplatelet therapy following acute myocardial infarction", *Canadian Medical Association*, (September, 2011).
- 24 Watkins, L. L., Blumenthal, J. A., Babyak, M. A., McCants, J. B., O’Connor, C., Sketch M. H.:** "Phobic anxiety and increased risk of mortality in coronary heart disease". *Psychosomatic Med.*, (September 2010); 72 (7): 664-71.
- 25 Hugues, S.:** "Beware bleeding with SSRIs and antiplatelets". *The Heart Org.*, (September 27, 2011).
- 26 Ginzburg K., Ein-Dor T.:** "Posttraumatic stress syndromes and health related quality of life following myocardial infarction: 8-year follow-up". *Gen. Hosp. Psych.*, (September, 2011).
- 27 Tyrer P., Cooper S., Crawford M., Dupont S., Green J., Murphy D.; Salkovskis P., Smith G., Wang D., Bhogal Sh., Keeling M., Loebenberg G., Seivewright R., Cooper F., Evered R., Kings S., Kramo K., McNulty A., Nagar J., Reid S., Sanatinia R., Sinclair Julie; Trevor D., Watson Ch., Tyrer H.:** "Prevalence of health anxiety problems in medical clinics". *Journal of Psychosomatic Research*, (September, 2011).
- 28 Smoller, J. W., Pollack, M. H., Wassertheil-Smoller S., Jackson, R. D., Oberman A., Wong N. D., Sheps D.:** "Panic attacks and risk of incident cardiovascular vents among postmenopausal women in the women’s health initiative observational study". *Arch. Gen. Psychiatry*, (2007).
- 29 Lutik M. L. A., Jaarsma R., Fleer J.:** "The advisory brought to practice". *European Journal of Cardiovascular Nursing*, (September 2010).
- 30 Kiecolt-Glaser J. K., Belury M. A., Andridge R., Malarkey W. B., Glaser R.:** "Omega-3 supplementation lowers inflammation and anxiety in medical students: a randomized controlled trial". *Brian, behaviour and inmunity*, doi: 10.1016/j.bbci2011.07.229.
- 31 El-gabalawy R., Mackenzie C. S., Shahin Sh., Sareen J.:** "Comorbid physical health conditions and anxiety disorders: a population- based exploration of prevalence and health outcomes among older adults". *General Hospital Psychiatry*, (September, 2011).
- 32 Touchette E., Henegar A., Godart N. T., Pryor L., Falissard B., Tremblay R. E., Cote S. M.:** "Subclinical eating disorders and their comorbidity with mood and anxiety disorders in adolescent girls". *General Hospital Psychiatry*, Volume 185, (2011); 182-185.
- 33 Vulink Nienke C. C., Fige M., Denys D.:** "Review of atypical antipsychotics in anxiety". *General Hospital Psychiatry*, Volume 21, Issue 6, (June 2011); 429-449.

- 34 Cosco Th. D., Doyle F., Ward M., Mc Gee H.:** "Latent structure of the Hospital Anxiety and Depression Scale: A 10-year systematic review". *Journal of Psychosomatic Research*, (September 2011).
- 35 Caldirola D., Teggi R., Leap López L. F., Grassi M., Bussi M., Perna G.:** "Is there a hypersensitive visual alarm system in panic disorders?" *General Hospital Psychiatry*, Volume 187, Issue 3, (May 2011); 387-391.
- 36 Foldes-Busque G., Marchand A., Chauny J-M., Poitras J., Diodati J., Denis I., Lessard M-J., Pelland M-E., Fleet R.:** "Unexplained chest pain in the ED: could it be panic?". *American Journal of Emergency Medicine*, Volume 29, Issue 7, (September 2011); 734-751.
- 37 Spitzer C., Glaser S., Grabe H. J., Ewert R., Barnow S., Feliz S. B., Freyberger H. J., Volzke H.; Koch B., Schaper Ch.:** Mental health problems, obstructive lung disease and lung function: Finding from the general population. *General Hospital Psychiatry*, Volume 71, Issue 3, (September 2011); 174-179.
- 38 Parker G., Hyett M., Hadzi-Pavlovic D., Brotchie H., Walsh W.:** "GAD is good? Generalized anxiety disorders predicts a superior five-year outcome following and acute coronary syndrome". *General Hospital Psychiatry*, Volume 188, Issue 3, (August, 2011); 383-389.
- 39 Culpepper L.:** "Generalized Anxiety Disorder and Medical Illness". *J. Clin. Psychiatry*, (2007); 70 (suppl. 2).
- 40 Grigsby A. B., Anderson R. J., Freedland K. E., Lustman P. J.:** "Prevalence of anxiety in adults with diabetes - A systematic review". *Core Journals*, Volume 53, Nº 6, (2002); 1053-1060.
- 41 Nelson R.:** "Music Lowers Anxiety and Boosts Mood in Cancer Patients". *Cochrane Database Syst. Rev.*, (2011); 8: CD006911.
- 42 Pies R.:** "The anatomy of sorrow: a spiritual, phenomenological, and neurological perspective". *Philosophy, Ethics and Humanities in Medicine*, (2008); 3: 17.
- 43 Whitehead W. E., Palsson Olafur K., Jones R.:** "Systematic Review of the Comorbidity of Irritable Bowel Syndrome with Other Disorders: what are the causes and Implications?". *Gastroenterology*, Volume 122, Nº 4, (April 2002).
- 44 Gepperd C. M. A.:** "The Religion of Benzodiazepines". *Psychiatric Times*, Volume 24, Nº 4.
- 45 Leucht S.:** "Limited Evidence for Use of Second Generation Antipsychotics in Anxiety Disorders". *Cochrane Database Syst. Rev.*, (2010); 12 CD008120.
- 46 Gómez Caminero A., Blumentals W. A., Russo L. J., Brown R. R., Castilla Puentes R.:** "Does Panic disorder increase the risk of coronary heart disease? A cohort study of a national managed care database". *Psychosomatic Medicine*, (2005).
- 47 Watkins L. L., Blumenthal J. A., Davidson J. R., Babyac M. A., McCants.:** "Phobic anxiety, depression, and risk of ventricular arrhythmias in patients with coronary heart diseases". *Psychosomatic Medicine*, (2006).
- 48 Fleet R., Lesperance F., Arsenault A., Gregori J., Lavoie K., Laurin C., Harel F., Burrelle D., Lambert J., Beitman B., Frasure-Smith.:** "Myocardial perfusion study of panic attacks in patients with coronary artery disease". *Am. J. Cardiol.*, (2005).

c3.

Litio: optimizando su uso en la práctica actual

Dr. Marcelo Marmer

El litio es el primer fármaco descrito para el tratamiento farmacológico del trastorno bipolar, aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) tanto para el tratamiento de la manía aguda (antimaníaco), cuanto para la terapia de mantenimiento (estabilizador del estado de ánimo) del trastorno bipolar.

Se denominan “estabilizadores del estado de ánimo” aquellas drogas utilizadas en la terapia de mantenimiento para la profilaxis del trastorno bipolar en cualquiera de sus fases, a diferencia del término “antimaníaco” con el que nos referimos específicamente al cuadro de manía.

A lo largo de este trabajo describiremos los hallazgos biológicos y clínicos que permiten arribar a una optimización y especificidad en la indicación de esta molécula.

MECANISMOS DE ACCIÓN

Gran parte de las propiedades anticonvulsivantes de la carbamazepina y del valproato fueron relacionadas con su propiedad para inhibir una sostenida frecuencia de disparo repetitiva. Este mecanismo de acción es com-

partido por otros anticonvulsivantes como la lamotrigina y la difenilhidantoína. La lamotrigina es una molécula recomendada en el trastorno bipolar para el tratamiento de los episodios depresivos y para la profilaxis específicamente en la bipolaridad tipo II.

Si bien el mecanismo antes descrito se ha relacionado con el efecto estabilizador del estado de ánimo, parece no ser suficiente ni necesario para tal efecto. De hecho, el litio, fármaco sobre el que se dispone de mayor experiencia clínica como estabilizador del humor, no cumple con estas propiedades.

Además, muchos mecanismos de acción, subyacentes a acciones que podrían dar explicación al efecto antimaníaco, no estarían relacionados con el efecto estabilizador del estado de ánimo.

El litio, el valproato y la carbamazepina comparten algunas acciones que podrían estar relacionadas con el efecto antimaníaco. Entre ellas se pueden mencionar:

- Aumento de la disponibilidad de GABA y aumento de la expresión (*up regulation*) del receptor GABAB en el hipocampo y otras regiones límbicas.
- Disminución de la disponibilidad de glutamato: mientras que el litio produce esta acción por aumentar la recaptación de glutamato, la carbamazepina y el valproato lo harían a través del bloqueo de los canales de sodio.
- Interferencia con la vía de señalización del AMPc, involucrada en la neurotransmisión de diferentes monoaminas (dopamina, serotonina, norepinefrina): el litio produce una acción bimodal sobre la adenilciclase y la formación del AMPc, dependiendo del estado de activación. En condiciones basales (modo 1) durante las cuales la inhibición tónica de la formación del AMPc a través de la proteína Gi es predominante, los niveles de AMPc se incrementan; mientras que durante la activación de la adenilciclase (modo 2) a través de receptores acoplados a Gs, la formación de AMPc se atenúa. Como consecuencia de esto se produce un aumento del AMPc basal (modo 1) y una disminución del estímulo, mecanismos que fueron relacionados con los efectos antidepresivos y antimaníacos, respectivamente.

Debe tenerse en cuenta que determinados efectos adversos del litio, como la diabetes insípida nefrogénica o el hipotiroidismo subclínico, también se relacionan con la inhibición de la adenilciclase, mecanismo que impide la acción, tanto de la hormona antidiurética (HAD), como de la tirotrófina (TSH).

Las alteraciones más observadas en el trastorno bipolar son la disminución del neuropilo (lámina musgosa formada por axones y fibras dendríticas que ocupa gran parte del volumen de la materia gris cortical) en la corteza prefrontal, y el aumento del volumen de la amígdala.

La especificidad del litio, anteriormente mencionada, estaría en relación con su concentración superior en zonas con mayor actividad sináptica.

El litio ingresa en la neurona dando lugar a una concentración intracelular de litio 5 a 10 veces mayor, lo que podría desempeñar un rol específico en su cualidad terapéutica.

Se describirán a continuación los principales mecanismos de acción relacionados con el efecto estabilizador del estado de ánimo. (Cuadro 1)

La importancia de esta regulación por acción del litio es en los procesos de neuroplasticidad, hipótesis central de su efecto profiláctico en la bipolaridad.

La “hipótesis de la depleción de inositol” consiste en que el litio inhibe directamente la enzima inositol monofosfato fosfatasa, que interviene en la producción de los segundos mensajeros IP₃ (inositol trifosfato) y DAG (diacilglicerol).

Una de las hipótesis más fuertes postula que los efectos tardíos del litio en la profilaxis del trastorno bipolar pueden estar mediatizados por el DAG (diacilglicerol). La disminución del inositol, incrementa el DAG.

Otra proteína de importancia en procesos de plasticidad neuronal en el cerebro es la proteína denominada MARCKS (sustrato miristoilado rico en alanina de la proteína quinasa “C”).

El DAG mediatiza las acciones sobre PKC regulando la excitabilidad neuronal, la liberación del neurotransmisor, la expresión génica y la plasticidad neuronal. La administración crónica de litio genera una disminución de las isoformas y de la PKC en diferentes regiones del hipocampo y en la corteza frontal.

Luego de la administración de litio durante 4 semanas se observó una disminución de la proteína MARCKS, lo cual fue relacionado con diferentes procesos neuroplásticos vinculados con el desarrollo y la maduración del sistema nervioso central.

INHIBICIÓN DE LA GLUCÓGENO SINTASA QUINASA 3 (GSK-3)

La GSK-3 es una serina treonina quinasa; facilita la muerte celular programada (PCP), denominada apoptosis. Recientes hallazgos sostienen que su inhibición puede ser útil en el tratamiento de enfermedades como el trastorno bipolar, la demencia tipo Alzheimer, el Parkinson, la enfermedad de Huntington, los desórdenes del sueño, la diabetes tipo II, y el cáncer, entre otras, por lo que en la actualidad se han identificado más de 30 inhibidores.

El litio inhibe la GSK-3 en concentraciones terapéuticas para el trastorno bipolar. A partir de estos hallazgos, podría conjeturarse que la inhibición de la GSK-3 sería otro mecanismo de acción del litio, relacionado con procesos de neuroplasticidad. Otros trabajos realizados por Williams & Harwood, 2002, revelaron que diferentes estabilizadores del estado de ánimo provocan acciones similares sobre esta estructura, facilitando la sinaptogénesis.

Uno de los principales mecanismos que promueven la supervivencia celular y evitan la apoptosis, consiste en que en el interior de la célula se exprese mayor cantidad de proteínas antiapoptóticas sobre las proapoptóticas. La principal proteína antiapoptótica es la Bcl-2.

El tratamiento crónico con litio y con valproato aumenta la expresión de la Bcl-2 en las láminas II y III de la corteza frontal, en el giro dentado y en el estriado. Estos datos son relevantes teniendo en cuenta que una de las zonas que registró la mayor pérdida neuronal en el trastorno bipolar ha sido la lámina II de la región orbito-frontal, zona donde a su vez el litio demostró su máxima potencia neuroprotectora. Los cuadros 1, 2 y 2B muestran la acción bioquímica del litio y los mecanismos intracelulares.

CUADRO 1. MECANISMOS DE ACCIÓN DEL LITIO

» SEGUNDOS MENSAJEROS

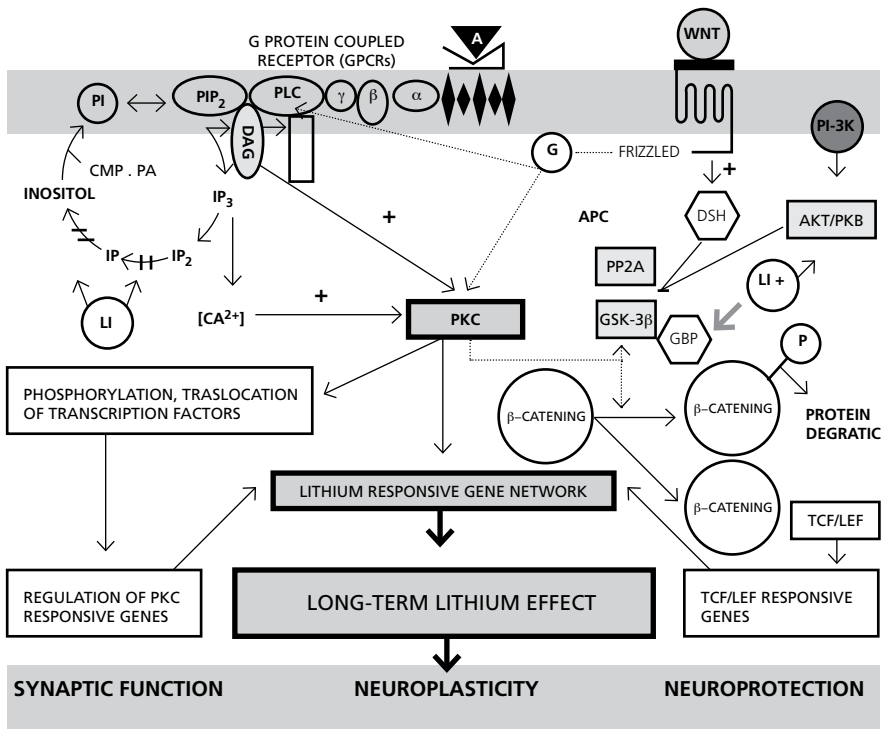
- ↓ Niveles PKC con tto crónico
 - Fosforilación proteínas-G
 - ↑ expresión Bcl-2 regulan procesos de permeabilización mitocondrial, bloqueo de la muerte celular, neuroprotección
 - ↓ proteína P53 (proapoptótica)
 - Efectos en familia AP-1 (factores de transcripción, reguladores de genes)
 - Propiedades bloqueo canales Ca
 - Regulación de Captación de glutamato por parte de las plaquetas
-

CUADRO 2. ADMINISTRACIÓN CRÓNICA DE LITIO

- ↑ niveles de Tirosina Hidroxilasa: prefrontal, hipocampo, estriado
- Upregulation densidad receptores GABAB
- ↓ actividad DNA-binding de los factores de transcripción AP-2
- Cambios expresión de genes de proteínas
- Modulación proteína FOS
- ↓ niveles de MARCKS (implicada transmisión sináptica)

Serretti, A., 2002

CUADRO 2 B. MECANISMOS INTRACELULARES



Lenox y Wang, 2003

El litio inhibe la enzima inositol monofosfatasa (IMPasa). A largo plazo la inhibición de la IMPasa resulta en un agotamiento de myo-inositol (myo-I) y una acumulación de DAG seguido de un down regulation de las isoenzimas de la familia PKC. Asimismo, el litio es un potente inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK-3, Ki 2 mM), con los efectos antiapoptóticos y de neuroplasticidad descriptos más arriba.

Si bien su efecto antidepresivo está en discusión, es uno de los estabilizadores de 1a elección en la depresión bipolar. (Goodwin F. K., Murphy, Dunner D., 1972, Baron M., Gershon E. S., 1975, Donneley E., Goodwin F. K., 1978, Souza F. G., Goodwin F. K., 1991)

En pacientes con depresión unipolar ha demostrado superioridad con relación al placebo, especialmente en aquéllos con historia de bipolaridad en la familia.

La mayoría de los clínicos utiliza litio como antimaníaco con propiedades profilácticas, cuestión que no es materia de discusión en los consensos sobre bipolaridad.

Sin embargo, existen trabajos en los que se demostró su efecto antidepresivo y numerosas guías lo proponen como droga de primera elección en depresión bipolar. (Clinical Guideline CG38. Leicester: British Psychiatric Society, Royal College of Psychiatrists, 2008 y Yatham L. N., Kennedy S. H., Schaffer A. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT), 2009). Su rol como potenciador de los antidepresivos es menos controversial, tanto en depresión unipolar como en depresión bipolar.

En el Cuadro 3 se describen las moléculas de elección en la depresión bipolar tipo I.

CUADRO 3. PRIMERA OPCIÓN EN EL TRATAMIENTO DEPRESIÓN BIPOLAR

MONOTERAPIA

LITIO

DIVALPROATO

QUETIAPINA

COMBINACIÓN

LAMOTRIGINA – LITIO

DIVALPROATO- LITIO

FLUOXETINA - OLANZAPINA

Con relación a su rol como preventivo en el tratamiento de la bipolaridad existen 28 estudios publicados entre 1967 y 2001, la mayoría de buena calidad metodológica, que en total incluyeron más de 2.300 pacientes con TB. El tiempo medio de tratamiento fue de 6 años. Se compararon con placebo o con no tratamiento.

CUADRO 4. LITIO, PROFILAXIS DE LA RECURRENCIA

28 estudios publicados entre 1967 y 2001, la mayoría de buena calidad metodológica, que en total incluyeron más de 2.300 pacientes con TB. El tiempo medio de tratamiento fue de 6 años. Comparados con el placebo o el no tratamiento, los pacientes con TB tipo I bajo litio tienen una cantidad 3 veces menor de recaídas maníacas anuales. Los bipolares I y II, cuando reciben litio, tienen 1,7 veces menor frecuencia anual de depresión.

Grof en 1983, y Tondo en 1997, encontraron que 20 a 30% de los pacientes tratados con litio permanecen libres de episodios en toda la extensión de sus estudios.

Baldessarini, R. J; Tondo, L; Hennen, J; Viguera, A.C: Harv Rev. Psychiatry 2002; 10(2):59-75.

Cuando el litio se utiliza en monoterapia se recomiendan concentraciones plasmáticas más elevadas, como se indica en el cuadro 5. En combinación con otros estabilizadores, se pueden utilizar concentraciones más bajas (0.5-0.6 mEq/l) para disminuir los efectos adversos.

CUADRO 5. LITEMIA

Inicio : 0,6 a 0,75 mEq/l

- 0,8 a 1,2 cuando se busca profilaxis de síntomas maníacos

El litio ejerce actividad antidepressiva en concentraciones superiores a 0,8 mEq/L (Wikinski, Jufe 2006).

- Litemias superiores a 0,75 meq/L se asocian a mayor incidencia de efectos adversos

TEMORES MÁS FRECUENTES ASOCIADOS AL USO DE LITIO

Hemos comprobado que entre los colegas existen temores y prejuicios que conducen a una resistencia al uso adecuado del Litio:

- Alteraciones endocrinas.
- Aumento de peso.
- Fallas en la función renal.

En un estudio realizado por Vestergaard P. et al., el 75% de los pacientes tratados con Li aumentaron de peso y el promedio de peso aumentado fue de 4 Kg.; menos del 2% de los pacientes aumentaron más de 20 Kg.

No pudieron encontrar correlación entre ganancia de peso y variables como dosis o concentración sérica de Li. El peso aumenta durante uno o dos años de tratamiento y luego se estabiliza. En realidad, la mayoría de los estabilizadores del estado de ánimo pueden generar aumento de peso.

CUADRO 6. ENSAYO CONTROLADO CON PLACEBO, DE 12 MESES DE DURACIÓN, DE DIVALPROATO Y LITIO, EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES AMBULATORIOS CON T. BIPOLAR

EFECTO ADVERSO	GRUPO DE TRATAMIENTO N° (%)			DIFERENCIAS SIGNIFICANTES (P)*
	DIVALPROEX (N: 187)	LITIO (N: 94)	PLACEBO (N: 94)	
NÁUSEA	79 (42)	41 (45)	29 (31)	LITIO > PLACEBO (.05)
DIARREA	65 (35)	42 (46)	28 (30)	LITIO > PLACEBO (.02)
TEMBLOR	77 (41)	38 (42)	12 (13)	LITIO > PLACEBO (< .001) DIVALPOREX > PLACEBO (< .001)
SEDACIÓN	78 (42)	24 (26)	33 (35)	DIVALPOREX > LITIO (.02)
SOBREPESO	39 (21)	12 (13)	7 (7)	DIVALPOREX > PLACEBO (.004)
POLIURIA	15 (8)	17 (19)	9 (10)	LITIO > DIVALPOREX (.01)
SED	11 (6)	14 (15)	7 (7)	LITIO > DIVALPOREX (.01)
ALOPECIA	30 (16)	7 (8)	6 (6)	DIVALPOREX > PLACEBO (.03)
INFECCIÓN	51 (27)	12 (13)	18 (19)	DIVALPOREX > LITIO (.009)
ZUMBIDOS	11 (6)	0 (0)	1 (1)	DIVALPOREX > LITIO (.01)
TAQUICARDIA	1 (<1)	4 (4)	1 (1)	LITIO > DIVALPOREX (.04)
ACATISIA	1 (<1)	4 (4)	1 (1)	LITIO > DIVALPOREX (.04)
LAGRIMEO	0 (0)	3 (3)	0 (0)	LITIO > DIVALPOREX (.03)

En el Cuadro 6 se detallan los efectos adversos de moléculas empleadas en el tratamiento de la bipolaridad. Se ha remarcado la referencia sobre aumento de peso. Según los trabajos publicados, se considera que 13-60% de los pacientes que reciben litio pueden presentar este efecto adverso.

Puede estar vinculado a:

- Disfunción tiroidea.
- Sed con consecuente consumo de bebidas azucaradas, sumado a un efecto insulino-simil en el metabolismo de los hidratos de carbono.
- Otros factores metabólicos no aclarados.

EFFECTOS ADVERSOS/TOXICIDAD

Otro efecto adverso es la toxicidad renal como la diabetes insípida nefrogénica, mediada por la inhibición de la GSK-3. Veremos más adelante qué cambios en la estructura pueden ocurrir y cómo prevenirlos.

El Hipotiroidismo que puede observarse en pacientes bajo tratamiento está relacionado con cambios a nivel de mRNA en genes relacionados con el metabolismo de la Tirosina (Cruceanu et al., 2009).

Litio: efectos renales

Aproximadamente el 10-20% de los pacientes que reciben tratamiento a largo plazo (>10 años) desarrollan alteraciones de la morfología renal, como fibrosis intersticial y atrofia tubular, daño glomerular (glomeruloesclerosis segmental focal). Se debe tener en cuenta que determinados efectos adversos del litio, como la diabetes insípida nefrogénica o el hipotiroidismo subclínico, también se relacionan con la inhibición de la adenilciclase, mecanismo que impide la acción tanto de la hormona antidiurética (HAD) cuanto de la tirotrófina (TSH).

Se aconseja la prevención que consiste en controlar la aparición de proteinuria y realizar consulta nefrológica para evaluar la disminución o suspensión del litio cuando la creatinina tiene un aumento de 0,3 mg/dl por encima del nivel que tenía al empezar el tratamiento.

Diariamente se hace profilaxis si una vez transitada la etapa de instalación (en la cual es recomendable fraccionar la dosis diaria) se pasa a toma única diaria de toda la dosis.

La dosis única produce menos poliuria, no afecta el clearance de creatinina, con menor probabilidad de daño renal.

Varios autores proponen que la disminución de la excreción total disminuye el desgaste de la neurona (Gitlin M. 1999, Bendz H. 1983). Es importante conocer que el *clearance* de litio es menor durante la noche.

Una única dosis nocturna puede reducir en un 25% la dosis total, con mayor aceptación y adherencia.

Al inicio del tratamiento se aconseja la dosis fraccionada para evitar las molestias gástricas a las que luego se desarrolla tolerancia.

Hipotiroidismo

Es un efecto que aparece en un 20 a 30% de los pacientes en terapia con litio, especialmente en el sexo femenino.

La condición de enfermo bipolar es de por sí un factor de riesgo para el hipotiroidismo, aun en pacientes nunca tratados.

El hipotiroidismo ya sea previo o desencadenado por el litio, no es motivo para abstenerse de usarlo o para interrumpir su uso: lo que debe hacerse, en consulta con el endocrinólogo, es terapia hormonal de sustitución.

El mecanismo es la inhibición de la adenilciclasa, que sería la intermediaria de la acción de TSH sobre la glándula tiroidea.

Es recomendable:

- Evaluar la función tiroidea: TSH y hormonas tiroideas antes de la instauración del tratamiento.
- Evaluar la función tiroidea durante el tratamiento 1 o 2 veces al año según valor de TSH.
- Consultar al endocrinólogo ante variaciones de TSH aún con valores normales de T3 y T4.

Litio y suicidio

El suicidio es la causa de muerte del 10-15% de los bipolares (30 veces más que en el resto de la población; no hay diferencia entre los sexos).

Además, 15 al 50% lo intentan al menos una vez; los intentos son más “eficaces” en los bipolares -una muerte cada tres intentos- que en la población general -1 en 30-.

El uso de litio se correlaciona con una disminución a la quinta parte de la tasa de suicidios en el TB. Ello no ocurre con los demás fármacos (anticonvulsivantes, antipsicóticos, antidepresivos) que también se utilizan en el TB.

El litio disminuye la fosforilación del CREB (‘cAMP response element-binding) en el núcleo amigdalino, un incremento de fosforilación en esta estructura ha sido asociada al suicidio. (Cuadros 7 y 8)

CUADRO 7

Entre 1970 y el 2000 , 33 estudios demostraron la disminución de la ideación suicida a partir del uso de Litio

No está bien establecido el mecanismo pero sin duda interviene la serotonina

En consistencia los receptores serotoninérgicos intervienen en la patofisiología del desorden bipolar y el litio incrementa la densidad de receptores 5HT.

Baldesarini, R.J.; Tondo, T. et al.: Treating the suicidal patients with BD. Reducing suicide risk with lithium, Ann NY Acad Sci, 2001.

CUADRO 8

Factores que ↑ probabilidad cometer suicidio: polaridad inicial depresiva

Presencia sintomatología psicótica 1r episodio: inicio previo a los 33 años (22-33)

ESTUDIOS GENÉTICOS Y SU RELACIÓN CON LA CLÍNICA DEL LITIO

Actualmente se estudia la correlación entre variables clínicas y genéticas en la respuesta y tolerancia terapéutica al litio. (Cuadros 9 y 10)

CUADRO 9. FARMACOGENÉTICA

Estudio de las bases genéticas que influyen en la respuesta individual a los fármacos.

Estudia el rol de la herencia en las variaciones en la respuesta a los fármacos

Wang, L. y Weinshilboum, M., 2008

Objetivos: Búsqueda de fármacos más específicos para determinadas enfermedades (farmacogenómica)
Localización de líneas terapéuticas (farmacogenética)

Objetivo final: información sobre áreas del genoma relacionados con: eficacia, tolerabilidad y diferencia de respuesta al fármaco.

Benaberre, 2011

CUADRO 10. ESTUDIOS FAMILIARES

Buenos respondedores ↑ TB entre familiares
Malos respondedores ↑ Esquizofrenia entre familiares
(Grof et al, 1994)

Familiares de buenos respondedores con TB mostraban
mayores tasas de respuesta al Li que grupo control
(Grof et al, 2002)

No asociación entre historia familiar y respuesta al Li
↓
(Dunner et al, 1976);(Misra & Burns, 1976)
(Strober et al, 1988);(Engstrom et al, 1997)
(Coryell et al, 2000)

¿Diferencias metodológicas?

PREDICTORES CLÍNICOS DE BUENA RESPUESTA AL TRATAMIENTO PROLONGADO CON LITIO

Sintomatología típica de Trastorno afectivo

Ausencia comorbilidad eje I

Perfil sintomatología endógena:

- Inhibición psicomotora.
- Variación diurna.
- Sintomatología neurovegetativa.
- Presencia sintomatología psicótica.
- Respuesta inicial durante los primeros 6-12 m de tratamiento.
- Sexo femenino.
- Secuencia manía-depresión-eutimia.
- Inicio temprano del tratamiento (actividad patoplástica).
(Serretti, 2002)

ESTUDIOS GENÉTICOS EN LA BIPOLARIDAD

Los polimorfismos de nucleótidos simples (SNP) surgen de la mutación de una base.

- a) Pueden influir en forma directa a través de la función de una determinada proteína en la expresión genética.
- b) Pueden ser útiles como marcadores para desequilibrio de ligamento o asociación (número de alelos transmitidos mayor que el número de alelos no transmitidos).

Los genes experimentales serían los genes del transportador de serotonina y receptores de serotonina, receptores dopaminérgicos, monoaminoxidasa-A, catecol-O-metiltransferasa, la isozima γ de fosfolipasa C y el Gen de BDNF.

El Li inhibe la enzima IMPase. La inhibición crónica de dicha enzima resulta en la depleción del mioinositol y en una regulación con tendencia inhibitoria de la PKC.

Según ya hemos visto, el Li es un potente inhibidor de la GSK-3 beta, lo que comporta una estabilización de la beta-catenina (no se fosforila), lo cual permite que la beta-catenina entre al núcleo y promueva una estimulación de la expresión génica que a su vez comportará cambios positivos en determinadas funciones (neuroplasticidad, neuroprotección, optimización de la función sináptica) que se traducen a nivel clínico en una mejora de los síntomas (eutimia).

Targets celulares del litio:

- Inositol monofosfatasa (IMPase)*
- Inositol polifosfatasa 1-fosfatasa (IPPase)*
- Bifosfatasa nucleotidasa (BPNase)
- Fructosa 1,6-bifosfatasa (FBPase)
- Fosfoglucomutasa (PGM)
- Glycoen synthase kinase-3 (GSK-3)*
- GSK -3.
- Litio inhibe sus dos isoformas ($\alpha\beta$) y disminuye la muerte neuronal
- GSK-3 .
- Candidato fisiopatología TB y respuesta al Li.
- Litio inhibición de GSK3 (β)
- Neuroprotección.

- Neuroplasticidad.
- Sinaptogénesis.

*mutaciones en dichas vías se han asociado al TB

- El trastorno bipolar (TB) es un trastorno afectivo con varios genes implicados, de efecto leve o moderado, que contribuyen a su susceptibilidad.
- Estos resultados sugieren asimismo que la respuesta al litio «se agrupa» en familias (independientemente de la tasa familiar incrementada para trastornos afectivos), muy probablemente con bases genéticas.
- Los estudios farmacogenéticos podrían proveer de hallazgos importantes respecto a la naturaleza del trastorno bipolar y la respuesta al tratamiento a largo plazo.

CONCLUSIONES

Para el tratamiento del trastorno bipolar, el litio es el fármaco que registra mayor cantidad de trabajos clínicos y básicos publicados.

Este fármaco fue aprobado por la FDA tanto para el tratamiento de la manía aguda (antimaníaco), como para la terapia de mantenimiento (estabilizador del humor o del estado de ánimo).

Los mecanismos involucrados no son resultado de acciones idénticas.

El litio, al ácido valproico y la carbamazepina comparten algunas acciones que podrían estar relacionadas con el desarrollo de su efecto antimaníaco:

- a) el aumento de la disponibilidad de GABA;
- b) la disminución de la disponibilidad de glutamato;
- c) la interferencia con la vía de señalización del AMPc, la cual se encuentra involucrada en la neurotransmisión de diferentes monoaminas, por ejemplo: la dopamina, la serotonina, la noradrenalina.

Existen diferencias entre los mecanismos de acción involucrados en el efecto antimaníaco y estabilizador del humor (o del estado de ánimo).

La disminución del mio-inositol y la inhibición de la GSK-3 serían responsables de desencadenar eventos a largo plazo, como la neuroprotección y el aumento de la sinaptogénesis en determinadas áreas afectadas, las cuales subyacen a las propiedades profilácticas de estas drogas y previenen la recurrencia de nuevos episodios.

Existen predictores clínicos de respuesta al Litio. Los pacientes bipolares

“buenos respondedores” conforman un grupo más homogéneo en el que el rol de los factores genéticos es mayor que otros subgrupos de TB.

Aunque el mecanismo de acción del Li es parcialmente desconocido, se formulan hipótesis sobre las posibles vías implicadas. Los genes implicados en dichas vías son candidatos para los estudios de farmacogenética del Li. Actualmente, los genes candidatos que reciben mayor atención son:

1. Transportador de la 5-HTT
2. BDNF
3. Ciclo inositoles (INPP1)
4. GSK-3
5. Gen G72

BIBLIOGRAFÍA

1. **Freeman M. P., Wiegand Ch., Gelenberg A. J., Schatzberg A. F., Nemeroff Ch. B.:** Lithium. Textbook of Psychopharmacology. 3a ed. Washington DC, American Psychiatric Publishing, 2004; pp. 547-65.
2. **Alvano S. A.:** Pautas para el tratamiento del trastorno bipolar. Zieher L. M., Alvano S. A., Fadel D., Iannantuno R., Serra A., editores. Psiconeurofarmacología clínica y sus bases neurocientíficas. 3a ed., Buenos Aires, Siltor, 2003; pp. 398-403.
3. **Lenox R. H., Frazer A., Davis K. L., Charney D., Coyle J. T., Nemeroff Ch. B.:** Mechanism of action of antidepressants and mood stabilizers. Neuropsychopharmacology, the fifth generation of progress. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002. pp. 1.139-63.
4. **Als Nielsen B., Chen W., Glud C., Kjaergard L. L.:** Association of funding and conclusions in randomized drug trials: a reflection of treatment effect or adverse events?
5. **Gould T. D., Chen G., Manji H. K.:** In vivo evidence in the brain for lithium inhibition of glycogen synthase kinase-3. Neuropsychopharmacology, 2004; 29: 32-8.
6. **Cordeiro M. L., Gundersen C. B., Umbach J.:** Convergent effects of lithium and valproate on the depression of proteins associated with large densecore vesicles in NGF-differentiated PC12 cells. Neuropsychopharmacology, 2004; 29: 39-44.
7. **Ketter T. A., Wang Po W., Post R. M.:** Carbamazepine and Oxcarbazepine. Schatzberg A. F., Nemeroff Ch. B., Textbook of Psychopharmacology. 3a ed. Washington DC, American Psychiatric Publishing, 2004; pp. 581-606.
8. **Joep R. S.:** Anti-bipolar therapy: mechanism of action of lithium. Mol. Psychiatry, 1999; 4: 117-28.
9. **Alvano S. A.:** Perspectiva neurocientífica. Medicina S.A. edit. Avatares de la Clínica, Buenos Aires: Masson Doyma, 2004; pp. 25-123.
10. **Bowden Ch. L., Calabrese J. R., McElroy S. L. et al.:** A Randomized, Placebo-Controlled

- 12-Month Trial of Divalproex and Lithium in Treatment of Outpatients with Bipolar I Disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2000; 57: 481-489.
11. **Manji H. K., Drevets W. C., Charney D. S.:** The cellular neurobiology of depression. *Nat. Med.*, 2001; 7: 541-7.
 12. **Strakowski S. M., Adler C. M., Del Bello M. P.:** Volumetric MRI studies of mood disorders: do they distinguish unipolar and bipolar disorder? *Bipolar Disord*, 2002; 4: 80-88.
 13. **Chang K., Saxena K., Howe M.:** An open-label study of lamotrigine adjunct or monotherapy for the treatment of adolescents with bipolar depression. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 2006; 45(3): 298-304.
 14. **McElroy S. L., Kotwal R., Kaneria R., Keck P. E. Jr.:** Antidepressants and suicidal behavior in bipolar disorder. *Bipolar Disord.*, 2006; 8 (5 Pt 2): 596-617.
 15. **Angst F., Stassen H. H., Clayton P. J., Angst J.:** Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J. Affect. Disord.* 2002.
 16. **Chuang D. M., Chen R. W., Chalecka-Franaszek E., Ren M., Hashimoto R., Senatorov V.:** Neuroprotective effects of lithium in cultured cells and animal models of diseases. *Bipolar Disorder*, 2002; 4: 129-136.
 17. **Lenox R. H., Le Wang:** Molecular basis of lithium action: integration of lithium responsive signaling and gene expression networks. *Molecular Psychiatry* (2003) 8, 135-144. doi:10.1038/sj.mp.4001306.
 18. **Zorrilla Zubilete M.:** Caminos intracelulares de comunicación neuronal vinculados a la familia de proteínas Wnt y su relación con el mecanismo de acción del litio y la enfermedad de Alzheimer. *Psicofarmacología*, 2000; 7: 8-11.
 19. **Manji H. K., Chen G.:** PKC, MAP kinases and the bcl-2 family of proteins as long-term targets for mood stabilizers. *Mol. Psychiatry*, 2002; 7: 846-56.
 20. **Watson D. G., Lenox R. H.:** Chronic lithium-induced down-regulation of MARCKS in immortalized hippocampal cells: potentiation by muscarinic receptor activation. *J. Neurochem.*, 1996; 67: 767-77.
 21. **Williams R. S., Cheng L., Mudge A.W., Harwood A.:** A common mechanism of action for three mood stabilizing drugs. *Nature*, 2002; 417: 292-5.
 22. **Jufé G., Mazaira S., Zorrilla M.:** Farmacología del litio. Zieher L. M., Alvano S. A., Fadel D., Iannantuno R., Serra A., editores. *Psiconeurofarmacología clínica y sus bases neurocientíficas*. 3a ed. Buenos Aires, Siltor, 2003; pp. 391-7.
 23. **Strejilevich S. A.:** Resistencia al tratamiento en los trastornos bipolares: problemas conceptuales, consecuencias terapéuticas. *VERTEX Rev. Arg. de Psiquiatría*, 2005; (16): 454-459.
 24. **Baldessarini R. J., Tondo L., Davis P, Pomp I. M., Goodwin F. K., Hennen J.:** Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord.*, 2006; 8 (5 Pt 2): 625-39.
 25. **Baldessarini R. J., Tondo L., Hennen J., Viguera A. C.:** Is lithium still worth using? An update of selected recent research. *Harv. Rev. Psychiatry.*, 2002; 10(2): 59-75.

26. **Grof P., Hux M., Grof E., Arato M.:** Prediction of response to stabilizing lithium treatment. *Pharmacopsychiatria*, 1983; 16(6): 195-200.
27. **Pap M., Cooper G. M.:** Role of glycogen synthase kinase - 3 in the phosphatidylinositol 3- kinase/Akt cell survival pathway. *J. Biol. Chem.*, 1998; 273: 929-32.
28. **Li X., Bijur G. N., Jope R. S.:** Glycogen synthasekinase-3, mood stabilizers, and neuroprotection.
29. **Calabrese J. R., Huffman R. F., White R. L. et al.:** Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Bipolar Disord.*, 2008; 10(2): 323-33.
30. **Tondo L.:** Suicide in bipolar disorder: risks and management. *CNS Spectr.* 2006; 11(6): 465-71. Revisión A. D'Ottone | *Revista de Psiquiatría del Uruguay* | Volumen 72, N° 1, agosto 2008; página 59.
31. **Tondo L., Jamison K. R., Baldessarini R. J.:** Effect of lithium maintenance on suicidal behavior in major mood disorders. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1997; 29(836): 339-51.
32. **Fountoulakis K. N., Vieta E., Bouras C. et al.:** A systematic review of existing data on long-term lithium therapy: neuroprotective or neurotoxic? *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 2008; 11(2): 269-87.
33. **Jurlink D. N., Mamdani M. M., Kopp A., Rochon P. A., Shulman K. I., Redelmeier D. A.:** Drug-induced lithium toxicity in the elderly: a population-based study. *J. Am Geriatr. Soc.*, 2004; 52(5): 794-8.
34. **Markowitz G. S., Radhakrishnan J., Kambham N., Valeri A. M., Hines W. H., D'Agati V. D.:** Lithium Nephrotoxicity: A Progressive Combined Glomerular and Tubulointerstitial Nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrology.*, 2000; 11(8): 1.439-48.
35. **Calabrese J. R., Vieta E., Shelton M. D.:** Latest maintenance data on lamotrigine in bipolar disorder. *Eur. Neuropsychopharmacology*, 2003; 13 Suppl. 2: S57-66.
36. **Greil W., Kleindienst N., Erazo N., Müller-Oerlinghausen B.:** Differential response to lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder. *J. Clin. Psychopharmacology*, 1998; 18(6): 455-60.
37. **Montgomery S. A., Schatzberg A. F., Guelfi J. D. et al.:** Pharmacotherapy of depression and mixed states in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 2000; 59 Suppl. 1: S39-S56.
38. **Dunner D. L., Goodwin F. K., Gershon E. S., Murphy D. L., Bunney W. E. Jr.:** Excretion of 17-OHCS in Unipolar and Bipolar Depressed Patients. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1972; 26(4): 360-363.
39. **Souza F. G., Goodwin G. M.:** Lithium treatment and prophylaxis in unipolar depression: a meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 1991; 158: 666-675.

c4.

Viñeta clínica interactiva: interurrencias en el tratamiento de una paciente bipolar

Dra. Patricia Frieder y Dra. Myriam Monczor

La paciente que llamaremos Ana es una persona de 39 años, casada y tiene dos hijos: de 14 y 11 años. Refiere estar deprimida, con ansiedad, angustia desde hace un mes; situación que ya conoce de haberla sufrido otras veces.

Durante la entrevista se presenta comunicativa, ansiosa, llora. Presenta cansancio intenso, desgano, dificultad para realizar sus tareas habituales inclusive ocuparse de sus hijos; tiene mucho sueño a toda hora. Tiene poco apetito y cuando come prefiere comer cosas dulces.

Realiza tratamiento psicoterapéutico.

Antecedentes: tuvo su primera depresión a los 18 años y se la medicó con fluoxetina 20 mg/d. A los 26 años tuvo una recurrencia en el postparto de su hijo mayor. Se la medicó con fluoxetina 20 mg/d y clonazepam 0,5 mg/d, y mejoró rápidamente.

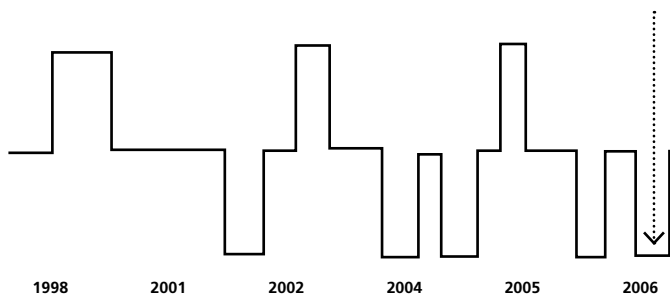
En 1998 tuvo su primera hipomanía, en la cual se le indicó divalproato 1.000 mg/d, cuadro que se repitió en 2002. En 2001 presentó su tercera depresión y a partir de 2004 el cuadro se hace más recurrente, presentando dos episodios depresivos en 2004, uno hipomaniaco en 2005 y dos episodios depresivos en 2006, en el segundo de los cuales llega a la consulta actual.

Concorre medicada con litio (litemia 0,87 meq/l), fluoxetina 20 mg/d y lamotrigina 50 mg/d. (Cuadro 1)

CUADRO 1. VIÑETA CLÍNICA

Antecedentes

Primera consulta



Divalproato 1.000mg/d + Fluoxetina 20 mg/d	DVP	LI (0.87)
	DVP + LI	+FLUOX
	+ LI (0.7) + FLUOX	SUSPENDE DVP
		Lamotrigina 50 mg/d

Como antecedentes familiares cuenta que su padre tiene depresión mayor recurrente, y que un tío de su padre había tenido en su vida un cuadro que se había diagnosticado como esquizofrenia.

Se conoce que la depresión bipolar posee características clínicas y de curso diferentes a los de la depresión unipolar. La depresión bipolar presenta más síntomas atípicos: hipersomnia, anergia, hiperfagia, reactividad a estímulos, síntomas psicóticos más frecuentes, estados mixtos con síntomas de manía o hipomanía, ansiedad y agitación, e irritabilidad y hostilidad.

Con respecto al curso, la edad de comienzo es más temprana, pudiendo empezar en la infancia o la adolescencia. Los síntomas en el postparto son habituales dando lugar en ciertas pacientes a cuadros de psicosis puerperal; suele tener menor duración que la depresión unipolar presentándose frecuentemente un comienzo episódico brusco y la recurrencia es mayor. Todo esto hace a cuadros más heterogéneos y difíciles de tratar.

El 50% de los pacientes bipolares tiene comienzo depresivo del trastorno y el polo depresivo es sin duda predominante.

Los pacientes bipolares I pasan 3 veces más tiempo deprimidos que maníacos, mientras que los pacientes bipolares II sufren en el curso del trastorno 37 veces más depresión que hipomanía.

Kraepelin, ya en 1921, describió el aumento significativo de los episodios depresivos a lo largo de la vida con respecto a otro tipo de episodio.

Se decide indicar a la paciente aumento de lamotrigina hasta 200 mg/d.

La lamotrigina ha demostrado un efecto antidepresivo significativo en el estudio de Calabrese y col. de 1999 tanto con 50 cuanto con 200 mg/d en escalas de depresión de Hamilton y de Montgomery-Asberg (MADRS), y en escala de funcionamiento global (CGI), con una eficacia del 51% (200 mg/d), 41% (50 mg/d) y 26% para el placebo.

Otros dos estudios importantes ya clásicos en depresión bipolar fueron con quetiapina y con la combinación olanzapina-fluoxetina. La quetiapina mostró mejoría de la depresión con 300 y 600 mg/d, no habiéndose observado diferencia significativa entre ambas dosis evaluadas con MADRS en el estudio de Calabrese y col. de 2005 con pacientes bipolares I y II.

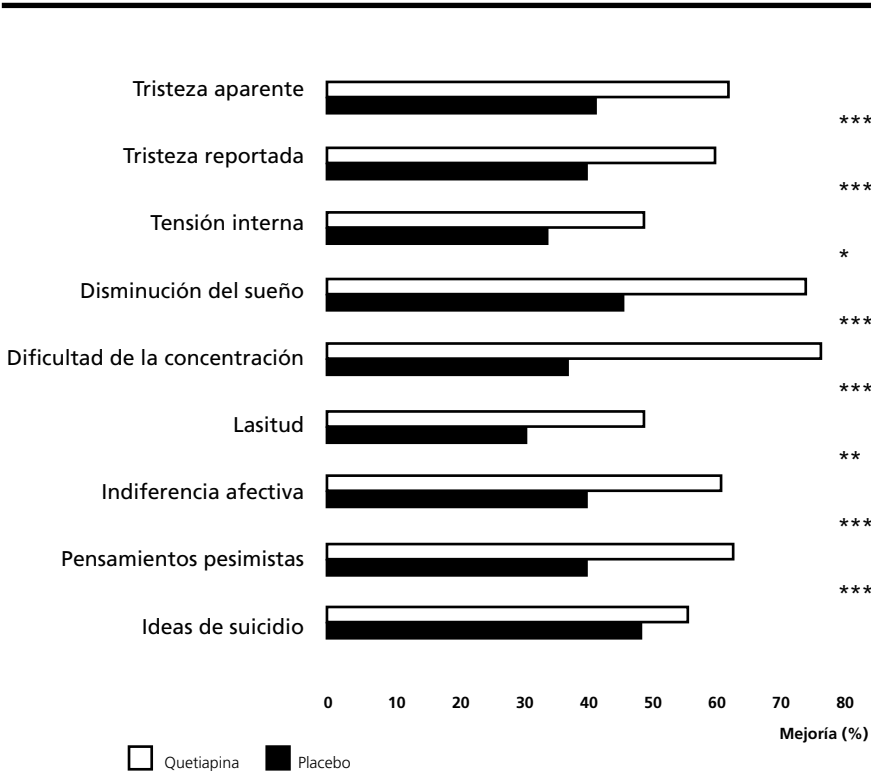
Tohen y col., en 2003, estudiaron la eficacia de la olanzapina y de la combinación olanzapina-fluoxetina, y observaron eficacia en ambos grupos de pacientes, siendo la combinación más eficaz en las semanas 4 y 8 del estudio. El índice de switchs maníacos no se incrementó con el agregado de la fluoxetina.

El metaanálisis de Geddes y col., de 2004, muestra que en el tratamiento de mantenimiento la eficacia del litio es menor en la depresión bipolar que para prevención de episodios maníacos. Igual conclusión sacaron los estudios de Calabrese y col. y de Bowden y col., de 2003, de litio versus lamotrigina en la prevención de la depresión bipolar. En el estudio de Calabrese se administró lamotrigina (50, 200, o 400 mg/d), litio (0.8-1.1 mEq/L) o placebo por 18 meses a pacientes bipolares I con episodio depresivo reciente. La lamotrigina fue más eficaz en la prevención de la depresión, mientras que el litio en la prevención de la manía. En el de Bowden se realizó igual comparación en pacientes bipolares I con episodio hipomaniaco o maniaco reciente con resultados similares.

En un nuevo metaanálisis de Geddes de 5 estudios randomizados comparando lamotrigina con placebo con escalas de depresión de Hamilton y de Montgomery-Asberg incluyendo 1.072 pacientes, observó eficacia de la

lamotrigina en depresión bipolar, en algunos estudios mayor y en otros más modesta, y que la lamotrigina fue más eficaz en pacientes con depresión severa. Y en un estudio reciente con 124 pacientes con depresión bipolar que recibían litio, se asoció lamotrigina o placebo. Luego de 8 semanas se asoció paroxetina a los no respondedores, y los pacientes respondedores continuaron con igual medicación y se realizó seguimiento de 68 semanas

CUADRO 2. EFICACIA DE LA QUETIAPINA COMO MONOTERAPIA EN LA DEPRESIÓN BIPOLAR AGUDA EN TB I Y II



□ Quetiapina ■ Placebo

*p<0.05, ** p<0.01; *** *p<0.001 vs placebo

MITT= modified intent-to-treat; LOCF= last observation carried forward; MADRS= Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

o hasta una recaída, una recurrencia, o un episodio maníaco. Los resultados fueron que luego de 8 semanas la asociación de lamotrigina fue significativamente más eficaz que el placebo. La asociación de paroxetina mejoró a no respondedores sin diferencias entre los grupos con lamotrigina o placebo, y la eficacia de la lamotrigina se sostuvo en el largo plazo.

Con respecto a la quetiapina, un estudio posterior al ya citado utilizando quetiapina de liberación prolongada 300 mg/día en pacientes bipolares I y II con depresión aguda, mostró reducción sintomática importante luego de la primer semana. (Cuadro 2)

La paciente continuó con lamotrigina hasta 200 mg/d, zolpidem 10 mg/d por trastorno del sueño, y fluoxetina 20 mg/d.

Se suspendió el litio por efectos secundarios importantes: temblor, trastornos de la atención y la concentración, y aumento de peso.

Dos meses después, la paciente refiere estar "muy mal, así no voy a poder mejorar, no soy yo" por su aumento de peso (7 kilos) y su ansiedad por comer hidratos de carbono durante la tarde pero básicamente a la noche. Se levantaba varias veces por noche a comer compulsivamente, cosa que eventualmente no recordaba a la mañana.

SÍNDROME DEL COMEDOR NOCTURNO

El síndrome de comedor nocturno fue descrito por primera vez por Stunkard en 1955, como un cuadro que contribuía al aumento de peso y a la obesidad.

Definición

El síndrome de comedor nocturno es un trastorno de la conducta alimentaria caracterizado por un desarreglo en la pauta temporal de la ingesta de alimentos: se consume muy poca cantidad en el primer tercio del día y se aumenta de forma desmesurada durante la noche, en forma de frecuentes ingestas nocturnas

Se tiene una gran inapetencia durante la mañana y un enorme apetito durante la cena y por la noche.

Afecta al 1,5% de la población y quien lo sufre consume el 33% de las calorías a la noche. Es más frecuente en mujeres (66%) y el estrés es un factor desencadenante. El 45% de los pacientes presentan un episodio depresivo mayor. Generalmente se despiertan a las 2 o 3 de la mañana y no pueden

conciliar el sueño si no consumen algún alimento. En general, el consumo suele comenzar luego de las 6 de la tarde, lo contrario de lo que sucede habitualmente.

En el cuadro 3 se muestran los criterios provisionales para el diagnóstico de este síndrome:

CUADRO 3. SÍNDROME DE LA ALIMENTACIÓN NOCTURNA. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PROVISIONALES

HIPERFAGIA NOCTURNA (LA MITAD DE LAS CALORÍAS SE CONSUMEN LUEGO DE LA CENA)

ANOREXIA MATUTINA

INSOMNIO CON FRECUENTES DESPERTARES NOCTURNOS (POR LO MENOS 1 VEZ POR NOCHE 3 VECES POR SEMANA)

FRECUENTES SNACKS CON ALTO CONTENIDO CALÓRICO DURANTE LOS DESPERTARES NOCTURNOS

SÍNTOMAS PRESENTES DURANTE 3 MESES

LOS PACIENTES NO PRESENTAN CRITERIOS PARA BULIMIA O TRASTORNOS POR ATRACONES

Birketvedt et al., 1999

Stunkard and Allison, 2003

Diagnóstico diferencial

Se diferencia de la bulimia en que no se producen conductas compensatorias (vómitos, laxantes, diuréticos) y en el momento de la ingesta, que es nocturna. Además, en la bulimia se suele comer a base de atracones y en el SCN se recurre a pequeños y frecuentes tentempiés.

También hay que diferenciarlo del trastorno por atracón, que se caracteriza por comidas muy copiosas, que además se producen en cualquier momento del día, y no sólo de la noche. En un atracón se pueden consumir entre 2000 y 3000 calorías. En el SCN, entre 200 y 400.

Otro trastorno con el que se debe hacer el diagnóstico diferencial es el trastorno del sueño relacionado con la ingesta nocturna (NS-RED: Nocturnal Sleep Related Eating Disorder). Es una parasomnia del sueño no REM con episodios de ingesta nocturna y amnesia parcial o completa del episodio.

En el NS-RED tienden a consumir alimentos poco usuales u objetos no

considerados como comida. Se ha reportado consumo de sandwiches de azúcar o sal y comida congelada, cruda o descompuesta.

También presentan riesgo de sufrir algún daño como quemarse o cortarse. A diferencia del SCN no presentan humor depresivo.

Frecuentemente se asocia con otros trastornos del sueño, como el síndrome de piernas inquietas, movimiento periódico de piernas, apnea obstructiva del sueño y sonambulismo. Se han descrito casos por zolpidem.

En ambos trastornos la persona come de noche.

Patrón neuroendocrino

En el cuadro 4 se muestran las características del patrón neuroendocrino del síndrome de comedor nocturno:

CUADRO 4. PATRÓN NEUROENDÓCRINO

ATENUACIÓN DEL AUMENTO USUAL DE LOS NIVELES DE MELATONINA. LA HIPOMELATONINEMIA CONTRIBUYE AL MANTENIMIENTO DEL INSOMNIO Y DEPRESIÓN

INHIBICIÓN DEL AUMENTO PLASMÁTICO NOCTURNO DE LA LEPTINA, LO CUAL LIMITA LA SUPRESIÓN DEL APETITO DURANTE LA NOCHE CON IMPULSOS DE HAMBRE Y DISRUPCIÓN DEL SUEÑO (NORMALMENTE LOS NIVELES DE LEPTINA SE ELEVAN)

AUMENTO DE LA SECRECIÓN DE CORTISOL DURANTE LAS 24 HS.

DISMINUCIÓN DE LA RESPUESTA DE ACTH Y CORTISOL, INDUCIDA POR CRH. LA ACTIVACIÓN CRÓNICA DEL EJE HPA SE ASOCIA CON INSOMNIO Y DEPRESIÓN QUE CONSTITUYEN DOS DE LAS CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DEL SCN

Las ingestas nocturnas se caracterizan por ser ricas en carbohidratos, con una relación carbohidratos/proteínas de: 7/1. El patrón de alimentación durante la noche de los pacientes con SCN, podría ser un mecanismo compensatorio para restaurar la interrupción del sueño.

Este patrón de alimentación aumenta la disponibilidad del triptófano precursor de 5HT. El aumento de los niveles de 5HT facilitarían la conciliación del sueño. Los pacientes sienten que calman su ansiedad comiendo y de esta forma logran dormirse nuevamente. Algunos pacientes tienen antojos, necesitan determinadas comidas.

Tratamiento del Síndrome de Comedor Nocturno

En los siguientes cuadros 5, 6 y 7 se muestra un estudio doble-ciego con

PBO realizado con sertralina, en el que se observan mejorías en las escalas de impresión clínica general y escala de comedor nocturno, así como la disminución en el número de ingestas nocturnas y de despertares nocturnos. A10, A11. Los IRSS podrían actuar sincronizando el núcleo supraquiasmático del hipotálamo. También hay estudios con topiramato con muy buena respuesta. La fototerapia podría mejorar los síntomas al resetear el reloj circadiano.

CUADRO 5. ESTUDIOS CON TOPIRAMATO

2 PACIENTES CON NES Y 2 PACIENTES CON NSRED, 100 A 200MG, CON MEJORÍA SINTOMÁTICA Y DISMINUCIÓN DE 11 KG

30 PACIENTES CON NSRED, 25 A 300MG, 68% RESPONDIERON, CON UNA DISMINUCIÓN DEL 10% DEL PESO

MECANISMO DE ACCIÓN: DESCONOCIDO

ACTUARÍA POR ANTAGONISMO SOBRE RECEPTORES GLUTAMATÉRGICOS EN HIPOTÁLAMO LATERAL

Winkelman, J.W.: Treatment of nocturnal eating syndrome and sleep-related eating disorder with topiramate. *Sleep Med.* 2003 May;4(3):243-6.

Winkelman, J.W.: Efficacy and tolerability of open-label topiramate in the treatment of sleep-related eating disorder: a retrospective case series. *J. Clin Psychiatry*, 2006 Nov; 67(11):1729-34.

CUADRO 6. TRATAMIENTO DEL SCN

N=34 PACIENTES CON SCN

17 CON SERTRALINA (50-200MG DOSIS FLEXIBLE) VS. 17 CON PBO, DURANTE 8 SEMANAS

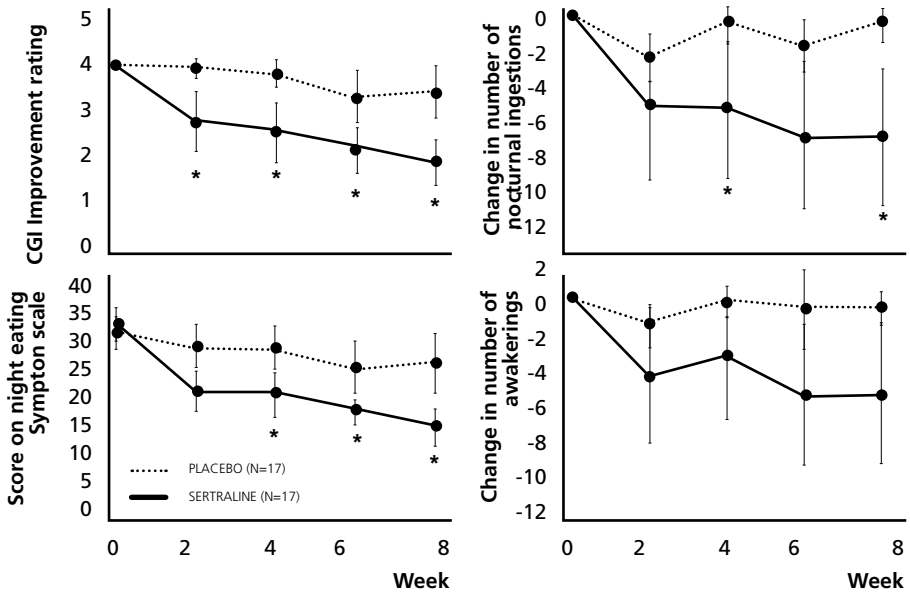
RESULTADOS: 71% VS. 18% MEJORARON, CON DISMINUCIÓN DE LOS SÍNTOMAS DEL SCN Y BAJARON 3KG AL FINAL DEL ESTUDIO

FOTOTERAPIA

O Reardon JP et al. A randomized, placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of night eating syndrome.

Am J Psychiatry 2006 May;163(5):893-8.

Friedman S et al Light Therapy, Obesity, and Night-Eating Syndrome *Am J Psychiatry* 159:875-876, May 2002

CUADRO 7. SERTRALINA EN SCN: ESTUDIO DOBLE-CIEGO CONTROLADO CON PBO

O Reardon, J.P. et al.: A randomized, placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of night eating syndrome. *Am J. Psychiatry* 2006 May; 163(5):893-8.

Indiqué topiramato hasta 200 mg/día. Se produjo mejoría del ánimo y disminución de peso (4 kg.)

Comienza una caída del cabello importante y se realiza interconsulta con dermatología.

Con la suspensión del topiramato, sugerida en la interconsulta, la paciente continúa medicada con lamotrigina 200 mg/d y fluoxetina 20 mg/d.

A los 10 meses tiene una nueva recurrencia depresiva. Aumento lamotrigina hasta 400 mg/día e indico quetiapina hasta 300 mg/día. Continúa con fluoxetina. Se produce mejoría del ánimo importante y permanece eutímica durante 13 meses. En ese momento refiere sufrir metrorragia intensa, pérdidas intermenstruales y se realiza consulta con su ginecólogo.

Sangrado Anormal por IRS

En la última década se han publicado numerosos artículos relacionados

con el riesgo de sangrado anormal asociado al uso de antidepresivos. Frente a esto surgen distintas preguntas:

- ¿Cuál es la evidencia actual acerca del sangrado asociado a IRSS?
- ¿Cuáles antidepresivos están asociados a un mayor riesgo?
- ¿Cuán serio es el riesgo?
- ¿En qué sitios puede producirse el sangrado?
- ¿Cuáles son los mecanismos propuestos para explicar el sangrado por IRSS?
- ¿Qué condiciones médicas incrementan el riesgo?
- ¿Qué se debe recomendar a un paciente que va a ser sometido a una cirugía mayor?
- ¿Cuáles son los riesgos y beneficios hemostáticos en pacientes con stroke o isquemia cardíaca?

Los antidepresivos que inhiben la recaptación de la serotonina están específicamente asociados al riesgo de sangrado anormal, tanto IRSS como IRSN, mientras que los no-IRS no presentan riesgo (mirtazapina, bupropión). B1, B2

Mecanismo de acción

Las anomalías hemostáticas son la disminución de la agregación plaquetaria y la prolongación del tiempo de sangrado.

Los mecanismos propuestos son:

Inhibición de recaptación de serotonina en las plaquetas: normalmente la liberación de 5HT desde las plaquetas como respuesta a un daño vascular, gatilla la vasoconstricción y la agregación plaquetaria. Las plaquetas no sintetizan 5HT sino que la toman de la circulación, por lo que al estar inhibida la recaptación no pueden almacenarla. El uso de IRS disminuye la reserva de 5HT.

Aumento de la secreción gástrica ácida: El aumento de la secreción gástrica ácida es sinérgica con los AINES.

El polimorfismo del transportador de 5HT podría estar implicado con mayor riesgo en las personas con alelo corto (SS).

Evidencia actual acerca del sangrado asociado a IRSS

Los IRSS incrementan el riesgo de sangrado especialmente en el tracto GI superior. Las personas mayores presentan mayor riesgo.

El riesgo está presente sólo mientras se toma la medicación y se incrementa por uso concomitante de aspirina o AINES. (Cuadro 8)

CUADRO 8. ESTUDIOS QUE MUESTRAN ASOCIACIÓN ENTRE IRSS Y SANGRADO GI

Estudio/año	n	OR ajustado (95% CI)
Retrospectiva a		
De Abajo et al., 1999	11.651	3.0 (2.1 - 4.4)
Tate et al., 2005	64.417	2.4 (2.1 - 2.7)
Van Walraven et al., 2001	317.824	3.0 (2.6 - 3.6)
Dalton et al., 2003	26.005	3.6 (2.7 - 4.7)
Wessinger et al., 2006	1.579	1.3 (0.8 - 1.9)
Meijer et al., 2004	1.003	2.1 (0.6 - 8.3)
Helin Salmivaara et al., 2007	50.971	1.3 (1.1 - 1.5)
De Abajo et al., 2008	11.321	1.6 (1.2 - 2.1)
Opatmy et al.,	44.199	1.3 (1.1 - 1.6)
Barbui et al., 2009	2.998	1.3 (0.9 - 1.9)

El uso concomitante de IRSS y de AINES incrementa el riesgo de sangrado en el tracto GI superior. B3, B4, B5

Incremento de riesgo de sangrado GI:

OR 1.70 con IRSS

OR 8.00 con IRSS + AINES

OR 28.00 con IRSS + AINES + aspirina

El uso concomitante de Inhibidores de la bomba de protones disminuye el riesgo de sangrado GI con AINES y lo mismo ocurre con los IRSS

Incremento de riesgo de sangrado GI:

OR 1.43 con IRSS

OR 0.39 con IRSS + inhibidores de la bomba de protones

OR 1.6 con IRSS o venlafaxina

OR 9.1 con IRSS + AINES

OR 1.3 con IRSS + AINES + I de la bomba de protones

También se han descrito sangrados en otras localizaciones, pero hay menos reportes, porque en general los médicos no asocian la hemorragia con la toma de IRS. En el cuadro 9 se muestran algunos estudios.

Por otro lado, los IRSS reducen la activación plaqueta/endotelio y reducen la proteína C reactiva y los niveles de interleukina-6 por lo que disminuyen los eventos isquémicos cardiovasculares y cerebrales.

CUADRO 9. SANGRADO ANORMAL EN OTRAS LOCALIZACIONES

5 NIÑOS (8-15 AÑOS) PRESENTARON EPISTAXIS, 3 MESES DESPUÉS DE INICIAR TRATAMIENTO CON IRSS

PACIENTES CON IRSS + CUMARÍNICOS: REPORTE DE SANGRADO EN OJOS, NARIZ, ÚTERO, PIEL (OR: 1.7)

4 VECES MÁS FRECUENTE USO DE TRASFUSIONES CON IRSS (OR: 3.71) EN 520 PACIENTES CON CIRUGÍA ORTOPÉDICA

REPORTE DE METRORRAGIA

Lake MB, Birmaher B, Wassick S et al. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2000;10(1) 35-38

Schalekamp T et al. Arch Intern Med. 2008;68(2):180-185

Movig KL et al. Arch Intern Med. 2003;163(19):2354-2358

Linnebur SA et al. Pharmacotherapy, 2002;22(5):652-655

- El sangrado por IRS es infrecuente.
- No hay razones absolutas para contraindicarlos en ningún subgrupo de pacientes.
- Se deberá estar alerta en pacientes con mayor riesgo: úlcera gástrica, enfermedad hepática, procedimientos quirúrgicos o dentales, y los que reciban AINES, anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios, mujeres en los que aumente el flujo menstrual o que tengan antecedentes de sangrado.
- El riesgo de sangrado disminuye con el agregado de inhibidores de la bomba de protones.
- Deberían suspenderse antes de una cirugía o procedimiento dental programados.
- En pacientes con riesgo de sangrado GI se deberá solicitar sangre oculta en materia fecal.
- En casos severos se deberá cambiar por un antidepresivo no IRS (mirtazapina, bupropión).
- Es un riesgo moderado, que deberá ser tenido en cuenta en función de la susceptibilidad del paciente y la presencia de factores de riesgo. La contraparte es la disminución de los riesgos trombóticos.

Frente a la suspensión de la fluoxetina por sugerencia del ginecólogo de Ana se planteó la decisión acerca de un nuevo esquema farmacológico, y se decidió no agregar antidepresivo a la lamotrigina y a la quetiapina.

Cuando un paciente con trastorno bipolar medicado con estabilizante del ánimo presenta una recurrencia depresiva se plantean diferentes opciones:

optimizar la dosis del estabilizante que el paciente tiene indicado, asociar otro estabilizante del ánimo o indicar un antidepresivo. Los estudios de los últimos años son controvertidos en tal sentido, mostrando conclusiones contradictorias.

Desde los estudios de 2003 de Altshuler y Ghaemi, el primero observó que en pacientes con seguimiento posremisión a un año, que aquellos que discontinuaban tratamiento antidepresivo tuvieron 70% de recaídas versus 30% de los que continuaron el tratamiento antidepresivo, sin aumento significativo de *switches*.

Mientras que Ghaemi observó que los nuevos antidepresivos producían un 20% de *switches* del cual protegen los estabilizantes del ánimo, producen también aceleración de los ciclos del 25 al 50%, no siendo claro si los estabilizantes protegen contra este efecto.

Sachs y colaboradores estudiaron, en el marco del STEP-BD, la asociación de paroxetina 10-40 mg/día o bupropión 150 a 375 mg/día en pacientes con depresión bipolar medicados con estabilizantes del ánimo a 26 semanas y no observaron ni eficacia significativa ni incidencia significativa de *switches*. Estos datos se corresponden con el review y metaanálisis reciente de Sidor y colaboradores que concluyeron, luego de la revisión de estudios desde 2003 a 2009, que abarcaron a 2.373 pacientes, que los antidepresivos tienen en la depresión bipolar pobre eficacia, que limita su uso, pero que son seguros para el tratamiento de la depresión bipolar, que la incidencia de *switch* es baja y mayor para pacientes bipolares I y que el *switch* se observa sólo en estudios que consideran leve expansividad del ánimo.

Aun así, en un estudio de 2010 Ghaemi y colaboradores observaron que pueden tener una eficacia moderada, que se observó en un grupo de pacientes del STEP-BD, y que son eficaces para los síntomas subsindrómicos. Vieta y colaboradores, casi al mismo tiempo, publicaron un estudio en el que aseveran que los antidepresivos utilizados adecuadamente pueden ser una medicación adecuada para un subgrupo de pacientes: combinados con estabilizantes, con seguimiento y suspensión durante episodios hipomaniacos o maniacos, atentos a la posible inestabilidad del ánimo de los pacientes. Y consideran que los *switches* y la aceleración de los ciclos por antidepresivos no fue suficientemente comprobada o rechazada en estudios controlados, y que hay que considerar estabilizantes de primera elección y psicoterapia.

Con respecto a la psicoterapia, varios estudios han demostrado que además del trabajo subjetivo con el paciente cumplen un rol fundamental en la psicoeducación para el monitoreo del estado de ánimo del paciente en

función de las posibles intervenciones, producen disminución de las recurrencias según se ha demostrado en diferentes estudios, la mejoría de síntomas residuales, la disminución del número de hospitalizaciones, el tratamiento de las comorbilidades, el mejor manejo del estrés, la adaptación laboral, familiar y social, la adaptación a los cambios; mejoran la contención familiar y social trabajando con la familia o personas allegadas al paciente, la adherencia al tratamiento y la aceptación de efectos secundarios inevitables.

En un estudio de Miklowitz y colaboradores, en el marco del STEP-BD, se realizó una evaluación randomizada con 293 pacientes bipolares I y II de cuatro psicoterapias asociadas al tratamiento farmacológico: psicoterapia familiar, psicoterapia cognitivo-conductual, psicoterapia interpersonal o sesiones más espaciadas en el tiempo de seguimiento del paciente. Pacientes con psicoterapia tuvieron mayor y más rápida recuperación de su depresión bipolar.

Se necesitan más estudios con antidepresivos en pacientes bipolares.

Ana continúa con lamotrigina 400 mg/d y quetiapina 300 mg/d, y no presentó recurrencias por 7 meses. Sin embargo, no logra retomar sus tareas habituales en su casa ni en su profesión; es abogada.

Dice sentirse embotada, sin poder concentrarse en su trabajo, que no recuerda cosas simples y “que no se siente ella aunque no está deprimida; que le faltan ganas”.

Los pródromos de la depresión que van apareciendo con el tiempo son ansiedad y síntomas cognitivos: desconcentración, olvidos, distractibilidad, dificultad para resolver cuestiones simples.

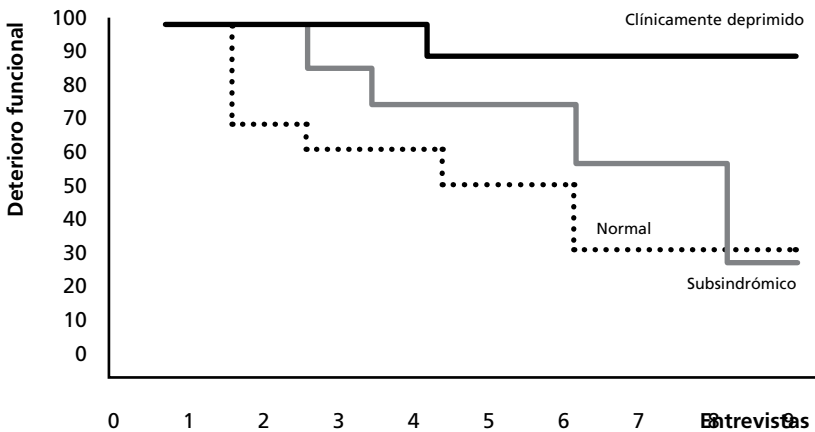
Las depresiones bipolares I y II están asociadas a un deterioro significativo de la calidad de vida, aun la depresión subsindrómica: incremento de utilización de los servicios de salud, conflictos familiares, pobre funcionamiento social, ausentismo y pobre rendimiento laboral, desempleo y deterioro económico.

Judd y colaboradores estudiaron el impacto de los síntomas subsindrómicos depresivos, hipomaníacos y maníacos en la disfunción psicosocial y concluyeron que los síntomas subsindrómicos depresivos están asociados a deterioro significativo, lo que no se replica con síntomas subsindrómicos hipomaníacos. En un estudio reciente Gitlin y colaboradores observaron a 9 meses los síntomas subsindrómicos depresivos posteriores a un episodio

maníaco en pacientes bipolares I, que generaron enlentecimiento de la recuperación funcional. (Cuadro 10)

El trastorno bipolar produce trastornos de la atención, de la working

CUADRO 10. SÍNTOMAS SUBSINDRÓMICOS DEPRESIVOS EN PACIENTES BIPOLARES I QUE PRESENTAN DETERIORO FUNCIONAL POSTERIORMENTE A UN EPISODIO MANÍACO



N: 85, a 9 meses

Life Functioning Questionnaire: trabajo, hogar, tiempo de ocio con la familia, tiempo de ocio con los amigos.

Gitlin MJ, J Clin Psychiatry, 2011

memory, de las memorias verbal y visual, y de la función ejecutiva. Pacientes con alta recurrencia tienen más afectada la memoria verbal. Los síntomas cognitivos persisten en períodos de eutimia.

El enlentecimiento psicomotor, la disminución de la atención y la memoria, la disfunción ejecutiva y el trastorno visuconstructivo son mayores en pacientes con trastorno bipolar de comienzo tardío que en pacientes de comienzo temprano.

Dada la importancia de la disfuncionalidad general en estos pacientes, se

está realizando remediación funcional en el equipo del Dr. Vieta, en Barcelona.

Trabajan en jornadas intensivas en la cognición: atención, función ejecutiva, en la psicoeducación, en la funcionalidad en la vida cotidiana, y con las familias para la facilitación de estrategias.

Dada la presencia de síntomas subsindrómicos y disfuncionales se indica venlafaxina hasta 225 mg/d. La paciente permanece estable durante 24 meses.

En ese momento se le diagnostica cáncer de mama en control de seguimiento especialmente planteado por antecedentes familiares: madre y tía materna con antecedentes de cáncer de mama.

Se realiza cuadrantectomía y se indica tamoxifeno.

TAMOXIFENO Y ANTIDEPRESIVOS

El tamoxifeno (TAM) es un antiestrógeno no esterooidal. Es el más utilizado en los últimos 30 años como tratamiento adyuvante de prevención de recidiva en pacientes pre y postmenopáusicas, con cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos.

El **endoxifeno** es el metabolito más activo del TAM. (Cuadro 11)

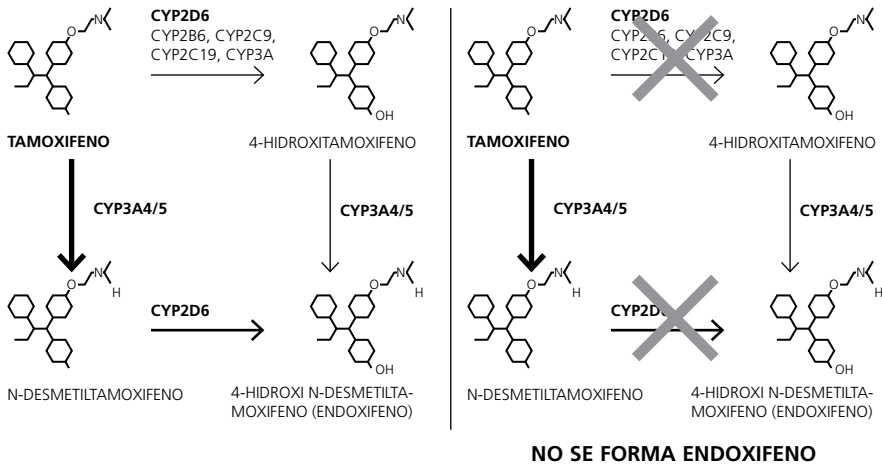
Existe una gran controversia con relación a las interacciones farmacológicas a nivel del CYP 2D6, principal enzima responsable de su activación, tanto en metabolizadores lentos como en pacientes que reciben inhibidores potentes, con menor formación de endoxifeno (esta interacción también es relevante para la codeína, que es una prodroga que debe transformarse en morfina para presentar efecto analgésico, por acción del CYP2D6).

El CYP2D6 se sitúa en el cromosoma 22q13.1. Existen 4 fenotipos:

- metabolizadores ultrarápidos (MU) 10-15%;
- metabolizadores extensos (ME) 60-70%;
- metabolizadores intermedios (MI) 10-15%;
- metabolizadores lentos (ML) 10% que presentan más efectos adversos, menores concentraciones de droga activa con menor efecto terapéutico.

En el cuadro 12 se muestran los principales sustratos del CYP2D6.

CUADRO 11. EL TAMOXIFENO ES UNA PRODRUGA QUE ES TRANSFORMADA EN EL HÍGADO EN VARIOS METABOLITOS ACTIVOS



CUADRO 12. SUSTRATOS DEL CYP450 2D6

BETA-BLOQUEANTES	ANTIDEPRESIVOS	ANTIPSICÓTICOS	OTROS
PROPANOLOL	TRICÍCLICOS	HALOPERIDOL	ANFETAMINAS
TIMOLOL	PAROXETINA	PERFENAZINA	ATOMOXETINA
	FLUOXETINA	RISPERIDONA	TRAMADOL
	SERTRALINA	TIORIDACINA	AMIODARONA
	MIRTAZAPINA	ARIPIPAZOL	CODEINA
	ESCITALOPRAM	ZUCLOPENTIXOL	CIMETIDINA
	DULOXETINA	CLORPROMACINA	LIDOCAINA
	VENLAFAXINA		TAMOXIFENO

25% DE LAS DROGAS SE METABOLIZAN EN CYP2D6

DEPRESIÓN Y CÁNCER DE MAMA

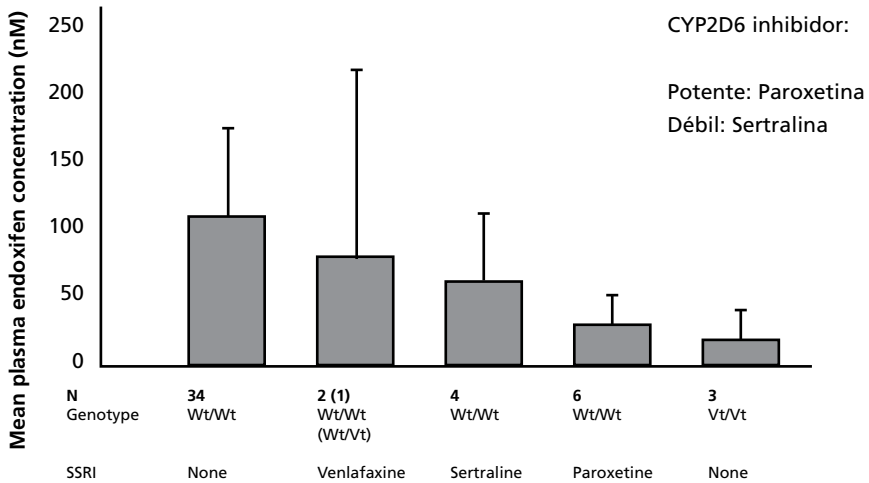
La depresión en pacientes con Ca de mama es más frecuente que en la población general. La prevalencia encontrada es de 25% a 50%.

Con relación al tratamiento, los antidepresivos más frecuentemente indicados en estas pacientes son los IRSS y los IRSN.

Los antidepresivos también se han demostrado útiles en el tratamiento de los bochornos. La paroxetina y la venlafaxina se han usado extensamente para este tratamiento primero en pacientes postmenopáusicas y luego en pacientes oncológicas, con excelentes resultados. Otros estudios se han realizado con citalopram, sertralina y fluoxetina, con menores resultados clínicos. Actualmente la desvenlafaxina ha sido aprobada para el tratamiento de los bochornos.

En el cuadro 13 observa la disminución de los niveles de endoxifeno en pacientes que reciben antidepresivos que inhiben al CYP2D6. En el cuadro 14 se muestran los estudios con antidepresivos y TAM

CUADRO 13. ASOCIACIÓN ENTRE ANTIDEPRESIVOS Y CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE ENDOXIFENO.



CUADRO 14. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES ESTUDIOS QUE EVALÚAN EL POLIMORFISMO GENÉTICO DE LOS METABOLIZADORES DEL TAM Y USO DE ANTIDEPRESIVOS

Referencia	Datos relevantes	Niveles de TAM	Uso de AD	Resultado
Stearns et al 2003	Prospectivo, abierto, observacional. Mujeres con TAM adyuvante 7: ME, 5:MI	Niveles de TAM y metabolitos pre y 4 semanas post 10mg de PXT	Paroxetina	1. Niveles de E más bajos en MI que en ME pre PXT 2. Disminución de niveles de E en todas las mujeres post PXT 3. Mayor disminución de E en ME(64%) que MI
Jin et al 2005	Prospectivo, 78 mujeres con TAM	Niveles de TAM antes y después de 4 meses con AD	Paroxetina, Sertralina, Venlafaxina	Concentraciones de E menores en ML y MI que en ME. Menor concentración con PXT, intermedia con STR y sin variación con VFX
Borges et al 2006	Prospectivo, 158 mujeres con TAM pre y postmenopáusicas	Niveles de TAM y metabolitos a los 4 meses	Cit, Sert FXT PXT Venlafaxina	Con PXT y FXT marcada disminución de E, menor con STR y CIT, sin variaciones con VFX
Goetz et al 2007	Prospectivo, 256 pacientes con TAM por 5 años. Grupo I: ML o/y uso de inhibidores potentes de 2D6, Grupo II: ML o MI sin inhibidores potentes o uso de inhibidores moderados			Menor sobrevida libre de recurrencia y tendencia a menor SG en el grupo I que en el Grupo II
Lash et al 2008	Retrospectivo, 184 casos con recurrencia de ca de mama vs 184 controles s/recurrencia con TAM		Citalopram	No hubo reducción de la efectividad del TAM con el uso de Citalopram

En el Cuadro 15 se muestran los distintos antidepresivos y su nivel de inhibición del CYP2D6.

CUADRO 15. RIESGO DE INTERACCIÓN DE TAM CON ANTIDEPRESIVOS SEGÚN METABOLISMO DEL CYP2D6

INTERACCIÓN MÍNIMA	LEVE	MODERADA	ANTIDEPRESIVOS DESACONSEJADOS
DESVENLAFAXINA	ESCITALOPRAM	SERTRALINA	PAROXETINA
VENLAFAXINA	CITALOPRAM	DULOXETINA	FLUOXETINA
MIRTAZAPINA		FLUVOXAMINA	BUPROPIÓN
MILNACIPRAM			

Henry L, Stearns V, Flockhart DA, Hayes D, Riba M. Drug Interactions and Pharmacogenomics in the Treatment of Breast Cancer and Depression. *Am J Psychiatr* 2008; 165: 10,1251-55.

Desmarais JE, Looper KJ. Interactions Between Tamoxifen and Antidepressants via Cytochrome P450 2D6. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1688-97.

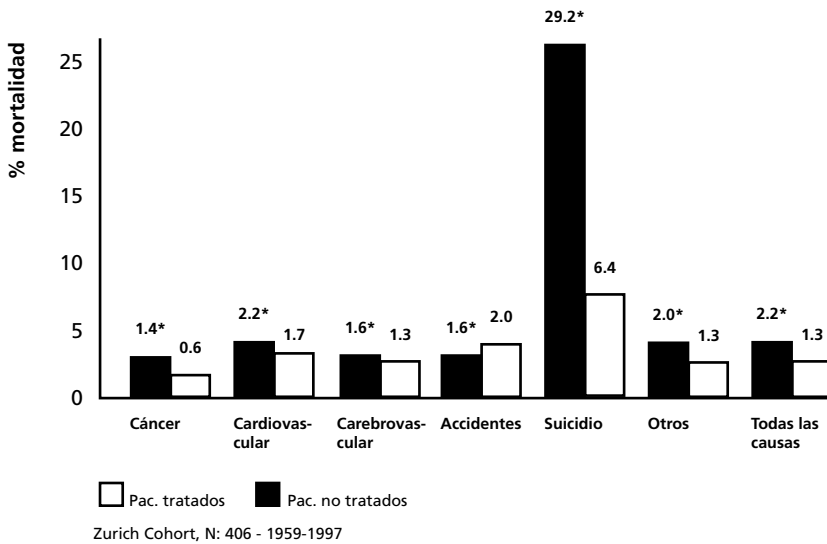
En función de estos estudios, la FDA ha emitido una serie de comunicados:

- **Junio 2006:** la FDA emite un comunicado acerca de la interacción entre tamoxifeno y ciertos antidepresivos luego de la presentación en la American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2006 de un estudio con 1.300 mujeres que tomaban paroxetina, fluoxetina y sertralina junto con tamoxifeno durante 1 año: presentaron 16% de recurrencia vs. 7,5% de los que no tomaban estos ATD.
- **ASCO 2009:** un estudio de 1.990 pacientes no encontró correlación entre el uso de inhibidores de TAM y recurrencia de la enfermedad. Otro estudio encontró un riesgo 1,9 veces mayor con inhibidores de TAM.
- **Marzo 2011:** FDA - Precauciones en el uso concomitante de tamoxifeno y paroxetina.
- La elección del antidepresivo en pacientes con cáncer de mama deberá tener en cuenta su perfil clínico, sus efectos secundarios y el menor potencial de interacción medicamentoso.
- No puede concluirse que exista una interacción entre antidepresivos y tamoxifeno.

- Hasta tener más información, se recomienda evitar el uso de fluoxetina, paroxetina y bupropión.
- Los fármacos recomendados son: desvenlafaxina, venlafaxina, citalopram, escitalopram, mirtazapina.

Diferentes estudios muestran que los pacientes con trastornos afectivos presentan más frecuentemente enfermedad física que controles. Angst y colaboradores mostraron que pacientes bipolares no tratados tienen más morbimortalidad que aquellos tratados, por diferentes causas: enfermedad cardio y cerebrovascular, cáncer, accidentes, suicidio. (Cuadro 16)

CUADRO 16. MORBIMORTALIDAD Y CURSO DEL TB



Adaptado de Angst, 2000

En un *review* realizado en un hospital general se observó que pacientes uni y bipolares presentan mayor morbimortalidad que pacientes sin trastornos afectivos; pacientes unipolares más por suicidio y bipolares por diferentes causas.

BIBLIOGRAFÍA

Depresión bipolar

1. **Altshuler L. L., Gitlin M. J., Mitz J. y col.:** Subsyndromal depression is associated with functional impairment in patients with bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 2002; 63: 807-811.
2. **Altshuler L. L., Suppes T., Black D. y col.:** Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *Am. J. Psychiatry*, 2003 Jul.; 160(7): 1.252-62.
3. **Altshuler L. L., Post R. M., Black D. O. y col.:** Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder results of a large, multisite study. *J. Clin. Psychiatry*, 2006; 67: 1.551-1.560.
4. **Angst J.:** Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 2000; Volume 48, Issue 6, 445-457.
5. **Bowden C. L., Calabrese J. R., Sachs G. y col.:** A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder; *Arch. Gen. Psychiatry*, 2003 Apr.; 60(4): 392-400.
6. **Burdick K. E., Goldberg J. F., Harrow M.:** Neurocognitive dysfunction and psychosocial outcome in patients with bipolar I disorder at 15-year follow-up. *Acta Psychiatr. Scand.*, 2010 Dec.; 122(6): 499-506.
7. **Calabrese J. R., Bowden C. L., Sachs G. S. y col.:** A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group, *J. Clin. Psychiatry*, 1999 Feb.; 60(2): 79-88.
8. **Calabrese J. R., Bowden C. L., Sachs G. S. y col.:** A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder; *J. Clin. Psychiatry*, 2003 Sep.; 64(9): 1.013-24.
9. **Calabrese J. R., Keck P. E., Macfadden W. y col.:** A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression; *Am J Psychiatry*. 2005 Jul.; 162(7): 1.351-60.
10. **Costafredda S. G., Fu C. H., Picchioni M., Touloupoulou T.:** Pattern of neural responses to verbal fluency shows diagnostic specificity for schizophrenia and bipolar disorder; *BMC Psychiatry*, 2011 Jan.; 28; 11-18.
11. **Geddes J. R., Burgess S., Hawton K. y col.:** Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials; *Am. J. Psychiatry*, 2004 Feb.; 161(2): 217-22.
12. **Geddes J. R., Calabrese J. R., Goodwin G. M.:** Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br. J. Psychiatry*, 194(1): 4-9. Review 2009.

13. **Ghaemi S. N., Hsu D. J., Soldani F. y col.:** Antidepressants in bipolar disorder: the case for caution. *Bipolar Disorder*, 2003 Dec.; 5(6): 421-33.
14. **Ghaemi N. S., Saggese J., Goodwin F. K.:** Diagnosis of bipolar depression, en *Bipolar Depression: a comprehensive guide*. Ed. El Mallakh y Ghaemi; American Psychiatric Publishing, 2006.
15. **Ghaemi S. N., Ostacher M. M., El Mallakh R. S. y col.:** Antidepressant discontinuation in bipolar depression: a Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) randomized clinical trial of long-term effectiveness and safety. *J. Clin. Psychiatry*, 2010 Apr.; 71(4): 372-80.
16. **Gitlin M. J., Mintz J., Sokolski K. y col.:** Subsyndromal depressive symptoms after symptomatic recovery from mania are associated with delayed functional recovery. *J. Clin. Psychiatry*, 2011.
17. **Judd L. L., Akiskal H. S., Schettler P. J. y col.:** The long term natural history of the weekly symptomatic of bipolar I disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2002; 59: 530-537.
18. **Judd L. L., Schettler P. J., Akiskal H. S. y col.:** Long term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacology*, 2003; 60: 261-269.
19. **Judd L. L., Akiskal H. S., Schettler P. J. y col.:** Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2005; 62: 1.322-1.330.
20. **Kraepelin.:** *Manic Depressive Insanity and Paranoia*. Edinburgh, E&S Livingstone, 1.921:169.
21. **Malhi G. S., Ivanovski B., Hadzi-Pavlovic D. y col.:** Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disorder*, 2007; 9: 114-125.
22. **Martínez Arán A., Torrent C., Solé B. y col.:** Functional remediation for bipolar disorder. *Clin. Pract. Epidemio. Ment. Health*, 2011; 7:112-6.
23. **Miklowitz D. J., Otto M. W., Frank E. y col.:** Psychosocial treatments for bipolar depression: a 1-year randomized trial from the Systematic Treatment Enhancement Program *Arch. Gen. Psychiatry*, 2007 Apr.; 64(4): 419-26.
24. **Osby U., Brandt L., Correia N. y col.:** Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2001 Sep.; 58(9): 844-50.
25. **Sachs G. S., Nierenberg A. A., Calabrese J. R. y col.:** Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar disorder. *New Engl. J. Med.*, 2007; 356: 1.711-22.
26. **Schouws S. N., Comijs H. C., Stek M. L. y col.:** Cognitive impairment in early and late bipolar disorder. *Am. J. Geriatric Psychiatry*, 2009 Jun.; 17(6): 508-15.
27. **Sidor M. M., Macqueen G. M.:** Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry*, 2011 Feb.; 72(2): 156-67.
28. **Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network, Suppes T. y col. 1998.**
29. **Suppes T., Datto C., Minkwitz M. y col.:** Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression. *J. Affect Disorder*, 2010; 121(1-2): 106-15.

- 30. Tohen M. Vieta E., Calabrese J. R. y col.:** Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. 2003 Nov.; 60(11): 1.079-88.
- 31. Van der Loos M. L., Mulder P., Hartong E. G. y col.:** Long-term outcome of bipolar depressed patients receiving lamotrigine as add-on to lithium with the possibility of the addition of paroxetine in nonresponders: a randomized, placebo-controlled trial with a novel design. *Bipolar Disord.*, 2011; 13(1): 111-7.
- 32. Vieta E.:** Role of antidepressants in bipolar depression. *J. Clin. Psychiatry*, 2010 Sep.; 71(9): e21.
- 33. Yatham L. N., Lecrubier Y., Fieve R. R. y col.:** Quality of life in patients with bipolar I depression: data from 920 patients. *Bipolar Disord.*, 2004; 6: 379-385.

Síndrome de comedor nocturno

- A1. Stunkard A. J., Grace W. J., Wolff H. G.:** The night-eating syndrome; a pattern of food intake among certain obese patients. *Am. J. Med.*, 1955 Jul.; 19(1): 78-86.
- A2. Stunkard A. J., Allison K. C., Geliebter A., Lundgren J. D., Gluck M. E., O'Reardon J. P.:** Development of criteria for a diagnosis: lessons from the night eating syndrome. *Compr. Psychiatry*, 2009 Sep.-Oct.; 50(5): 391-9. Epub. 2008, Nov. 26.
- A3. Allison K. C., Lundgren J. D., O'Reardon J. P., Geliebter A., Gluck M. E., Vinai P., Mitchell J. E., Schenck C. H., Howell M. J., Crow S. J., Engel S., Latzer Y., Tzischinsky O., Mahowald M. W., Stunkard A. J.:** Proposed diagnostic criteria for night eating syndrome. *Int. J. Eat Disorder*, 2010 Apr.; 43(3): 241-7.
- A4. Stunkard A. J., Allison K. C.:** Two forms of disordered eating in obesity: binge eating and night eating. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disorder*, 2003 Jan.; 27(1): 1-12. Review.
- A5. Milano W., De Rosa M., Milano L., Capasso A.:** Night eating syndrome: an overview. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2012 Jan.; 64(1): 2-10.
- A6. Vetrugno R., Manconi M., Ferini Strambi L., Provini F., Plazzi G., Montagna P.:** Nocturnal eating: sleep-related eating disorder or night eating syndrome? A videopolysomnographic study. *Sleep.*, 2006 Jul.; 29(7): 949-54.
- A7. Dang A., Garg G., Rataboli P. V.:** Zolpidem induced Nocturnal Sleep-Related Eating Disorder (NSRED) in a male patient. *Int. J. Eat Disorder*, 2009 May.; 42(4): 385-6.
- A8. Valiensi S. M., Cristiano E., Martínez O. A., Reisin R. C., Alvarez F., Servicio de Neurología, Hospital Italiano, Argentina.:** Sleep related eating disorders as a side effect of zolpidem. *Medicina (Bs. Aires)*, 2010; 70(3): 223-6.
- A9. Allison K. C., Ahima R. S., O'Reardon J. P., Dinges D. F., Sharma V., Cummings D. E., Heo M., Martino N. S., Stunkard A. J.:** Neuroendocrine profiles associated with energy intake, sleep, and stress in the night eating syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005 Nov.; 90(11): 6.214-7.
- A10. Howell M. J., Schenck C. H.:** Treatment of nocturnal eating disorders. *Curr. Treat. Options Neurol.*, 2009 Sep.; 11(5): 333-9.

- A11. O'Reardon J. P. et al.:** A randomized, placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of night eating syndrome. *Am. J. Psychiatry*, 2006 May.; 163(5): 893-8.
- A12. Friedman S. et al.:** Light Therapy, Obesity, and Night-Eating Syndrome. *Am. J. Psychiatry*, 2002 May.; 159: 875-876.
- A13. Stunkard A. J., Allison K. C., Lundgren J. D., Martino N. S., Heo M., Etemad B., O'Reardon J. P.:** A paradigm for facilitating pharmacotherapy at a distance: sertraline treatment of the night eating syndrome. *J. Clin. Psychiatry*, 2006 Oct.; 67(10): 1.568-72.
- A14. Martínez Salío A., Soler Algarra S., Calvo García I.:** Nocturnal sleep-related eating disorder that responds to topiramate. *Rev. Neurol*, 2007 Sep.; 1-15; 45(5): 276-9.
- A15. Winkelman J. W.:** Treatment of nocturnal eating syndrome and sleep-related eating disorder with topiramate. *Sleep Med.*, 2003 May.; 4(3): 243-6.
- A16. Winkelman J. W.:** Efficacy and tolerability of open-label topiramate in the treatment of sleep-related eating disorder: a retrospective case series. *J. Clin. Psychiatry*, 2006 Nov.; 67(11): 1.729-34.

Sangrado anormal e IRSS

- B1. Andrade C., Sandarsh S., Chethan K. B., Nagesh K. S.:** Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. *J. Clin. Psychiatry*, 2010 Dec.; 71(12): 1.565-75. Review
- B2. Reeves R. R., Wise P. M., Cox S. K.:** SSRIs & the risk of abnormal bleeding. *J. Psychosoc. Nurs. Ment. Health Serv.*, 2007 Apr.; 45(4): 15-21.
- B3. Dall M. et al.:** An association between selective serotonin reuptake inhibitor use and serious upper gastrointestinal bleeding. *Clin. Gastroenterology Hepatol.*, 2009; 7(12): 1.314-1.321.
- B4. De Abajo F. J., Garcia Rodriguez L. A.:** Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine therapy: interaction with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arch. Gen. Psychiatry.*, 2008 Jul.; 65(7): 795-803.
- B5. Targownik L. E., Bolton J. M., Metge C. J., Leung S., Sareen J.:** Selective serotonin reuptake inhibitors are associated with a modest increase in the risk of upper gastrointestinal bleeding. *Am. J. Gastroenterology*, 2009; 104(6): 1.475-1.482.
- B6. Lake M. B., Birmaher B., Wassick S., Mathos K., Yelovich A. K.:** Bleeding and selective serotonin reuptake inhibitors in childhood and adolescence. *J. Child Adolesc. Psychopharmacology*, 2000;10(1) 35-38
- B7. Schalekamp T., Klungel O. H., Souverein P. C., de Boer A. et al.:** Increased bleeding risk with concurrent use of selective serotonin reuptake inhibitors and coumarins. *Arch. Intern. Med.*, 2008; 68(2): 180-185.
- B8. Movig K. L., Janssen M. W., de Waal Malefijt J., Kabel P. J., Leufkens H. G., Egberts A. C.:** Relationship of serotonergic antidepressants and need for blood transfusion in orthopedic surgical patients. *Arch. Intern. Med.*, 2003 Oct. 27; 163(19): 2.354-8.

- B9. Linnebur S. A., Saseen J. J., Pace W. D.:** Venlafaxine-associated vaginal bleeding. *Pharmacotherapy*, 2002 May.; 22(5): 652-5.
- B10. Sauer W. H., Berlin J. A., Kimmel S. E.:** Selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104(16): 1.894-1.898.

Tamoxifeno e IRSS

- C1. Irarrázaval O. M E. Antagonism of tamoxifen and antidepressants among women with breast cancer. *Rev. Med. Chil.*, 2011 Jan.; 139(1): 89-99.**
- C2. Lim Ye, Desta Z., Flockhart D. A., Skaar T. C.:** Endoxifen (4-hydroxy-N-desmethyl-tamoxifen) has anti estrogenic effects in breast cancer cells with potency similar to 4-hydroxytamoxifen. *Cancer Chemother Pharmacology*, 2005; 55: 471-8.
- C3. Stearns V., Rae J. M.:** Pharmacogenetics and breast cancer endocrine therapy: CYP2D6 as a predictive factor for tamoxifen metabolism and drug response? *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 2008; Cambridge University Press, 2008.
- C4. Goetz M. P., Rae J. M., Suman V. J., Safgren S. L., Ames M., Visscher D. W. et al.:** Pharmacogenetics of tamoxifen bio transformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J. Clin. Oncol.*, 2005; 23: 3708.
- C5. Goetz M., Knox S., Suman V. J., Rae J. M., Safgren S., Ames M., et al.:** The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2007; 101: 113-21.
- C6. Lim H. S., Ju-Lee H., Sook-Lee K., Sook-Lee E., Jang I. J., Ro J.:** Clinical implications of CYP2D6 genotypes predictive of tamoxifen pharmacokinetics in metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2007; 25: 3.837-45.
- C7. Bonanni B., Macis D., Maisonneuve P., Johansson H. A., Gucciardo G., Oliviero P., et al.:** Polymorphism in the CYP2D6 Tamoxifen-Metabolizing Gene Influences Clinical Effect but Not Hot Flashes: Data From the Italian Tamoxifen Trial. *J. Clin. Oncol.*, 2006; 24: 3.708-9.
- C8. Nowell S. A., Ahn J., Rae J. M., Scheys J. O., Trovato A., Sweeney C., et al.:** Association of genetic variation in tamoxifen-metabolising enzyme with overall survival and recurrence of disease in breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2005; 91: 249-58.
- C9. Wegman P., Vainikka L., Stal O., Nordenskjold B., Skoog L., Rutqvist L. E. et al.:** Genotype of metabolic enzymes and the benefit of tamoxifen in postmenopausal breast cancer patients. *Breast Cancer Res.*, 2005; 7: R284-90.
- C10. Fann J. R., Thomas Rich A. M., Katon W. J., Cowley D., Pepping M., Mc-Gregor B. A. et al.:** Major Depression After Breast Cancer: A Review Of Epidemiology And Treatment. *Gen. Hosp. Psych.*, 2008; 30: 112-26.
- C11. Irarrázaval O ME.:** La depresión en el paciente oncológico. En: *Repensando lo psicosomático: desde lo clínico a lo psicosocial*. Ediciones de la Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía de Chile. Santiago: Editorial IKU; agosto 2010. pp. 73-84.

- C12. Loprinzi C. L., Kugler J. W., Sloan J. A., Maillard J. A., La Vasseur B. I., Barton D., et al.:** Venlafaxine in Management of Hot Flashes in Survivors of Breast Cáncer: A Randomized Controlled Trial. *Lancet*, 2000; 356: 2.059-63.
- C13. Ereshefsky L., Riesenman C., Lam Y. W.:** Antidepressant drug interactions and the cytochrome P450 system. The role of cytochrome P450 2D6. *Clin. Pharmacokinet.*, 1995; 29: 10-8.
- C14. Jin Y., Desta Z., Stearns V., Ward B., Ho H., Lee K. H. et al.:** CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cáncer treatment. *J. Nat. Cáncer Inst.*, 2005; 97: 30-9.
- C15. Borges S., Desta Z., Li L., Skaar T. E., Ward B. A., Nguyen A., Jin Y.:** Quantitative effect of CY P2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cáncer treatment. *Clin. Pharmacology Ther.*, 2006; 80: 61-74.
- C16. Lash T. L., Pedersen L., Cronin Fenton D., Ahern T. P., Rosenberg C. L., Lunetta K. L. et al.:** Tamoxifen's protection against breast cáncer recurrence is not reduced by concurrent use of the SSRI citalopram. *Br. J. Cáncer*, 2008; 99: 616-21.
- C17. Henry L., Stearns V., Flockhart D. A., Hayes D., Riba M.:** Drug Interactions and Pharmacogenomics in the Treatment of Breast Cáncer and Depression. *Am. J. Psychiatry*, 2008; 165: 10, 1.251-55.
- C18. Desmarais J. E., Looper K. J.:** Interactions Between Tamoxifen and Antidepressants via Cytochrome P450 2D6. *J. Clin. Psychiatry*, 2009; 70: 1.688-97.

c5.

Fibromialgia: ¿entidad en sí misma o forma oculta de la depresión?

Dra. Emilia Suárez

INTRODUCCIÓN

En 1990, el Colegio Americano de Reumatología definió la fibromialgia (FM) como un síndrome caracterizado por:

1. dolor fibromuscular generalizado, hiperalgesia y/o alodinia;
2. síntomas somáticos diversos.

El término neurofisiológico alodinia se emplea actualmente en FM porque describe pacientes que experimentan dolor ante estímulos que habitualmente no son dolorosos.

La hiperalgesia es la sensación intensa y/o desproporcionada frente a estímulos dolorosos aún de baja intensidad.

Este síndrome doloroso crónico, estudiado y considerado desde hace mucho tiempo dentro del campo de la reumatología, incluye en su etiopatogenia mecanismos nociceptivos del sistema nervioso central, lo cual justifica en su estudio la participación de otros especialistas o su abordaje

multidisciplinario. Para algunos investigadores podría conceptualizarse la enfermedad como un defecto interpretativo del SNC que percibe anormalmente las señales de dolor.

Los síntomas frecuentemente asociados a esta afección no inflamatoria ni degenerativa son: rigidez matutina, fatiga física y/o mental (90%), trastornos del sueño (alteración del ritmo alfa-delta), abundantes pesadillas y gran cantidad de descargas dolorosas en los músculos durante el sueño, hipersomnias diurnas, disfunciones cognitivas, colon irritable, cistitis a repetición, síndrome premenstrual, fenómeno de Raynaud o parestesias frecuentemente en manos y dedos, dolor de cabeza, migrañas, movimientos paroxísticos en piernas (síndrome de pierna de gatillo), dificultad en la concentración y memoria, aumento de la sensibilidad táctil, escozor generalizado, sequedad de conjuntivas y mucosa yugal, acúfenos, alteraciones visuales (fosfenos), incoordinación motora y síntomas de depresión y/o ansiedad (85%).

El diagnóstico se basa, fundamentalmente, en la presencia de dolor crónico músculo-esquelético diseminado y la alteración de los umbrales del dolor. Este criterio se refiere a la presencia de 11 entre 18 puntos subjetivamente dolorosos cuando se les aplica una fuerza de menos de 4 kg/cm².

La FM se confunde frecuentemente con otros padecimientos como el lupus eritematoso, la polimialgia reumática, el síndrome de Sjogren, etcétera.

Smythe y Moldofsky, en 1976, fueron los primeros en descubrir que la FM afectaba ciertas áreas anatómicas, las cuales eran sensibles al tacto, y que se conocen hoy día como puntos de sensibilidad.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

1. Historia de dolor generalizado. Dolor a ambos lados del cuerpo, derecho e izquierdo, arriba y debajo de la cintura. Además, dolor cervical, lumbar y en la región anterior del tórax.
2. Dolor a la palpación en 11 de los 18 puntos sensibles:
 - occipucio: bilateral, en la inserción del músculo suboccipital;
 - cervical bajo: bilateral, en el espacio intertransverso en C5-C7;
 - trapecio: bilateral, en la parte media del borde superior del músculo;
 - supraespinoso: bilateral, en su origen arriba de la espina de la escápula, cerca del borde medial;

- segunda costilla: bilateral, en la segunda unión condrocostal en la zona superior;
- epicóndilo lateral: bilateral, 2 cm distal al epicóndilo lateral;
- glúteo: bilateral, en el cuadrante súpero-externo de los glúteos;
- trocánter mayor: bilateral, posterior al trocánter mayor;
- rodilla: bilateral, en el cojinete graso medial, cerca de la línea articular.

Se necesita la presencia de los dos criterios para realizar el diagnóstico y el dolor generalizado debe estar presente al menos durante tres meses.

Tal como muestra el cuadro siguiente, dentro de los síntomas se describen criterios mayores y menores.

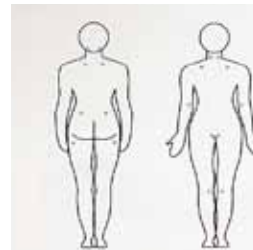
CUADRO 1. FIBROMIALGIA. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Criterios mayores

Dolor generalizado o rigidez prominente en los cuadrantes del cuerpo, durante al menos tres meses.

Presencia constante de dolor a la presión suave, en, por lo menos once de los dieciocho puntos desencadenantes.

Puntos desencadenantes



Criterios menores

Cansancio

Cefalea crónica

Alteraciones del sueño

Ansiedad

Síndrome de piernas inquietas

Urgencia miccional

Dismenorrea

Raynaud

Síndrome de intestino irritable

Otros: xerostomía y/o xeroftalmía, hipoacusia, vértigo, síndrome témporo/mandibular

Existiría una combinación de distintos procesos neuroendocrinos y psíquicos que llevarían a una disminución del umbral del dolor. El síndrome se asocia fuertemente a situaciones de estrés ante las que habría una mala adaptación.

Además el estrés tiende a aumentar el nivel de percepción del dolor.

Al respecto pueden describirse:

1. estresores precipitantes;
2. estresores predisponentes;
3. estresores que actúan perpetuando la enfermedad.

Retrospectivamente muchos estudios sugieren que el comienzo de la FM está frecuentemente asociado con diversos tipos de eventos vitales negativos (3), pudiendo ser la depresión un factor mediador importante.

Dentro de los factores predisponentes se han mencionado distintas experiencias traumáticas infantiles: negligencia, maltrato y abuso entre otras.

Estas experiencias traumáticas podrían aumentar la vulnerabilidad por la vía de múltiples e interactuantes mecanismos fisiopatológicos, que llevarían al hiperalerta patológico, hipertonicidad muscular, hiperventilación y alteraciones del sueño; además, por una disfunción del eje HPA, a una inadecuada adaptación al estrés, con tendencia a la sintomatología depresiva y diversos trastornos de personalidad.

Algunos autores han descrito, como característica, la capacidad en muchos de estos pacientes de recrear y perpetuar un modo de vida estresante aún desde su juventud, al exigirse desempeños más allá de sus posibilidades, con gran tendencia al perfeccionismo, sobrededicación al trabajo y conductas de autosacrificio. En general no son concientes de sus limitaciones, fallando en el ajuste funcional de gran cantidad de las tareas que se imponen. A todo lo mencionado, debe sumarse la escasa o nula comprensión del entorno, que en general no entiende que estos pacientes sufren de una real y legítima enfermedad.

La prevalencia es del 2% en la población general, siendo de 3,4% en las mujeres y de 0,5% en los hombres. En otros trabajos la prevalencia es mayor: del 0,5% al 11%; en general muy pocos estudios han comprobado cifras por sobre el 5% o por debajo del 1%, por lo tanto, 1-5% es una estimación bastante aproximada acerca de la prevalencia de la fibromialgia en la población mundial.

En los Estados Unidos hay de 3 a 6 millones de personas afectadas, siendo la prevalencia del 6% en la población que consulta a médicos generales, porcentaje que asciende al 15-20% en la población que consulta a reumatólogos; de todos ellos el 26% (en los Estados Unidos) recibe pensión por invalidez, ya que el curso en general es crónico, con exacerbaciones y remisiones parciales y variable grado de invalidez.

La etiopatogenia es desconocida, y no existen marcadores biológicos

objetivos. Parece imprescindible tomar en cuenta el síndrome completo en el intento de arribar a alguna hipótesis: déficit de neurotransmisores (serotonina, dopamina, norepinefrina), de endorfinas, aumento en el LCR de sustancia P (facilitación de mecanismos nociceptivos), elevados niveles de NGF en LCR, etcétera. La descripción de este síndrome ya aparece en la literatura médica hace más de dos siglos, de hecho los puntos gatillo fueron descritos por un médico francés en el siglo XVIII.

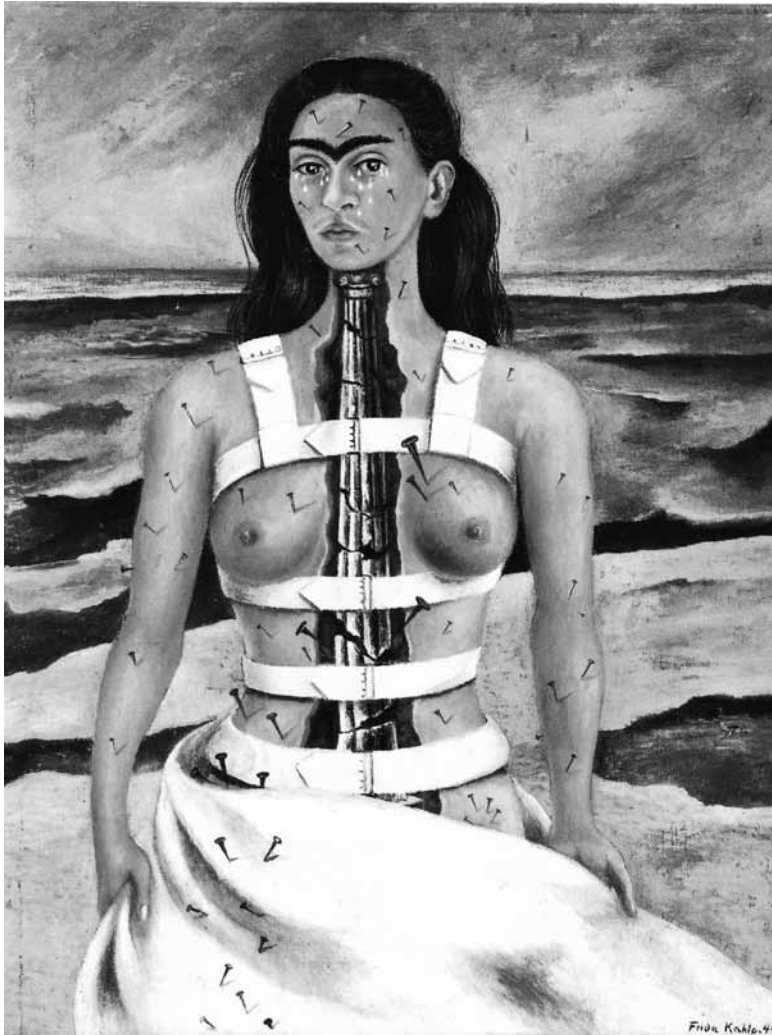
Algunos cuadros clínicamente idénticos han recibido otros nombres según la hipótesis fisiopatológica sostenida en ese momento, por ejemplo neurastenia. En 1904 se la conocía como fibrositis, otros términos utilizados fueron reumatismo muscular, miofibrositis intersticial, miofascitis, mialgia, etcétera. Al día de hoy sigue siendo una entidad enigmática, que constituye un síndrome doloroso crónico vinculado fuertemente a la depresión.

La interrelación entre dolor y depresión se hace particularmente ostensible en la fibromialgia, paradigma de los síndromes dolorosos crónicos sin una fisiopatología definida y en la AR, modelo de enfermedad inflamatoria crónica definida, por lo tanto se comparará la FM con la AR y con la depresión endógena llamada atípica o enmascarada, tratando de establecer diferencias y/o similitudes que justifiquen considerar a la FM como una entidad particular definida y propia, o como variante pleomórfica dentro del espectro depresivo.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON FIBROMIALGIA

- La proporción de mujeres es notablemente superior, 5 a 1 respecto de los hombres.
- Su prevalencia aumenta con la edad, con un pico hasta los 50 años, luego las diferencias no son tan marcadas.
- Es común un alto porcentaje de problemas cotidianos y de situaciones de estrés.
- Frecuentemente los patrones de comportamiento incluyen preocupación por la salud y la adopción fácil del papel de enfermo.
- Síntomas de depresión y ansiedad casi son infaltables.
- Alta incidencia de enfermedades psiquiátricas, sobre todo de trastornos del ánimo.
- Presentan una amplificación cognitiva de los síntomas (hipervigilancia somática) con sistema de creencias particulares y cavilación extensa sobre los síntomas somáticos.

Podría decirse que la fibromialgia involucra las nociones de dolor y sufrimiento, estando ambas entidades bien representadas en el cuadro de la pintora mexicana Frida Kahlo. La pintora sufría de dolor crónico, que años después de su muerte se categorizó como fibromialgia postraumática.



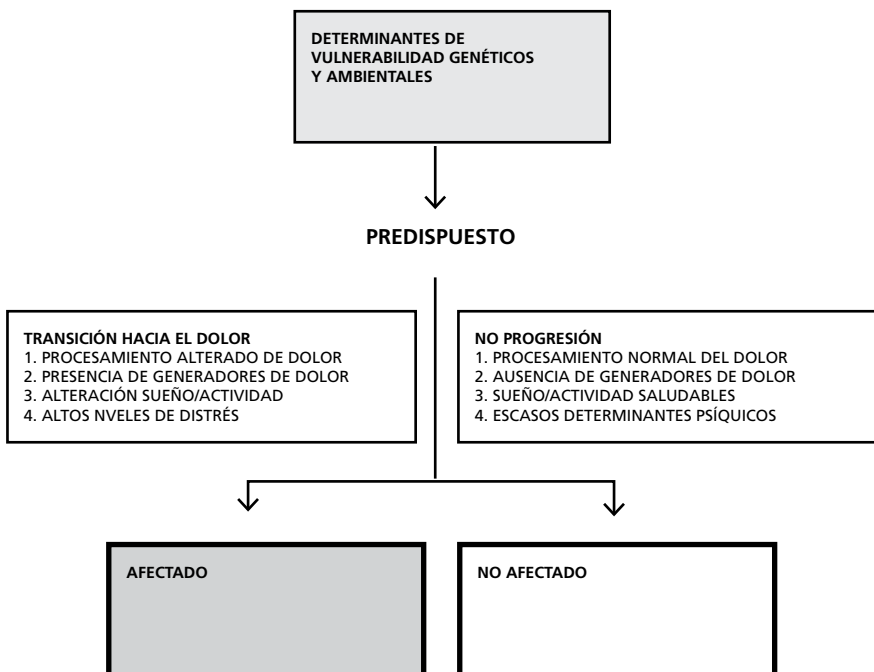
Frida Kahlo. La columna rota, 1944.

Investigadores de la Universidad de Carolina del Norte describieron que el 40-50% de los pacientes con el diagnóstico de desorden témporomandibular desarrollaban fibromialgia en los diez años siguientes, por lo tanto es posible que estos cuadros locales o limitados en apariencia sean una forma previa de lo que más adelante se va a generalizar como fibromialgia o síndrome de fatiga crónica.

En un grupo de pacientes a los que se les había diagnosticado fibromialgia o síndrome de fatiga crónica se encontró una cantidad de patologías asociadas tales como: colon irritable (46%), dolor pélvico o trastornos premenstruales (42%), trastorno témporomandibular (42%) y cistitis intersticial (21%).

PATOGENIA DEL SÍNDROME DE FIBROMIALGIA

CUADRO 2. FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME DE FIBROMIALGIA



Con respecto a los determinantes de la vulnerabilidad y la genética de la fibromialgia la investigación está muy en sus comienzos, pero estudios familiares demuestran que la enfermedad es altamente frecuente dentro de las mismas familias y en porcentaje mayor comparándola con otras afecciones tales como, por ejemplo, la artritis reumatoidea.

Recientemente se han identificado polimorfismos genéticos en los sistemas serotoninérgico, catecolaminérgico y dopaminérgico en los pacientes con FM (polimorfismos del gen transportador de 5HT y de la enzima o-metiltransferasa). Dichos polimorfismos podrían contribuir a la disfunción del SN autonómico, lo cual tiene implicancias no sólo en la regulación del flujo sanguíneo muscular sino también en los mecanismos de modulación endógena del dolor.

El aumento generalizado y multinodal de la sensibilidad al dolor tanto profundo como cutáneo es un aspecto característico de la FM. Los pacientes presentan signos de sensibilización central y disfunción de los sistemas inhibitorios endógenos del dolor. Imágenes de RMN han encontrado evidencia objetiva de que existen transmisiones alteradas de estímulos nociceptivos. Al ser expuestos a estímulos dolorosos de igual magnitud los pacientes con FM manifiestan una mayor actividad cerebral en contraste con sujetos sanos.

Las zonas centrales comprometidas son: las cortezas somatosensoriales primaria y secundaria, el lóbulo parietal inferior, el giro temporal superior, la ínsula y el putamen.

Con relación a los determinantes ambientales, como ya se ha mencionado, la exposición temprana a entornos de victimización aumenta la vulnerabilidad a padecer esta enfermedad. Estos determinantes pueden ayudar a identificar a la población predispuesta, sin que esto explique, hasta el momento, la forma en que se desarrolla la enfermedad. Necesariamente se incluye en esta vulnerabilidad un procesamiento alterado del dolor.

En el último tiempo, aparece cada vez más evidencia creciente acerca de que el estrés y la depresión podrían jugar un rol de crucial importancia tanto en la etiología como en la fisiopatología de la FM.

La asociación crónica entre estrés y depresión podría contribuir a la desregulación de los mecanismos neuroendocrinos, inmunes y de procesamiento central del dolor.

Según distintos estudios la comorbilidad entre depresión y dolor varía entre un 30% y un 80%, según los parámetros elegidos para evaluar la depresión. Un particular lugar dentro de esta asociación es la de la depresión atípica, caracterizada por importante letargia, somnolencia diurna,

hiperfagia y dolor somático difuso. Esta entidad también se ha asociado a una hipoactividad de los mecanismos de respuesta al estrés.

En los pacientes con FM la depresión y el hallazgo de alteraciones del humor tienen una prevalencia mayor a la encontrada en los grupos control. Del mismo modo, en los padres de niños con FM juvenil se han reportado niveles más altos de ansiedad y depresión que en padres de niños normales o de niños con artritis reumatoidea. Por lo tanto, la sensibilidad aumentada al dolor, la vulnerabilidad al estrés y la regulación del humor muestran y parecen compartir factores genéticos familiares, por lo que algunos autores categorizan a la FM como una forma genéticamente inducida y perteneciente al espectro de desórdenes afectivos.

Más específicamente, estudios recientes han encontrado en muchos casos polimorfismos genéticos en el transportador de serotonina (SERT), en el receptor de dopamina, en el sistema noradrenérgico y en la región del gen regulador del receptor de la sustancia P.

También se ha relacionado la FM con el PTSD; de hecho se ha encontrado en ambos cuadros similares anormalidades neuroendocrinas. Al respecto, Beckham y colaboradores investigaron una población de 129 excombatientes de Vietnam con diagnóstico de PTSD y encontraron en el 80% de ellos presencia de dolor crónico.

Un aspecto controversial es si el trastorno de estrés postraumático y la FM son entidades interrelacionadas entre sí, ya que la comorbilidad no es infrecuente de observar.

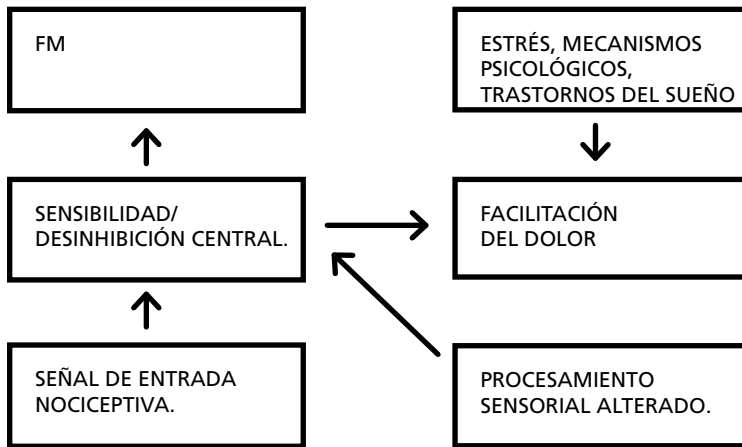
Es decir, en la FM, por factores diversos (ninguno por sí solo es capaz de explicar la etiopatogenia) habría desregulación a nivel del SNS (sistema nervioso simpático) y del eje HPA ante situaciones de estrés, sobre todo como respuesta a situaciones prolongadas de exposición a estresores físicos o emocionales y en asociación a uno o más cuadros depresivos.

Otros autores han propuesto que podría haber un switch neurobiológico desde la hiperreactividad a la hiporreactividad del eje HPA.

La deficiencia en la respuesta del eje puede llevar a una respuesta patológica inmune con aumento de citoquinas proinflamatorias, provocando una "respuesta enferma" con letargia, retraimiento social, dificultades en la concentración, humor depresivo y disminución del umbral para el dolor, síntomas que son propios de la FM. Estudios recientes al respecto proponen que la hipofunción del eje HPA puede usarse como predictor de la emergencia de cuadros de dolor generalizado. También se han propuesto alteraciones a nivel del sistema opioide endógeno y disminución de los niveles de CRF como factores al menos concurrentes en el síndrome.

Es decir que la FM constituye una condición sin duda heterogénea, donde múltiples factores contribuyen a su predisposición, desencadenamiento y mantenimiento como enfermedad crónica:

CUADRO 3.



FISIOLOGÍA DE LA VÍA NOCICEPTIVA

La vía nociceptiva comienza en los receptores del dolor, de los que se han descrito tres tipos:

- terminaciones nerviosas libres, constituidas por fibras C no mielinizadas (ramificadas y glomerulares), de conducción lenta: 1-2,5 m/seg;
- mecanorreceptores de umbral elevado, formados por fibras A-delta mielinizadas, responsables del dolor punzante, conducción rápida, 5-50m seg;
- receptores polimodales, compuestos por fibras C responsables de la sensación dolorosa ardiente y mantenida.

Estas terminaciones son activadas por estímulos termoalgésicos y según su intensidad originan sensación de prurito o de dolor.

La percepción dolorosa comprende dos aspectos: el sensorial y el afectivo, y todo dolor crónico genera afectos secundarios: ansiedad y depresión.

La información viaja por dos circuitos paralelos espinales hasta los centros cerebrales superiores que procesan dicha cualidad sensorial y afectiva: el circuito neoespinotalámico y el circuito paleoespinotalámico.

Las primeras neuronas de la vía somatosensitiva se encuentran en el ganglio de la raíz dorsal de los nervios espinales y permanecen en reposo hasta que reciben un estímulo de los receptores nociceptivos. Estos estímulos activan canales de Na⁺ voltaje-dependientes de la membrana plasmática, provocando despolarización y generando potenciales de acción. Se han identificado ocho subtipos de canales de Na⁺, codificados por genes distintos que se expresan en diferente grado en las diversas regiones del SNC. Al menos seis subtipos se expresan en los ganglios de la raíz dorsal.

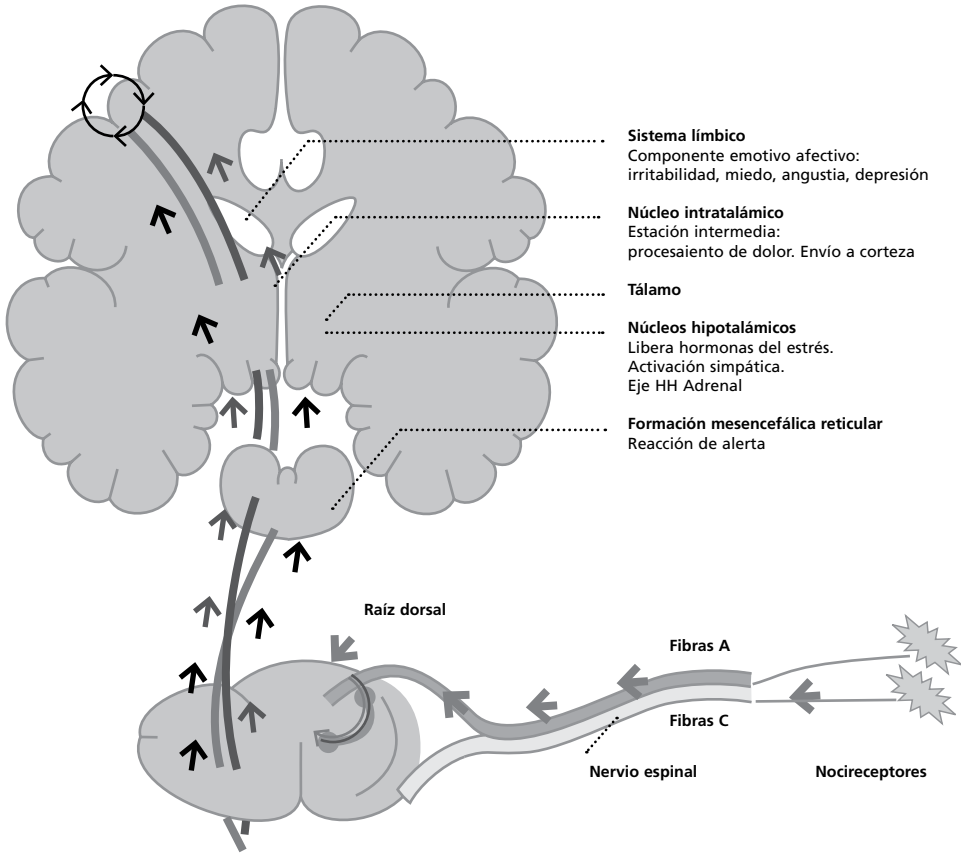
En las neuronas del asta posterior de la médula, algunos canales responden sólo a potenciales pequeños y lentos (PN1, hNE) que se encuentran en lugares donde es necesario amplificar los estímulos, como las neuronas sensoriales. Otros, en cambio, tienen umbrales de excitación semejante al potencial de membrana y se despolarizan rápidamente.

Los axones de las primeras neuronas llegan por la raíz dorsal de los nervios espinales al asta posterior de la médula donde realizan la primera sinapsis, la cual se encuentra altamente estructurada funcional, química y topográficamente. Topográficamente porque las diferentes fibras nerviosas van a conectar en regiones distintas del asta posterior, de tal forma que las fibras más gruesas conectarán en las porciones más mediales y anteriores, mientras que las fibras finas lo harán en las regiones más laterales y posteriores (principalmente las fibras C y A-delta en las láminas I, II y V).

Funcionalmente porque las sinapsis del asta dorsal están reguladas por interneuronas espinales inhibitorias que liberan GABA y por neuronas descendentes desde el hipotálamo, el mesencéfalo (liberan opioides), la sustancia reticular (serotoninérgica) y el rafe (alfa-adrenérgica).

Una vez realizada la primera sinapsis, los axones se decusan en la médula espinal y ascienden por el tracto espinotalámico lateral (los que provienen de la lámina II) o por el tracto espinotalámico anterior (los que provienen de la lámina V). A medida que ascienden las fibras espinales realizan conexiones en el tronco del mesencéfalo y sobre todo en el núcleo ventroposterior y ventrolateral del tálamo, que contiene la tercera neurona de la vía nociceptiva y responde a estímulos térmicos y mecánicos de intensidad sensorial y dolorosa. Por último, desde los núcleos talámicos parten axones que van a establecer sinapsis en múltiples zonas de la corteza somatosensorial (zonas SI y SII, áreas 3a y 24c) y del sistema límbico (córtex anterior del gyrus cinguli).

CUADRO 4. BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS DE LOS COMPONENTES DEL DOLOR



↳ TRACTO NEOESPINALÁTICO

Componente cognitivo: información sobre comienzo, duración, localización e intensidad de la lesión.

Respuesta consciente inmediata.

↳ TRACTO PALEOESPINALÁTICO

(Espino-reticular)

(Espino-mesencefálico)

Sistema cualitativo y plástico: transmite señales lentas.

Informa sobre la persistencia de la injuria y sobre la respuesta antinociceptiva.

Las terminales de las fibras C aferentes periféricas que acceden a estas neuronas expresan NGF y receptores a tirosina-kinasa A.

El circuito paleoespinal procesa la intensidad del dolor y su componente afectivo: miedo, ansiedad, depresión.

Las terminales de las fibras C que se conectan con este sistema liberan neuropeptidos, sustancia P y CCRP (péptido relacionado con el gen de calcitonina) que van a actuar sobre receptores específicos: NK1 y CRLR-RAMP1 respectivamente (sin embargo, los antagonistas NK1 tienen propiedades antieméticas y antidepresivas, no analgésicas).

La vía se origina en las neuronas de las capas superficiales del asta dorsal (lámina I) y sus proyecciones conforman el circuito espinoparabraquial, con conexiones a la amígdala, el hipotálamo y la sustancia gris periacueductal (PAG), terminando en áreas corticales de representación interoceptiva.

INTEGRACIÓN SUPERIOR

Las proyecciones de la lámina I son las vías aferentes de la homeostasis y proyectan a las células autonómicas preganglionares de la médula toracolumbar. En el tallo cerebral proyectan a sitios de mayor integración homeostática: región caudal y rostral ventrolateral del bulbo, grupos celulares catecolaminérgicos (A1-A2 y A5-A7), núcleo parabraquial y PAG.

Estos núcleos reciben también aferencias parasimpáticos del núcleo del tracto solitario y conectan fuertemente con la amígdala y el hipotálamo.

Estas proyecciones espinales y bulbares conforman la rama aferente del S. N. vegetativo y proveen el sustrato para los reflejos somatoautonómicos.

Por otra parte la lámina I recibe modulación descendente del tallo cerebral e hipotálamo, en situaciones tanto agudas, de emergencia, cuanto crónicas (on going).

Las vías de las neuronas espinales, altamente diferenciadas para discriminar distintos tipos de sensaciones (dolor preciso, dolor quemante, frío, calor, prurito, toque sensual, quemazón, etc.) ascienden por el tracto espinotalámico lateral al tálamo controlateral.

En los primates existe una vía aferente tálamo-cortical homeostática a la corteza insular dorsal, donde existe una zona interoceptiva de la lámina I (aferentes simpáticas) y del núcleo del tracto solitario (aferentes parasimpáticos). Esto origina imágenes que engendran sensaciones discriminativas, que se representan en la ínsula medial y por vía transcallosa en la ínsula anterior derecha (no dominante).

Todo esto genera una metarepresentación del estado corporal que hace consciente el sentimiento (conciencia emocional).

La corteza insular juega un rol primordial en la modulación de la interpretación homeostática.

La lámina I-tracto espinotalámico lateral activa directamente a la CC anterior que le confiere valor afectivo y al área 3a que se intercala entre el área somatosensorial (S1) y el área primaria motora para generar respuestas motoras.

La proyección de la CCA se asocia con la motivación afectiva del dolor y la proyección al área 3a con la acción motora refleja del dolor.

Las células HPC (heat, pain, cold) de la lámina I se asocian con la homeostasis y dependen del input de las fibras C.

El dolor en humanos es una emoción homeostática que refleja una condición adversa al cuerpo y requiere de una respuesta conductual. Es, al mismo tiempo, una sensación originada en la corteza interoceptiva y en la corteza insular anterior que generan el sentimiento del self y una motivación afectiva originada en la CC anterior que vehiculiza la respuesta conductual.

El dolor genera respuestas autonómicas y reflejos, así como respuestas motoras bajo control cortical.

ALTERACIÓN DEL PROCESAMIENTO DEL DOLOR EN EL SFM

Los pacientes con FM tienen dolor clínico, pero también padecen dolores psicofísicos. Tienen un umbral de dolor bajo, con alodinia e hiperalgesia. El procesamiento alterado del dolor se manifiesta no sólo en el sistema músculoesquelético sino también en la piel y, en algunos casos, en las vísceras.

Habitualmente los pacientes también muestran una alta sensibilidad a estímulos no dolorosos, tales como estímulos táctiles, térmicos, químicos, lumínicos, auditivos y oloresos. La causa de esta alta sensibilidad permanece desconocida. Muchos pacientes muestran aplanamiento de la respuesta del eje HPA a distintos estresores, así como altos niveles de sustancia P, aminoácidos excitatorios y neurotrofinas en el LCR.

Habría alteración en el procesamiento del dolor en el SNC y cambios a este nivel, tales como: incremento de la excitabilidad de los grupos neuronales implicados con aumento de sus campos receptivos, reducción del umbral para el dolor y nuevo reclutamiento de aferentes dolorosos.

Sea cual fuere la etiología del dolor, se producen una serie de cambios en

las vías aferentes nociceptivas del dolor (Cuadro 4), que incluyen: 1) alteraciones en la despolarización; 2) en la liberación de neurotransmisores (forma inmediata y a largo plazo); y 3) en la reorganización de las sinapsis del centro.

Alteraciones en la despolarización

Al producirse una lesión en los tejidos que albergan receptores del dolor se liberan bradiquininas, histamina y serotonina. Estos agentes influyen en la transcripción genética neuronal seleccionando canales de Na^+ hiperexcitables, lo que provoca potenciales de acción espontáneos. Algunos estudios sugieren que a consecuencia de alteraciones axonales se produce un incremento en la expresión de genes que codifican para canales de Na^+ tanto en el cuerpo neuronal cuanto a nivel de las dendritas de las motoneuronas y de neuronas sensitivas, lo que induce a la hiperexcitabilidad.

Estos cambios contribuyen a disminuir el umbral doloroso de los nociceptores y producen un aumento de la señal para pequeños estímulos, mecanismo que se conoce como sensibilización periférica.

Alteraciones en la liberación de neurotransmisores

Cuando el estímulo producido por los potenciales de acción ectópicos o de alta frecuencia e intensidad llegan al asta dorsal de la médula, se liberan neurotransmisores excitatorios, como la sustancia P y el glutamato. La sustancia P, que se libera por trenes de impulsos de alta frecuencia, activa receptores específicos NK_1 y NK_2 que se han relacionado con la hiperalgesia.

El glutamato liberado por estos potenciales de acción anómalos actúa sobre los receptores AMPA y kaínico, que permiten la entrada de Na^+ .

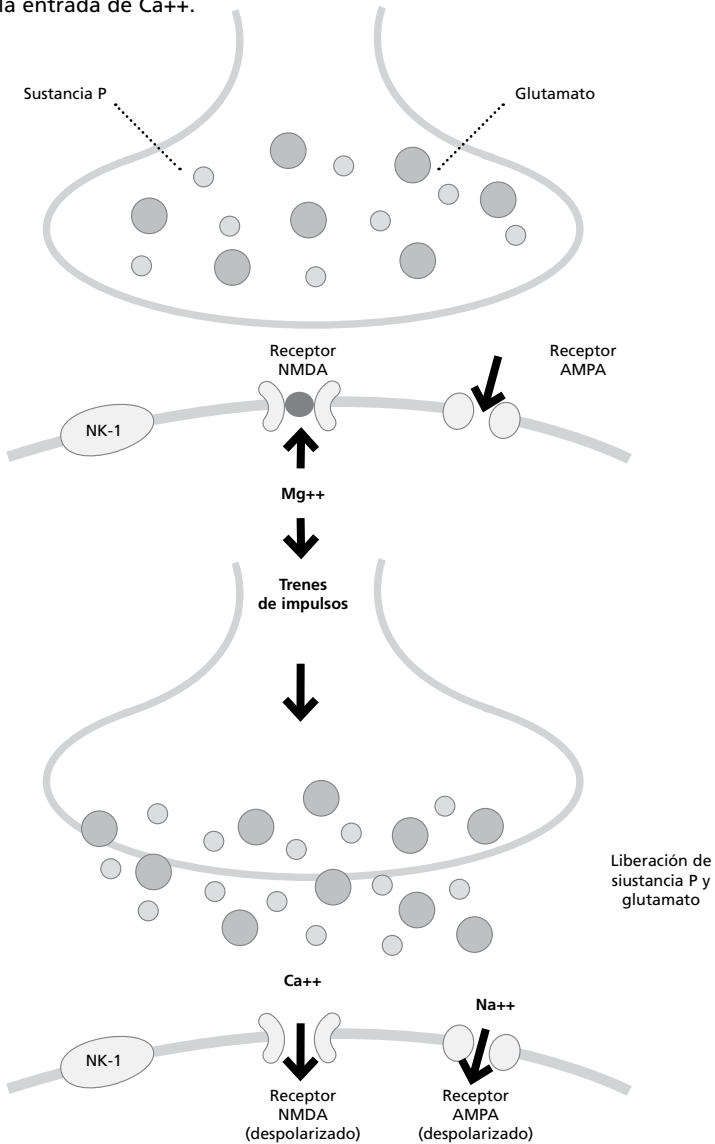
Este impide que el Mg^{++} bloquee el canal de Ca^{++} NMDA y de esta manera entra continuamente Ca^{++} en la neurona, lo que produce una despolarización mantenida y un aumento de la excitabilidad. (Cuadro 5)

Por este mecanismo, las descargas repetidas de las fibras C, originadas a partir de las alteraciones de los canales de Na^+ , producen despolarización mantenida o sensibilización central, de modo que disminuye el umbral doloroso y ante pequeños estímulos periféricos se producen amplias descargas centrales que se prolongan más tiempo que las despolarizaciones dependientes del Na^+ .

Pero la entrada de Ca^{++} en la neurona permite la activación de proteinquinas dependientes del Ca^{++} que actúan como segundos mensajeros (proteinquinasa A, proteinquinasa C, GMP cíclico, óxido nítrico). Después de la activación, las proteinquinas pueden fosforilar varios sustratos,

CUADRO 5. LIBERACIÓN DE NEUROTRANSMISORES EN LA SINAPSI MEDULAR

En condiciones normales el Mg^{++} bloquea el receptor NMDA e impide la entrada de Ca^{++} , pero cuando se produce un estímulo doloroso el Na^{+} desbloquea el canal NMDA y permite la entrada de Ca^{++} .



como los canales iónicos, los receptores de membrana y otras enzimas que perpetúan la despolarización. Por último, todos estos cambios influyen en la transcripción génica, de tal modo que se seleccionan genes de canales iónicos con umbral más bajo. Todos estos cambios influyen a largo plazo en los pacientes y contribuyen a la cronificación del dolor.

Plasticidad neuronal y reorganización de las sinapsis

La alodinia es un complejo proceso que incluye la alteración en las terminaciones nociceptivas y la sensibilización central. Además, para que los estímulos inicialmente no dolorosos sean percibidos como tales, deben considerarse dos mecanismos adicionales: a) reorganización central de las vías aferentes y b) pérdida de los mecanismos inhibitorios.

En condiciones normales la lámina II del asta posterior de la médula recibe la inervación de fibras C, sin embargo en la alodinia las fibras A delta encargadas de transmitir impulsos táctiles también llegan a esta zona espinal; por lo tanto, estímulos no dolorosos son sentidos como dolorosos.

Cuando se produce sensibilización periférica y los trenes de impulsos de alta densidad y frecuencia llegan a la espina dorsal se producen nuevas conexiones dendríticas y apoptosis neuronal específica. Junto con la reorganización neuronal del asta posterior de la médula se producen otros cambios a lo largo de la vía nociceptiva incluyendo, según estudios, reorganización talámica y cortical (expansión de la zona de representación cortical de dolor) contribuyendo a una mayor alteración de la afectividad del individuo.

Las sinapsis inhibitorias de la vía nociceptiva actúan mediante interneuronas y a través de las vías descendentes superiores. Se ha demostrado que existen lesiones periféricas de las fibras C que disminuyen los niveles de GABA en las interneuronas inhibitorias espinales. Además, en la alodinia hay disminución de serotonina y de noradrenalina en las neuronas inhibitorias descendentes; en consecuencia, el estímulo excitatorio se conduce y se amplifica hacia estructuras nerviosas superiores.

Sustancia P y serotonina

La sustancia P es un neuropéptido de 11 aminoácidos que actúa como neuromodulador sobre el receptor a neuroquinina-1 (NK-1). Varios estudios han demostrado incrementos de la concentración de sustancia P en el LCR de pacientes con FM. Sin embargo, estos aumentos a pesar de no ser específicos de la FM, ya que otros síndromes dolorosos crónicos también los presentan, constituyen la anormalidad neuroquímica más prominente del síndrome.

También se han descrito significativas correlaciones negativas entre los niveles de sustancia P y los niveles de 5HT, su precursor triptófano (TRP) y su metabolito primario 5-HIAA, en plasma de pacientes con FM.

Elevadas concentraciones de 5-HIAA y TRP tienen alta correlatividad con umbrales altos para la detección de dolor. En contraste, bajos niveles de 5-HIAA y altas concentraciones de sustancia P guardan correlato positivo con severas perturbaciones del sueño.

NGF y otros neurotransmisores

El NGF, que estimula la producción de sustancia P en las pequeñas neuronas amielínicas aferentes, fue encontrado en altas concentraciones en el LCR de pacientes con FM primaria pero no en pacientes con FM secundaria debida a otras condiciones dolorosas inflamatorias (reumáticas o infecciosas). Por lo tanto, el NGF parece ser -por lo menos en parte- responsable del inicio y el mantenimiento de los síntomas dolorosos en la FM primaria pero no en la FM secundaria.

Más aún, la sensibilización central se asocia a la descarga de aminoácidos excitatorios como el glutamato (GLU), el cual interactúa tanto con su receptor como con otros neuropéptidos, tales como la sustancia P y el NGE.

EJE HPA Y SUS ANORMALIDADES EN LA FM

El eje HPA es parte de un sistema adaptativo que responde a distintos estresores como el dolor y otros traumas. La CRH es su llave reguladora. Los estudios a nivel de este eje aportan resultados distintos en la FM. Se han detectado niveles aumentados o descendidos de CRH en pacientes con FM, aunque en general han estado aumentados. Las neuronas hipotalámicas secretoras de CRH reciben estímulos de neuronas 5-HT provenientes del núcleo del rafe medio. Los mecanismos de la desregulación del eje HPA tampoco están del todo dilucidados, pero parece crucial el rol de la 5-HT.

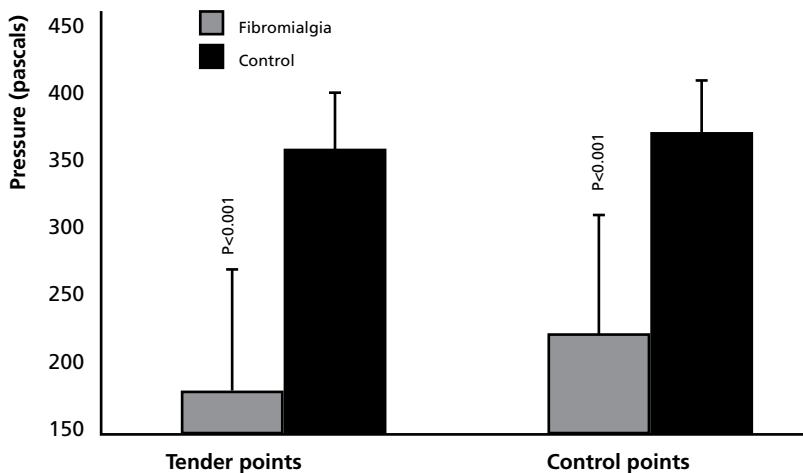
Si bien la mayoría de los estudios ya publicados no describen anomalías a nivel de los puntos periféricos sensibles en la FM, más recientemente se ha encontrado evidencia de algunas alteraciones periféricas en piel y músculos.

Estas alteraciones periféricas podrían contribuir al incremento de la transmisión del estímulo nociceptivo hacia la médula, resultando en aumento de la sensibilidad central al dolor.

En el siguiente cuadro se ve un estudio realizado en la Universidad de

Michigan (14) en el que se analizó el dolor psicofísico, no sólo en los puntos sensibles, sino también en puntos control, observándose que el umbral de dolor mecánico era notablemente más bajo en los pacientes con fibromialgia, en ambas categorías de puntos de presión, de manera que parecería tratarse de una anomalía del procesamiento del dolor muy diseminada. Se hizo la experiencia con estímulos mecánicos, pero la conclusión vale para otro tipo de estímulos dolorosos.

CUADRO 6. UMBRAL DEL DOLOR MECÁNICO EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA Y CONTROLES



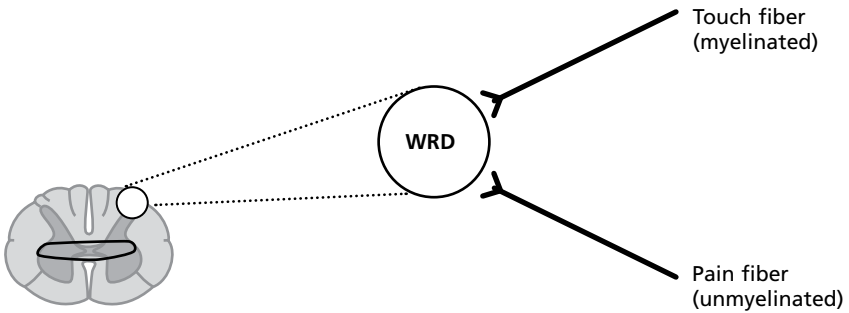
Cabe recordar que los estímulos dolorosos térmicos activan nociceptores cutáneos, no en el músculo. Las pruebas psicofísicas de dolor térmico demuestran que en éstos pacientes no sólo está disminuido el umbral sino también la tolerancia y que lo observado vale tanto para estímulos nocivos como inocuos. Es decir, que hay un claro cambio en la percepción somática entre nocivo e inocuo.

Lo anterior ocurre porque, en condiciones normales, existen neuronas llamadas de “rango dinámico amplio, ubicadas en la lámina V del asta dorsal, en la vía aferente principal tanto para estímulos nocivos como inocuos.

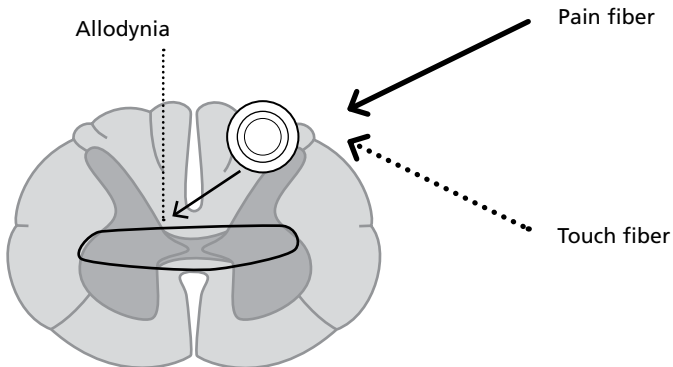
Las fibras mielínicas del tacto y las amielínicas del dolor, convergen en la misma neurona de rango dinámico amplio, en el asta dorsal. Al producirse una estimulación repetitiva proveniente de las fibras amielínicas del dolor, ocurren cambios bioquímicos en estas neuronas que las vuelven susceptibles a despolarización aumentada, incluso con el tacto, en las fibras mielínicas. El hecho de observar este fenómeno en los pacientes con FM plantea que ellos ya tienen alteraciones en el nivel del asta dorsal, por lo que las neuronas de rango dinámico amplio del asta dorsal envían impulsos nocivos al SNC, incluso con estímulos inocuos provenientes de las fibras del tacto e integrados al asta dorsal.

CUADRO 7. CONVERGENCIA DENTRO DE UNA NEURONA DE RANGO DINÁMICO AMPLIO

Neurona de rango dinámico



Neurona de rango dinámico "sensibilizada"



Todos estos datos permiten afirmar que la FM es un síndrome doloroso central que incluye:

- umbral de dolor más bajo;
- suma central del dolor frente a estímulos cutáneos y musculares, lo que plantea, al menos, alteraciones en el nivel del asta dorsal;
- dolor subjetivo, confirmable con mediciones objetivas (potenciales evocados).

Aumento de ciertos neurotransmisores y péptidos antinociceptivos en LCR (que no son específicos).

El sufrimiento de los pacientes con FM se debe en parte a estas anomalías, a los síntomas neuropsicológicos: fatiga, alteraciones cognitivas, alteraciones del ánimo y del sueño, y a una respuesta alterada a la carga alostática o estrés.

Es habitual que la exacerbación sintomática esté en relación o desencadenada por situaciones de estrés y mejore con agentes terapéuticos que actúan sobre el estrés: ejercicio, antidepresivos, etc. La concomitancia entre FM y depresión es sumamente frecuente.

Además, hay evidencia que el sistema HPA y el sistema nervioso autónomo, que son los principales reguladores de la respuesta fisiológica al estrés, son disfuncionales en la FM.

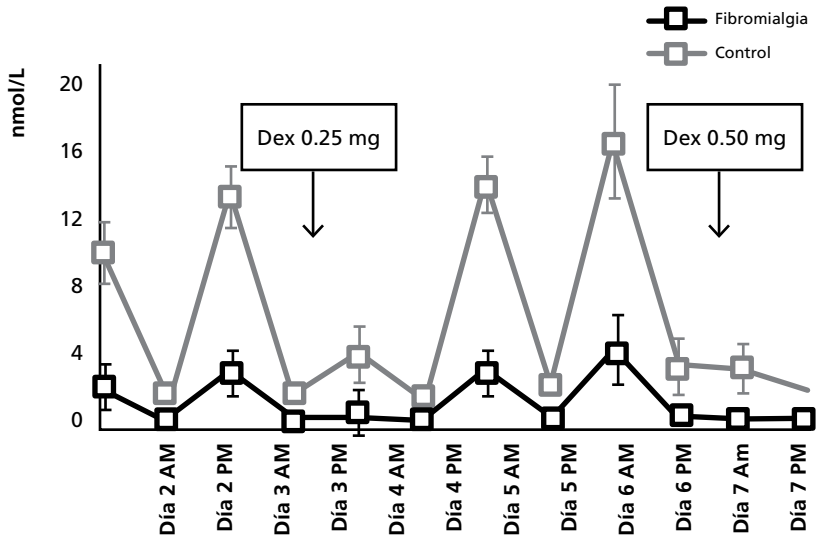
Algunos estudios han demostrado que en los pacientes con FM no habría dificultad del eje HPA para responder al estrés, el problema parece radicar en el apagado de dicha respuesta.

Los pacientes con FM desarrollan una hipersupresión con dosis bajas de dexametasona y luego se comienzan a recuperar, pero sin alcanzar los niveles observados en individuos sanos. Además la variabilidad del cortisol en el estrés tiene un ritmo circadiano aplanado.

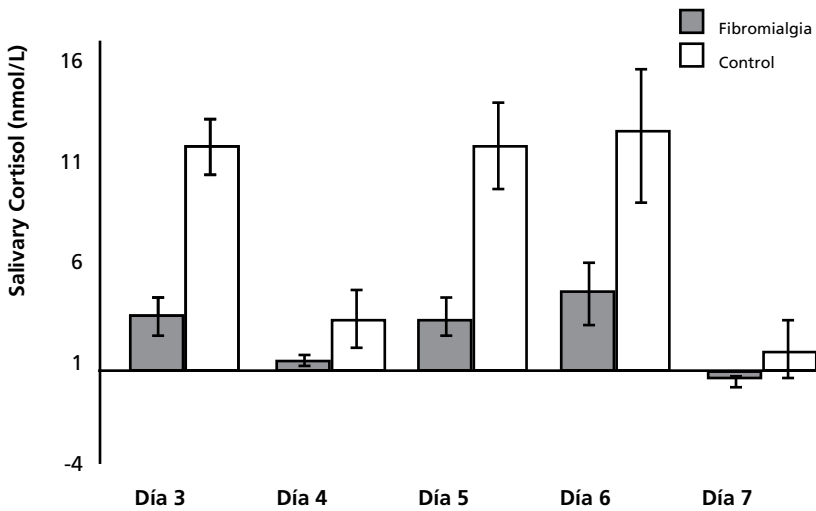
En resumen, los pacientes con FM presentan una mayor supresión matinal con dosis bajas de dexametasona y una falta de variabilidad entre el cortisol matinal y el vespertino. La respuesta a la

dexametasona sugiere algo similar a lo que ocurre en el TEPT (estrés postraumático).

CUADRO 8. CORTISOL "ESTRESADO"



CUADRO 9. VARIABILIDAD DEL CORTISOL "ESTRESADO"



Las anomalías del CRH y del eje HPA no ocurren en forma aislada. El CRH, por ejemplo, a través de las betaendorfinas suprime el eje de la hormona del crecimiento y el eje de las hormonas tiroideas.

A su vez, el cortisol ejerce una contrarregulación negativa en otros ejes neuroendocrinos. Es así que en los pacientes con FM se ha descrito hipoactividad del eje, de la hormona de crecimiento y de las hormonas tiroideas.

TRANSMISIÓN Y AMPLIFICACIÓN DEL DOLOR

Los impulsos desde la periferia son transmitidos al SNC por las fibras mielinizadas A-beta y por las fibras C no mielinizadas; las primeras son de conducción rápida (2-20 metros x segundo), informan acerca del dolor y de la analgesia rápida, mientras que las segundas son más lentas (1,6 metros x segundo), informan acerca del dolor más lento (sordo, visceral y secundario).

Cuando la distancia entre la transmisión de las fibras C es suficientemente larga esta demora entre una transmisión y otra puede ser reconocida; en los pacientes con FM aparentemente habría adición de ambas transmisiones, lo que explicaría fenómenos de hiperalgesia secundaria y alodinia. Se llama así al dolor que se produce cuando las fibras de tipo A que no deben entrar en la lámina 2 del cuerno posterior de la médula ingresan a esa área transmitiendo una señal dolorosa rápida. En este cordón posterior de la lámina 2 sólo deben entrar las fibras tipo C. Si ingresan A y C se siente el estímulo profundamente doloroso (hiperalgesia o alodinia).

Otro dato interesante es que últimamente se está acumulando evidencia acerca de que las células gliales del asta posterior pueden jugar un rol importante en la producción y en el mantenimiento anormal de la sensibilidad al dolor. Secundariamente a los mecanismos de sensibilización central, las células gliales de la médula son activadas por una cantidad de factores, tales como activación inmune, la sustancia P, aminoácidos excitatorios, NO y prostaglandinas. Una vez activadas las células gliales producen más citoquinas proinflamatorias, incluyendo FNT (factor de necrosis tumoral), IL-6 e IL-1, sustancia P, NO, prostaglandinas, aminoácidos excitatorios y ATP (15), lo que incrementa la descarga de aminoácidos excitatorios y SP desde las fibras A-beta y aferentes C que hacen sinapsis en las células del asta posterior y también aumenta la hiperexcitabilidad de las neuronas del asta dorsal.

Recientemente se han acumulado evidencias sobre el rol de los receptores NMDA en la activación glial y el dolor.

De aquí que podrían entenderse los antidepresivos de última generación (amplio espectro), como probablemente más eficaces que otros, también usados en el tratamiento de esta afección.

Muchos estudios sugieren una relación entre dolor, ansiedad y depresión, así como evidencia acerca de que los trastornos afectivos pueden generar somatizaciones múltiples.

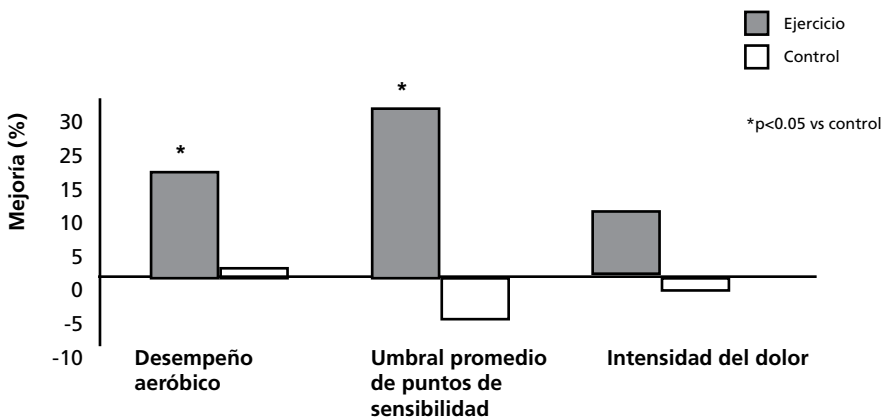
Tratamiento

El tratamiento incluirá los aspectos de la fisiología del trastorno, incluyendo las anomalías del procesamiento sensorial, las disfunciones autonómicas, las disfunciones del eje HPA, la isquemia muscular y otros factores nociceptivos periféricos.

Actividad física y analgésicos

Se propone incorporar indicaciones acerca de la actividad física y el manejo de factores psicosociales que puedan producir consecuencias como alteraciones del sueño y aumento del distrés. Al respecto la terapia cognitiva

CUADRO 10. MEJORAS CON Y SIN EJERCICIOS AERÓBICOS



Buckeleu, C.S. et al.: *Arthritis Care Res.*, 1998; 11:196-209.

McCain, G.A. et al.: *Arthritis Rheum*, 1988; 31: 135-41.

Wigers, S.H. et al.: *Scan Rheumatol*, 1996; 25: 77-86.

Busch, A. et al.: *The Cochrane Library*, Issue 4: 2003, Chichester, U.K.; John Wiley & Sons, Ltd.

ha demostrado mejoría a nivel del dolor, la fatiga, el humor y la funcionalidad motriz.

Los pacientes sometidos a terapias físicas presentan mejorías estadísticamente significativas en términos de resistencia aeróbica, aunque el dolor sólo mejore escasamente. Deberá comenzarse con ejercicios de baja intensidad y progresivos: caminatas, ejercicios en pileta de natación o natación propiamente dicha y ejercicios de elongación son los más aconsejados.

En cuanto al dolor propiamente dicho se usan analgésicos no narcóticos, antiinflamatorios no esteroides, terapias tópicas, etc. Dichas medicaciones no ofrecen resultados satisfactorios si no son usadas en combinación con otros fármacos.

También deberá el paciente ser reeducado en cuanto a sus actividades en general, siendo importante establecer sobre todo en el hogar tiempos balanceados entre trabajo y descanso.

ANTIDEPRESIVOS Y OTROS PSICOFÁRMACOS

Los tratamientos farmacológicos incluyen el uso de inhibidores de la recaptación de la serotonina/noradrenalina, pramipexole, tramadol y estabilizadores del ánimo.

El tramadol se usa, además, como potenciador del efecto antidepressivo de los tricíclicos. La inhibición de la recaptación se combina con una débil acción agonista sobre el receptor opioide, lo cual reduce sensiblemente la percepción dolorosa, aunque no actúa significativamente sobre los síntomas depresivos o las alteraciones del sueño. Produce náuseas y mareos que pueden presentarse en un 20% de los pacientes y que pueden minimizarse comenzando con bajas dosis y aumentándolas gradualmente desde 1-2 tabletas, 3-4 veces por día.

No ha demostrado mucha utilidad el uso de fármacos opioides, benzodiazepinas y antipsicóticos atípicos, excepto para el manejo de los síntomas de ansiedad y trastornos del sueño asociados.

Dentro de los fármacos inhibidores de la recaptación de la serotonina/noradrenalina aquellos con una recaptación más equilibrada de ambos neurotransmisores han demostrado ser más eficaces: duloxetine, milnacipram y dentro de los antidepressivos tricíclicos, la amitriptilina. Probablemente la inhibición de la recaptación de la noradrenalina es de crucial importancia en el alivio del dolor.

En alrededor de 4 semanas ya se puede evaluar la respuesta de los

pacientes con FM frente a estos fármacos. Las dosis de inicio suelen ser menores en estos pacientes a las usadas en un cuadro depresivo. Por ejemplo se ha usado amitriptilina en dosis de 10-20mg/d. En un estudio se demostró el beneficio de la asociación entre fluoxetina y amitriptilina, respecto del uso de cada uno de los fármacos por separado.

La duloxetina ha demostrado efectividad en dosis de 60-120 mg/d en una sola dosis, en general es bien tolerada, pero algunos pacientes presentan náuseas, sequedad bucal, constipación, diarrea y anorexia.

El uso de la duloxetina ha sido avalado por la FDA para el tratamiento del dolor neuropático y la depresión, pero no para el tratamiento de la FM.

El milnacipran está aprobado por la FDA para el tratamiento de la fibromialgia, pero no para depresión

En Europa se usa el tropisetron, cuya acción es de antagonismo a nivel del receptor serotoninérgico. Existen en Europa estudios controlados que muestran eficacia en la mejoría del dolor en alrededor del 39% de los pacientes afectados por FM. En general es bien tolerado y principalmente presenta fenómenos adversos gastrointestinales.

Como el nivel de ácido homovainílico es bajo en el LCR de pacientes con FM, se ha propuesto el uso de agentes dopaminérgicos, pero a este nivel faltan estudios.

Como la sustancia P parece jugar un rol de importancia en la patogénesis de la FM, el reconocimiento y la caracterización de su receptor (neuroquinina-1 - NK1) posibilita tratar de encontrar drogas que bloqueen este receptor y que aporten nuevas opciones terapéuticas. Desafortunadamente los agentes desarrollados no han demostrado efecto analgésico en la FM.

La sensibilización central puede ser inhibida o aminorada por antagonistas del receptor NMDA; dos de ellos, la ketamina y el dextrometorfano han sido estudiados en FM, mostrando ambos efectos benéficos a nivel del dolor y la alodinia, (50% de los pacientes). Sin embargo, el uso de la ketamina se ve limitado por presentar fenómenos adversos, tales como: sensación de irrealidad, percepción alterada del esquema corporal, alteraciones visuales y auditivas, sensación de mareo, ansiedad, agresividad y náuseas.

El dextrometorfano presenta un mejor perfil de fenómenos adversos y administrado oralmente junto al tramadol ha mostrado eficacia en alrededor del 58% de los pacientes.

Dentro de las medicaciones recientes se encuentra la pregabalina y el gabapentín. Se trata de ligandos de la subunidad alfa-2-delta de los canales de Ca voltaje dependientes, impidiendo de este modo la afluencia de Ca en las terminales nerviosas de las neuronas hiperexcitadas (en la FM las neuronas del asta

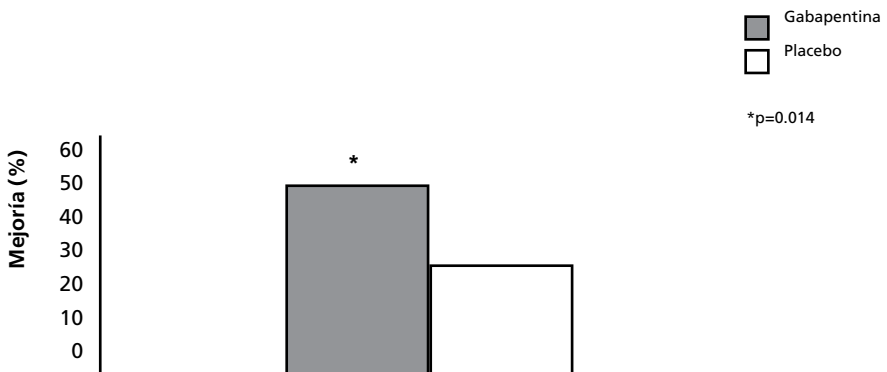
dorsal se encuentran hiperexcitadas), e inhibiendo la liberación de neurotransmisores excitatorios, entre ellos el glutamato, la NA y la sustancia P, todos ellos importantes neurotransmisores del síndrome de dolor central.

La pregabalina ha mostrado en animales de experimentación efectos ansiolíticos, anticonvulsivantes y analgésicos. Mejora la severidad del dolor corporal, la calidad del sueño y la intensidad de la fatiga. Es la única droga aprobada por los EEUU para el tratamiento de la FM. El rango terapéutico oscila entre 300-450 mg/d y se administra en dos dosis; en general es bien tolerada. Los fenómenos adversos más frecuentes son: mareos y somnolencia que en general se resuelven en pocos días con la continuación de la terapia. En el 10-15% de los pacientes se puede presentar aumento de peso y edema periférico.

El estudio GIFT (Gabapentin in Fibromyalgia Treatment) analizó la efectividad del gabapentín en el tratamiento de la FM. El estudio randomizado y doble ciego duró 12 semanas y comparó dosis flexibles de gabapentín (1200-2400 mg/d) con placebo. La dosis media de gabapentín fue de 1800 mg/d.

El resultado fue una disminución del 30% en el puntaje promedio de severidad del dolor (Cuadro 11) en el 50 % de los pacientes. Los efectos adversos más observados fueron sedación y mareos.

CUADRO 11. ANÁLISIS DE RESPONDEDORES: DISMINUCIÓN DE 30% EN LA SEVERIDAD DEL DOLOR SEGÚN BPI

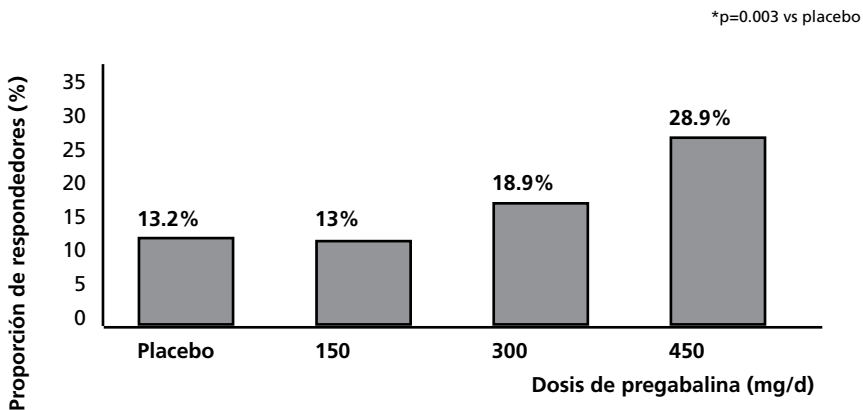


El estudio RELIEF (Arnold L. et al: presentado en la American Academy of Neurology, mayo 1, 2007, y en la American Pain Society, mayo 3, 2007, Washington DC) fue un trabajo randomizado, doble ciego, y controlado de 14 semanas, que analizó la efectividad de 300, 450 y 600 mg de pregabalina. Las tres dosis mejoraron el dolor.

A diferencia del gabapentín, con la pregabalina se observa una relación lineal entre la dosis y la concentración plasmática y una mayor afinidad con los receptores tipo L que permiten tanto al gabapentín como a pregabalina pasar a través de la barrera HE. Con la pregabalina se requiere de una dosis elevada para lograr un efecto analgésico. Por ejemplo, se ha observado que con dosis de 450 mg/d es posible disminuir la severidad del dolor en hasta un 50% de los pacientes. (Cuadro 12)

Los mareos y la somnolencia son los efectos adversos más comunes de la pregabalina y son dosis dependientes.

CUADRO 12. PREGABALINA EN EL TRATAMIENTO DE LA FIBROMIALGIA



Un estudio randomizado doble-cego controlado de 8 semanas para determinación de dosis de monoterapia. Una proporción significativamente mayor de pacientes sometidos a tratamiento con pregabalina 450 mg/día experimentó un alivio del dolor (disminución >50% en la intensidad del dolor desde el punto basal) en contraste con el grupo placebo)

El estudio FREEDOM (Crofford L. J. et al. *Arthritis rheum.* 2006; 54: 4.118) demostró que los beneficios de la pregabalina se mantuvieron por más de seis meses en los dos tercios de los respondedores; en los restantes reaparecía habitualmente el dolor o se necesitaba de otros recursos terapéuticos para mantener el alivio sintomático.

Hormonas y suplementos

El único estudio controlado en pacientes con FM tratados con dosis de 10 mg 7 d. de prednisona no fue efectivo.

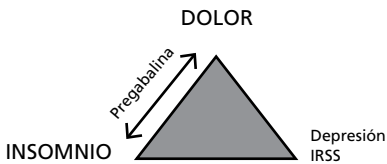
La administración parenteral de hormona del crecimiento a pacientes con FM a los que se les había detectado bajos niveles de la hormona mejoró pobremente la sintomatología.

Otros intentos como el uso de: suplementos nutricionales, magnesio, vitaminas, etc., no resultaron alentadores.

Los siguientes esquemas ejemplifican claramente la necesidad, en general del uso de combinaciones de fármacos donde la variabilidad estará dada por el o los síntomas predominantes.

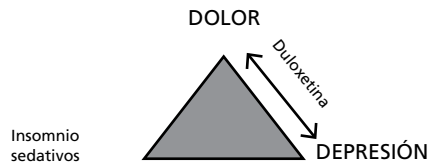
CUADRO 13. PREGABALINA EN EL TRATAMIENTO DE LA FIBROMIALGIA

Con dolor e insomnio



Uso de pregabalina para el tratamiento del dolor y el insomnio cuando son las manifestaciones predominantes en un paciente con síndrome de fibromialgia. La depresión menor puede ser tratada con antidepresivos.

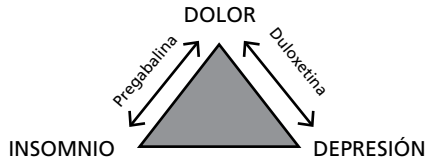
Con dolor y depresión



Uso de duloxetina para el tratamiento del dolor y la depresión cuando son las manifestaciones predominantes en un paciente con Síndrome de fibromialgia. El insomnio menor puede ser tratado con sedativos.

CUADRO 14. PREGABALINA EN EL TRATAMIENTO DE LA FIBROMIALGIA

Con predominancia de dolor, insomnio y depresión



Uso de pregabalina para el tratamiento del dolor y el insomnio y uso concomitante de duloxetina para el tratamiento del dolor y la depresión cuando los tres dominios son manifestaciones importantes en un paciente con Síndrome de fibromialgia.

Russell U.CNS. Spectr. Vol 13, N° 3 (suppl. 5), 2008

CONCLUSIONES

Por todo lo dicho, se concluye que el síndrome de fibromialgia:

- No es curable, sí tratable.
- Es fuente de incapacidad importante.
- No es simplemente un desorden músculo-esquelético.
- No es progresiva.
- No es una enfermedad degenerativa, inflamatoria o infecciosa.
- No es lo mismo que el SFC (síndrome de fatiga crónico) sin inmunodeficiencia, ni el dolor miofascial crónico
- No es solamente dolor fibromuscular.
- No es homogénea.
- No es una enfermedad exclusivamente mental.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Brunke I. T., Altamirano M. P., Wollenweider C. F., Salinas R. D.:** Evolución de los síntomas dolorosos y depresivos en pacientes con fibromialgia. Respuestas al tratamiento combinado con IRSS y benzodiazepinas *Psicofarmacología* 22: 17-21.
2. **Wolfe F., Smythe H. A., Yunus M. B., Bennett R. M., Bombardier C., Goldemberg D. I. et al.:** The American College of Rheumatology 1990. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*, 1990; 33(2): 160-172.
3. **Korszum et al.:** *Oral Surg. Med. Pathol. Radiol. Endod.*, 1998; 86: 416.
4. **Leslie J. Crofford and Geiser. Pain, 2003.**
5. **Cohen H., Neumann L., Haiman Y., Matar M. A., Press J. et al. Prevalence of posttraumatic stress disorder in fibromyalgia patients.:** overlapping syndromes or posttraumatic fibromyalgia syndrome? *Semin. Arthritis Rheum.*, 2002a; 32: 38-50.
6. **Ciccone D. S., Elliot D. K., Chandler H. K., Nayak S., Raphael K. G.:** Sexual and physical abuse in women with fibromyalgia syndrome. A test of the trauma hypothesis. *Clin. J. Pain.*, 2005; 21: 378-386.
7. **Van Houdenhove B., Luyten P.:** Stress, depression and fibromyalgia. *Acta Neurol. Bel.*, 2006; 196: 106, 149-156.
8. **Murphy R. M., Zemlan F. P.:** Differential effects of substance P on serotonin-modulated spinal nociceptive reflexes. *Psychopharmacology (Berl)*, 1987; 93(1): 118-121.
9. **Anderberg U. M., Marteinsdottir I., Theoreli T., Von Knorring L.:** The impact of life events in female patients with fibromyalgia and in female healthy controls. *Eur. psychiatry*, 2000; 15: 295-301.
10. **Sprott H., Salemi S., Gay R. E. et al .:** Increase DNA fragmentation and ultrastructural changes in fibromyalgic muscle fibres. *Ann Rheum Dis.*, 2004; 63 (3): 245-251.
11. **Salemi S., Rethage J., Wollina U. et al.:** Detection of interleukin 1 beta (IL 1 beta), IL-6 and tumor necrosis factor-alpha in skin of patients with fibromyalgia. *J. Rheumatology*, 2003; 30 (1): 146-150.
12. **Mclver K. L., Evans C., Kraus R. M., Ispas L., Sciotti V. M., Hickner R. C.:** NO-mediated alterations in skeletal muscle nutritive blood flow and lactate metabolism in fibromyalgia. *Pain*, 2006; 120 (1-2):161-169.
13. **Elvin A., Siosteen A. K., Nilsson A., Kosek E.:** Decrease muscle blood flow in fibromyalgia patients during standardized muscle exercise: a contrast media enhanced colour Doppler study. *Eur. J. Pain.*, 2006; 10 (2): 137-144.
14. **Schwarz M. J., Spath M., Muller-Bardoff H., Pongratz D. E., Bondy B., Ackenheid M.:** Relationship of substance P, 5-hydroxyindole acetic acid and tryptophan in serum of fibromyalgia patients. *Neurosci. Lett.*, 1999; 259 (3): 196-198.
15. **Wieseler-Frank J., Maier S. F., Watkins L. R.:** Central proinflammatory citoquinas and pain enhancement *Neurosignals*, 2005; 14 (4): 166-174.

16. **Goldemberg D., Mayskiy M., Mossey C., Ruthazer R., Schmid C.:** A randomized, double blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.*, 1996; 39 (11): 1.852-1.859.
17. **Arnold L., Lu Y., Crofford L. et al.:** A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum.*, 2004; 50 (9): 2.974-84.
18. **Goldstein D., Lu Y., Detke M. et al.:** Effects of duloxetine on painful physical symptoms associated with depression. *Psychosomatics*, 2004; 45: 17-28.
19. **Stratz T., Farber L., Varga B., Baumgardner C., Haus U., Muller W.:** Fibromyalgia treatment with intravenous tropisetron administration. *Drugs Exp. Clin. Res.*, 2001; 27 (39): 113-118.
20. **Henriksson K. G., Sorensen J.:** The promise of N-methyl-D-aspartate receptor antagonist in fibromyalgia *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 2002; 28 (2): 343-351.
21. **Arnold L. M. et al.:** *Arthritis Rheum.*, 2007; 56: 1.336-44.
22. **Crofford L. J. et al.:** *Arthritis Rheum.*, 2005; 56: 1.264-73.
23. **Bennet R. M., Clark S. C., Walczyk J. A.:** Randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormones in the treatment of fibromyalgia. *Am. J. Med.*, 1998; 104: 227-231.
24. **Caviedes B. E., Herranz J. L.:** Avances en la fisiopatología y en el tratamiento del dolor neuropático. *Rev Neurol.*, 2002; 35 (11): 1.037-48.
25. **Kuzniecky R., Ho S., Pan J. et al.:** Modulation of cerebral GABA by topiramate, lamotrigine and gabapentin in healthy adults. *Neurology*, 2002; 58: 368-72.
26. **Detke M., Lu Y., Golstein D., Hayes J., Demitrack M.:** Duloxetine, 60mg once daily, for mayor depressive disorder; a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry*, 2002a; 63 (4): 308-15.
27. **Detke M., Lu Y., Golstein D., McNamara R., Demitrack M.:** Duloxetine 60mg once daily doping versus placebo in the acute treatment of major depression. *J. Psychiatry Res.*, 2002b; 36 (6): 383-90.
28. **Mannion J. R., Woolf C. J.:** Pain mechanisms and management: a central perspective. *Clin. J. Pain*, 2001.
29. **Caviedes B. E., Herranz J. L.:** Uso de los fármacos antiepilépticos en trastornos no epilépticos. *Rev. Neurol.*, 2001; 33 (3): 241-249.
30. **Martínez Salío A., Porta Etessam J., Berbel García A., García Morales I., de la Peña Mayor P., Vicente Fatela L.:** Fármacos antiepilépticos y dolor neuropático. *Rev. Neurol.*, 2001; 32: 345-50.
31. **Woolf C. J., Mannion J. R.:** Neuropathic pain: etiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet*, 1999; 353: 1.959-64.
32. **Greenblatt D. J., Von Moltke L. L., Harmatz J. S. et al.:** Human cytochromes and some newer antidepressants: kinetics, metabolism and drugs interactions. *J. Clin. Psychopharmacology*, 1999; 19 (Supl. 1): 23-35.

- 33. Von Korff M., Simon G.:** The relationship between pain and depression. *Br. J. Psychiatry*, 1996; 168 (S30): 101-8.
- 34. Nemeroff C. B., De Vane C. L., Pollock B. G.:** Newer antidepressants and the cytochrome P450 system. *Am. J. Psychiatry*, 1997; 155: 311-20.
- 35. Alvano S. A., Bauleo A.:** Cap. III Neuroplasticidad 42-60; Cap. IV Sobre estrés, memoria y depresión 61-94, en: *Avatares de la Clínica* 1a Edición. Editorial Mediciencia, Buenos Aires, Argentina, 2004.
- 36. Zieher L. M. y colab.:** *Farmacología general y de la neurotransmisión*. 3a Edición. Editor Zieher y asociados, Buenos Aires, Argentina, 2003.
- 37. Zieher L. M. y colab.:** *Psiconeurofarmacología clínica y sus bases neurocientíficas*. 3a Edición. Editor Zieher y asociados, Buenos Aires, Argentina, 2003.

c6.

Posibles targets farmacoterapéuticos del sistema cannabinoide

Dr. Gabriel Handlarz

*Si las puertas de la percepción
quedaran depuradas,
todo se habría de mostrar al hombre
tal cual es: infinito.*

William Blake

SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

El sistema endocannabinoide (SEC): podría ser considerado como la “sintonía fina” de la señalización sináptica. Los endocannabinoides participan en la regulación de la actividad motora, del aprendizaje, de la memoria y de la nocicepción, de la regulación del apetito y tienen un papel notable en el desarrollo cerebral. Tienen un rol fisiológico fundamental en la modulación de la señalización sináptica.

Receptores cannabinoideos

Se postulan como una familia de receptores. Los que han sido individualizados hasta ahora son:

- Receptor CB1: (1988) receptor con alta concentración en ganglios de la base, corteza prefrontal, corteza cingulada anterior e hipocampo. (SNC)
- Receptor CB2: (1993) se localizan principalmente en el sistema inmune e inflamatorio -tejidos periféricos, bazo, amígdalas, linfocitos B, linfocitos T, monocitos, microglia y gliomas.
- Receptor CB3: GPR55, activado por la anandamida, la virodamina y por 2-AG.
- Receptor CB4: receptor huérfano GPR119 activado por la oleoiletanolamida, ubicado en el tracto digestivo y el páncreas.

Ligandos endógenos:

- anandamida (agonista mixto CB1 y CB 2);
- 2-araquidonoil-glicerol ó 2-AG (agonista mixto CB1 y CB 2);
- N-araquidonoil-dopamina (NADA);
- virodhamina.

Cannabinoideos de origen vegetal

- THC: acción psicoestimulante. El estrés hídrico y lumínico aumenta su concentración relativa en los cultivos.
- Cannabidiol
- Cannabinol
- Cannabigerol

Todos son agonistas CB1 y CB2 salvo el Cannabidiol (CBD) que es antagonista parcial CB1, inhibe la recaptación e hidrólisis de la anandamida: muestra propiedades neuroprotectoras con acción antioxidante. Disminuye la ansiedad. No produce alucinaciones. ¿Propiedades antipsicóticas? No alteraría la cognición. Es el que tiene mayores expectativas farmacoterapéuticas en psiquiatría.

Funcionamiento del SEC

En seres humanos, se ha descrito la presencia de la anandamida en el cerebro y en tejidos periféricos: bazo, corazón, testículos, útero (3) y endotelio vascular.

Las áreas del cerebro que tienen mayor concentración de anandamida (corteza hipocampal, estriado y cerebelo) coinciden con las zonas en las que la expresión del receptor CB1 es mayor.

Uno de los tejidos con mayor concentración de anandamida es el útero, lo que podría indicar un papel relevante de esta sustancia en la reproducción.

Por otra parte, se ha detectado la presencia de 2-araquidonoilglicerol (2-AG) en el cerebro, intestino, páncreas, bazo, hígado, pulmón y riñón.

El hecho de que los niveles de 2-AG en el cerebro sean unas 200 veces superiores a los de anandamida, y que el 2-AG se comporte como agonista total frente a CB1 y CB2 hace proponer a algunos autores que este compuesto sea el verdadero agonista endógeno del sistema endocannabinoide.

Los cannabinoides endógenos se sintetizan “a demanda”, en el momento en que se necesitan, y se liberan al exterior inmediatamente después de su producción. En este sentido son similares a otros moduladores, como prostaglandinas y leucotrienos, y diferentes a los neurotransmisores clásicos, que se almacenan en vesículas antes de ser liberados. Los cannabinoides endógenos se sintetizan y liberan en respuesta a un incremento en la concentración intracelular de calcio, producida por una despolarización, o tras la activación de un receptor metabotrópico acoplado a Gq/11, lo que sugiere que se producen en momentos de intensa actividad del Sistema Nervioso Central.

Algunos endocannabinoides pueden unirse al receptor de Vanilloides Tipo 1 (TRPV1), canal catiónico no selectivo (permeable al Na⁺, Ca²⁺, e H⁺) que pertenece a la familia de los receptores activados por potencial transitorio (TRP).

El TRPV1 media la sensación de dolor en respuesta al calor ya que se estimula por temperaturas superiores a 42°C. Farmacológicamente se activa por capsaicina, el componente picante de los pimientos rojos y del chile, por cannabinoides endógenos y por metabolitos de la lipooxigenasa.

Además de unirse a receptores de membrana, los endocannabinoides son ligandos potenciales de los receptores nucleares activados por proliferados de peroxisomas (PPAR).

Los PPAR son una familia de receptores nucleares o factores de transcripción activados por ligandos, con gran relevancia en la regulación del metabolismo lipídico, homeostasis de la glucosa y sensibilidad a la insulina.

Hay tres subfamilias denominadas PPAR α , PPAR β y PPAR γ que presentan diferente distribución tisular.

Estos receptores dimerizan con el receptor de retinoides RXR para regular la transcripción de aquellos genes con elementos de respuesta a PPAR (PPRE).

Los ligandos endógenos de estos receptores son ácidos grasos y derivados de eicosanoides.

RESPUESTAS FISIOLÓGICAS REGULADAS POR EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE: UNA BASE PARA SU POSIBLE APROVECHAMIENTO TERAPÉUTICO

En forma resumida, el estímulo de los receptores cannabinoides, mediados ya sea por ligandos endógenos o exógenos, puede dar lugar a las siguientes respuestas:

- Modificaciones del estado de ánimo, como ser: sensación de euforia, sedación y relajación.
- Alteraciones de la percepción temporal (sobrestimación del tiempo transcurrido) y de la memoria reciente.
- Actividad analgésica y antiinflamatoria.
- Actividad orexígena y antiemética.
- Acciones sobre el tono muscular y la coordinación motora (ataxia, debilidad muscular).
- Disminución de la presión intraocular.
- Hipotermia.
- Broncodilatación.
- Efectos cardiovasculares (hipotensión y taquicardia).
- Efectos neuroendocrinos (disminución en la liberación de distintas hormonas sexuales e incrementos en la liberación de hormonas relacionadas con la respuesta al estrés).
- Efectos inmunomoduladores (inmunoestimulación a dosis bajas e inmunosupresión a dosis altas).
- Efectos antiproliferativos.

Modula la liberación de factores proinflamatorios de células no neuronales cercanas a neuronas afectadas.

No abordaremos en este trabajo los trastornos psiquiátricos y alteraciones cognitivas que se pueden producir por el consumo de derivados cannabinoides.

El desarrollo de cuadros psicóticos ligados al consumo de marihuana y trastornos cognitivos posibles serán desarrollados en otro trabajo y no deben ser confundidos con las posibilidades farmacoterapéuticas del sistema endocannabinoide en su conjunto.

Por esto, los distintos **blancos farmacoterapéuticos** de los cannabinoides y endocannabinoides podrían ser:

- Regulación el apetito.
- Obesidad y trastornos metabólicos asociados.
- Nauseas y vómitos.
- Dolor e Inflamación.
- Trastornos del Sistema Nervioso Central: neurotrauma; stroke; isquemia cerebral; esclerosis múltiple, daño del cordón espinal; neurotoxicidad; esclerosis lateral amiotrófica (ELA).
- Enfermedad de Alzheimer.
- Trastornos mentales: esquizofrenia; ansiedad; depresión; insomnio.
- Cáncer.
- Trastornos hepáticos y gastrointestinales.
- Enfermedad inflamatoria del colon.
- Glaucoma y retinopatía.
- Trastornos respiratorios y cardiovasculares: hipertensión; reperusión en IAM; arteriosclerosis; asma.

NEUROPROTECCIÓN

Distintas evidencias desde el campo de la investigación con animales y desde el campo experimental muestran la posible acción neuroprotectora de los endocannabinoides y de algunos cannabinoides vegetales y sintéticos:

- En cultivos celulares se evidenció que los cannabinoides pueden proteger a las neuronas de estímulos tóxicos, como ser: la sobrestimulación glutamatérgica y el daño oxidativo, (vía CB1).
- El agente Win-55212-2 (agonista CB1) disminuye la neurotoxicidad producida en un modelo de isquemia cerebral.
- El THC disminuye la excitotoxicidad inducida por la ouabaína.
- Los endocannabinoides (anandamida y 2-araquidonoilglicerol) presentan un efecto neuroprotector in vivo en modelos animales de daño cerebral por excitotoxicidad o trauma mecánico.
- En procesos de daño cerebral se estimula la síntesis de endocannabinoides por aumento de Ca^{++} citoplasmático.
- Los cannabinoides inhiben la producción de óxido nítrico y de citoquinas proinflamatorias, bloqueando la señalización presináptica del Ca^{++} y aumentan el aporte de nutrientes a las neuronas.
- Aparte de su acción antioxidante tienen una acción específica sobre células de la glía.

- Los cannabinoides promueven la proliferación y generación de neuroesferas in vitro, tienen un efecto remielinizante, demostrado en modelos animales de desmielinización, y promueven la diferenciación de precursores gliales en células de estirpe astroglial.
- Los cannabinoides, asimismo, participan en procesos de plasticidad (Basavarajappa, 2007) y proliferación neuronal.

Por ello, se postulan como candidatos en la terapéutica de enfermedades neurodegenerativas e isquémicas.

POTENCIAL DE LOS CANNABINOIDES EN EL TRATAMIENTO DE LA ISQUEMIA CEREBRAL

La isquemia cerebral en el adulto, el denominado ictus, es una enfermedad prevalente en la población mayor de 65 años en los países industrializados, con una incidencia de cerca del 3/1000, y una causa frecuente de mortalidad: es responsable de cerca de 150.000 muertes (48/100.000) al año sólo en USA, estimándose que este número se duplicará en las 3 próximas décadas.

La encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal (EHIN) afecta a entre 2 y 9 de cada 1.000 recién nacidos vivos, produciéndose un cuadro grave en casi 1 de cada 1.000 recién nacidos vivos; por ello, se calcula que cerca de un millón de recién nacidos a término, en muchas ocasiones sanos hasta ese momento, fallecen cada año en el mundo por complicaciones derivadas de la EHIN.

Porque podrían ser útiles los derivados cannabinoides?

Su atractivo principal radica en su actuación simultánea sobre varios de los factores decisivos en la cascada de acontecimientos que conducen a la muerte neuronal tras hipoxia isquémica (HI):

- impiden el aumento masivo de la concentración intracelular de Ca^{++} ;
- disminuyen la producción tóxica de óxido nítrico (NO) y citoquinas;
- son antioxidantes e inmunomoduladores; y
- extienden su efecto protector a las células gliales, garantes de los mecanismos de neuroreparación;
- la utilidad de los cannabinoides no psicoactivos, como el cannabidiol o los agonistas CB2, y el que este efecto se consiga con su administración a posteriori del episodio de HI y virtualmente sin efectos secundarios relevantes, suponen un valor añadido a plantear su uso en humanos.

Es creciente la relevancia otorgada a la respuesta inflamatoria durante la HI.

La respuesta inflamatoria tras un episodio HI se caracteriza por el reclutamiento de polimorfonucleares, seguido de la activación de monocitos y microglía, en virtud de la expresión de factores de adhesión y de quimiotaxis, lo que junto con el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) permite la acumulación de células inflamatorias en las zonas de lesión.

La microglía juega un papel muy importante, ya que se la considera la principal productora de citoquinas en la neuroinflamación tras HI.

Se ha descrito que la concentración de endocannabinoides, especialmente de N-acetiletanolaminas y sus precursores, aumentan tras un episodio isquémico o traumático en el cerebro maduro e inmaduro. Además, la administración exógena de anandamida donde 2-araquidonoilglicerol ha demostrado efectos neuroprotectores en modelos *in vitro* e *in vivo* de lesión cerebral aguda.

En conjunto, todos estos datos han promovido la consideración del sistema endocannabinoide endógeno como un sistema natural de neuroprotección, lo que a su vez abre la posibilidad de la manipulación del “tono endocannabinoide” como una estrategia neuroprotectora.

- También es importante que los cannabinoides reducen la temperatura corporal. Estudios con ratas adultas han conseguido demostrar que la hipotermia era parte importante de su efecto neuroprotector, ya que al mantener normotérmicos a los animales el efecto neuroprotector se reducía sustancialmente.
- Como ya mencionamos, es importante el efecto de los cannabinoides sobre la glía. Como se dijo previamente, la protección de estas células es esencial para reducir el daño cerebral en la hipoxia isquémica y mantener la regeneración neuronal. Los cannabinoides aumentan la actividad energética de los astrocitos, y han demostrado un efecto protector de estas células ante estímulos citotóxicos y proapoptóticos.
- Se ha demostrado la reducción de la producción tóxica de citoquinas por cannabinoides en cultivos de astrocitos y microglía.
- Los endocannabinoides son potentes antioxidantes, un efecto relacionado con su estructura molecular. Varios estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que la neuroprotección mediada por cannabinoides se debía, al menos en parte, a su efecto antioxidante.
- La activación de los receptores CB conduce al cierre de los canales de

Ca⁺⁺, limitando así el aumento intracelular de este catión, por lo que actúan directamente sobre uno de los factores cruciales que conducen a la muerte celular tras HI; este efecto depende en parte de la concentración de cAMP.

Por otra parte, el cierre de canales de Ca²⁺ parece ser el principal responsable de otro efecto importante para el potencial neuroprotector de los cannabinoides: la reducción de la liberación de glutamato.

Las diferentes estrategias de neuroprotección posibles ante la HI se ven condicionadas por una serie de circunstancias:

1. la comprobación de la existencia de una “ventana terapéutica”, definida como un período de tiempo (entre 6 a 10 horas) que transcurre desde que se produce el episodio HI hasta que se activan los diferentes mecanismos que regulan la muerte neuronal tardía.
2. la enorme dificultad para diagnosticar con precisión el momento de inicio de un cuadro de HI, así como de conseguir el número de pacientes suficiente, y con la homogeneidad adecuada, que permita realizar ensayos clínicos sobre estrategias de neuroprotección con la significación estadística suficiente;
3. la gran complejidad de la fisiopatología de la lesión cerebral en la Hipoxia Isquémica (HI), lo cual implica que sólo terapéuticas combinadas o tratamientos que actúen simultáneamente en distintos niveles sean eficaces.

Un ejemplo sería la hipotermia, con prometedores resultados iniciales en recién nacidos asfícticos.

En este sentido, los cannabinoides ganan terreno como candidatos a ser una eficaz terapia multifactorial de la lesión cerebral por HI.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Se ha estudiado la importancia de los endocannabinoides y derivados de este sistema en distintos cuadros neurológicos y neurodegenerativos (ELA, Parkinson, Alzheimer).

Solo se mencionarán algunos datos de la esclerosis múltiple (EM).

- Es la patología en la que más se ha estudiado la utilidad de los cannabinoides en el tratamiento del dolor.

- La razón de este interés es que a su efecto analgésico se suma su eficacia como antiespástico. De este modo se obtiene la mejoría en la calidad de vida de estos pacientes, por la suma de estos dos factores.
- Los ensayos con mayor número de pacientes (n=667) fueron publicados por Zajicek en 2003 y 2004 y demuestran que la administración de extractos de cannabis o de 9-THC es capaz de mejorar la espasticidad y reducir el dolor de forma significativa en tratamientos de larga duración en personas con esclerosis múltiple. Similares resultados se han obtenido en ensayos con menor número de participantes, pero que son útiles para confirmar la validez de derivados cannabinoideos sean estos vegetales o sintéticos como del dronabinol.
- Son necesarios un número mayor de ensayos clínicos para validar estos conceptos.

CANNABIS Y DOLOR

El uso del cannabis en el tratamiento de cuadros dolorosos es de larga data.

Llegó a ser tan reconocido, que en 1890 J. Russell Reynolds, el médico personal de la reina Victoria, escribía a propósito de las propiedades analgésicas del cannabis:

“In almost all of painful maladies I have found Indian hemp by far the most useful of drugs.”, que podría traducirse: “En casi todas las enfermedades que cursan con dolor he encontrado que el cáñamo indio es, de lejos, la más útil de las drogas.”

Unos años antes, en 1886, Horatio Wood afirma en su “*Treatise on Therapeutics*” que “cannabis is used chiefly for the relief of pain; especially of neuralgic character, although it will palliate even pain of organic origin”, traducido como: “el cannabis se utiliza fundamentalmente para el tratamiento del dolor, especialmente de carácter neurálgico, aunque puede paliar incluso el dolor de origen orgánico”. De allí que se han estudiado intensamente los mecanismos de acción del sistema endocannabinodeo en las distintas vías del dolor y su posible utilidad clínica.

Algunos datos que se desprenden de estas investigaciones que creo son significativas podría resumirlas así:

- El sistema endocannabinoide se colocaliza frecuentemente con el más potente y mejor conocido sistema endógeno de control del dolor: el sistema opioide.

- Ambos coinciden en las principales estructuras nerviosas implicadas en la transmisión del dolor e incluso el efecto analgésico de los cannabinoides ha sido también atribuido a su capacidad para liberar beta endorfinas en tejidos periféricos.
- Ambos activan la proteína G, inhiben la adenilciclasa, producen apertura de canales de K y cierre de canales de Ca a través de la proteína G sensible a la toxina pertrussis.
- Ambos poseen ligandos endógenos y un sistema analgésico descendente.
- La activación de ambos produce analgesia, tolerancia, dependencia, hipotermia, sedación y hipotensión.
- La naloxona bloquea ambos sistemas.
- La estimulación de cannabinoides estimula la transmisión opioide por la liberación de encefalinas, dinorfinas y b-endorfinas. Esto equivale a una acción sinérgica de ambos sistemas.
- Los cannabinoides inhiben la neurosecreción del péptido CGRP (*calcitonin gen related peptid*) que tiene una función álgica importante.
- Hay estudios que demuestran potencia analgésica semejante con opioides y otros que no, tanto en el dolor visceral cuanto en el neuropático.
- Mayor potencia analgésica en el dolor tónico y en tejidos dañados o inflamados.
- Mayor eficacia que los opioides en el manejo del dolor neuropático por presencia de CB1 en fibras aferentes primarias de diámetro grande (A β y A δ), ya que este dolor es causado en parte por descargas espontáneas de estas fibras mielínicas con poca presencia de receptores μ .
- Efectivo en el dolor agudo de origen químico, mecánico o térmico.

VÍAS DE TRANSMISIÓN DEL DOLOR

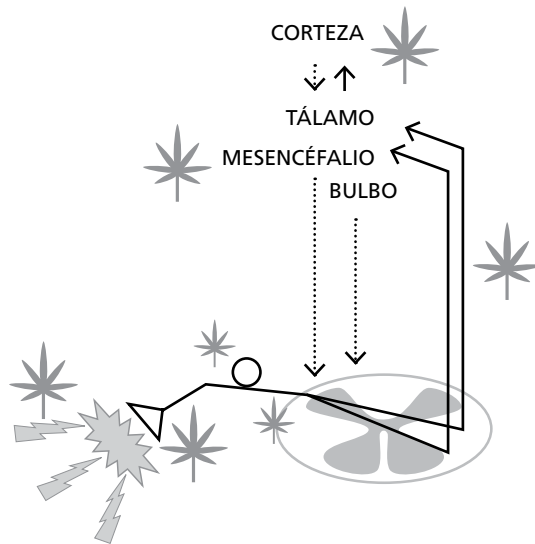
La búsqueda de fármacos analgésicos de acción central comparables a los opiáceos se ha traducido en muchos estudios con agonistas cannabinoides, sobre todo para el tratamiento del dolor en el cáncer, la migraña, la artritis, el dolor posoperatorio agudo, la esclerosis múltiple y el trauma medular.

Dolor neuropático de diferentes etiologías

El uso de cannabinoides se perfila más en el tratamiento de dolores neuropáticos que tienen en común un curso crónico (más de dos meses) y mala respuesta a los tratamientos tradicionales, independientemente de la etiología que los ha iniciado (lesiones de la médula espinal, amputación de un miem-

bro, cefaleas y otros de origen no especificado). En todos los casos los cannabinoides utilizados: extractos naturales, nabilona o AJA han mostrado efecto analgésico significativamente superior al placebo y aunque, como en los casos anteriores, su eficacia analgésica no es alta, no se debe olvidar que se trata de pacientes en los que otros tratamientos han fracasado.

CUADRO 1. VÍAS DE TRANSMISIÓN DEL DOLOR



Vías de transmisión de la señal dolorosa y localización de receptores cannabinoides. Los receptores se localizan en: tejidos periféricos no neurales, terminaciones nerviosas periféricas, ganglios dorsales, asta posterior, diferentes puntos de las vías ascendentes y en centros encefálicos que controlan no sólo la transmisión del estímulo sino también la actividad de las vías descendentes inhibitorias (trazo discontinuo).

Tomado de Martín Fontelles, M.I. y Goicoechea García, C.

Cannabis y dolor crónico: mecanismo de acción

- La localización de los receptores cannabinoides en las neuronas implicadas en la vía de transmisión de los estímulos nocivos no sólo se localizan en las neuronas sino también en las células gliales, que juegan un impor-

- tante papel en la amplificación del estímulo y en la cronificación del dolor.
- La activación de estos receptores reduce la actividad de las células gliales y evita la liberación de los mediadores que contribuyen a la cronificación del dolor.
 - La transmisión del estímulo doloroso es directamente dependiente de la liberación de diferentes mediadores tanto en tejidos periféricos, donde se liberan sustancias proinflamatorias y proalgésicas en respuesta a estímulos nocivos, cuanto en el SNC donde la transmisión del estímulo doloroso depende, inicialmente, de la liberación de glutamato en el asta posterior de la médula espinal y en la que también se implican otros neurotransmisores o mediadores, como la sustancia P, el ATP y diferentes interleuquinas o TNF, entre otros. Estas sustancias, que son liberadas por neuronas y/o células gliales, mantienen y potencian la transmisión dolorosa, son responsables de la cronificación del dolor y juegan un papel fundamental en el desarrollo de los dolores neuropáticos. El dolor con componente neuropático es el más rebelde a los tratamientos tradicionales y es en el tratamiento de este tipo de dolor donde los cannabinoides pueden jugar un papel más importante.
 - Además, es importante señalar que las lesiones neurales periféricas incrementan la expresión de receptores cannabinoides CB-1 en áreas relacionadas con la transmisión del dolor, como la médula y el tálamo (59) y que en dolores crónicos que se acompañan de lesiones neurales, pero no en dolores de origen inflamatorio, se incrementa la expresión de receptores CB-2 en la microglía (60). Por otro lado, el bloqueo de la actividad cannabinoide CB-1 reduce la actividad inhibitoria descendente que modula la transmisión del dolor crónico.
 - Los estudios experimentales han demostrado que el efecto antinociceptivo agudo está mediado por estimulación de receptores CB-1 localizados en el sistema nervioso central (SNC), aunque no se descarta la participación de receptores CB-2. En el dolor de tipo inflamatorio ambos subtipos de receptores juegan un papel importante, se han descrito mecanismos centrales -CB-2; CB-1- y periféricos -CB-2 ; CB-1-.
 - Es interesante señalar la participación de otros tipos de receptores en los efectos de los cannabinoides, como los receptores no-CB-1/CB-2 o los TPRV1 (Transient Potential Receptor subtype V1, también conocidos como receptores Vanilloides V1).

Presentaciones farmacéuticas de los cannabinoides utilizadas en el tratamiento del dolor:

- Dronabinol (THC sintético): cápsulas de 2,5, 5 y 10mg de THC generalmente indicada para náuseas y vómitos en dosis 10 a 25 mg/d.
- Nabilona (análogo sintético de THC): cápsulas de 0,5 a 1 mg, dosis de 1 a 4 mg/d.
- Acido ajulémico (AJA) o CT3, metabolito sintético de THC potente en el dolor inflamatorio y en el neuropático, 40 a 80 mg/d.

Antagonismo cannabinoide

Hace 10 años se demostró que el antagonista selectivo CB₁, rimonabant, inducía una supresión del apetito, así como la pérdida de peso en ratas adultas.

Estudios clínicos han demostrado la eficacia del rimonabant en el tratamiento de la obesidad, así como sobre parámetros metabólicos asociados a la obesidad, tales como niveles de triglicéridos y de colesterol. Fue discontinuado su uso en humanos por sus eventos psiquiátricos adversos.

Estudios adicionales han demostrado la interacción entre el receptor CB₁ y sus ligandos endógenos con distintos mediadores orexigénicos y anoréxicos como la leptina, el neuropéptido Y, la grelina, la orexina y los opioides endógenos. (70)

Otros antagonistas para este receptor están actualmente bajo estudio clínico, incluyendo el surinabant, que se encuentra actualmente en ensayos clínicos en fase II para el tratamiento del tabaquismo y el taranabant, en fase III para el tratamiento de la obesidad y del tabaquismo.

Potencial antitumoral de los cannabinoides

Con base en experimentos realizados en sistemas de cultivos celulares y en modelos animales de cáncer, se ha propuesto también que los cannabinoides podrían ser utilizados como agentes antitumorales.

Las características antiproliferativas de los componentes del cannabis fueron observadas por primera vez hace ya más de 30 años, en estudios de Munson en ratones y células de adenocarcinoma de pulmón. Hoy en día se sabe que una amplia variedad de cannabinoides vegetales, sintéticos y endógenos ejercen efectos antiproliferativos sobre un gran número de células tumorales en cultivo.

La administración de cannabinoides a ratones frena el crecimiento de varios tipos de xenotransplantes de células tumorales, por ejemplo de glioma (75), epiteloma de tiroides, linfoma y melanoma así como de carcinoma de pulmón, piel, páncreas y mama.

La administración local, mediante la inoculación intracraneal, de delta

9-THC y del agonista cannabinoide sintético WIN-55,212-2 reducía el crecimiento de células de glioma inoculadas en el cerebro de rata y, concomitantemente, aumentaba la supervivencia de estos animales (82). Se realizaron también estudios en ratones inmunodeficientes en los que se habían generado tumores mediante inyección subcutánea de células de glioma. La administración local de 9-THC, de WIN-55,212-2 o de JWH-133 (agonista selectivo del receptor cannabinoide CB₂) disminuía el crecimiento de dichas células y, en consecuencia, de los correspondientes tumores. (82) (83)

La inducción de los procesos antitumorales mencionados, y más en concreto el de la apoptosis, es posible gracias a la modulación que ejercen los receptores de cannabinoides sobre diversas rutas de señalización implicadas en el control de la proliferación y supervivencia celulares. Así, la acumulación de un mensajero proapoptótico como es el esfingolípido ceramida parece ser muy importante a la hora de disparar toda una cascada de eventos que incluyen la activación de la ruta de estrés del retículo endoplásmico y la inducción de los genes relacionados con esa respuesta, entre los que destacan el coactivador transcripcional p8 y la pseudoquinasa TRB3.

Varios estudios han permitido dilucidar, mediante la utilización de diversas técnicas bioquímicas, farmacológicas y de biología molecular, que el efecto antitumoral de los cannabinoides está mediado, al menos en parte, por la activación de los receptores CB₁ y CB₂.

Ello da lugar a su vez a varios eventos por los que se reduce la progresión tumoral, entre los que hasta ahora parecen destacarse la muerte por apoptosis de las células tumorales y la disminución de la vascularización (angiogénesis) de los tumores.

Otros factores muy probablemente implicados en el bloqueo del crecimiento tumoral por cannabinoides incluyen la inhibición de la proliferación e invasividad de las células tumorales y la estimulación de la diferenciación de dichas células.

Cabe destacar, además, que los efectos antiproliferativos de los cannabinoides parecen ser selectivos de las células tumorales, ya que la supervivencia de las correspondientes células "normales" no transformadas no se ve afectada (o incluso se ve favorecida) por la administración de estos compuestos.

Ello respalda la idea de que los receptores cannabinoides regulan los mecanismos de supervivencia y muerte celulares de manera diferente en células tumorales y no tumorales.

Resumiendo lo anterior y como posibles pasos futuros del sistema cannabinoide:

Avances recientes en la farmacología:

1. la acción analgésica, ya sea en el dolor postoperatorio o neuropático, en particular en pacientes con trastornos espásticos o neoplásicos;
2. el tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia;
3. los trastornos espásticos y otros síntomas relacionados, sobre todo en pacientes con esclerosis múltiple, Huntington o lesiones medulares;
4. síndromes caquético-anoréxicos en pacientes con SIDA o cáncer terminal.

Otras indicaciones de interés teórico, aunque todavía falta una evidencia clínica definitiva incluyen el glaucoma, los trastornos inflamatorios del tubo digestivo, ciertos tipos de shock, trastornos de carácter ansioso, depresión y patología tumoral. Finalmente, otras posibles aplicaciones de fármacos CB1/CB2 incluyen la osteoporosis, las alteraciones motoras de la enfermedad de Parkinson, incluyendo las discinesias inducidas por el tratamiento de levodopa en este trastorno y la patología hepática crónica.

Desde el punto de vista del uso clínico, un extracto de cannabis que contiene cantidades similares de 9-THC y cannabidiol, el sativex, está autorizado en varios países europeos y en Canadá para el tratamiento sintomático del dolor neuropático en adultos con esclerosis múltiple y también como coadyuvante del tratamiento con analgésicos en pacientes adultos con cáncer avanzado.

Derivados sintéticos del 9-THC, como dronabinol y nabilona están aprobados en Estados Unidos y en Europa para el tratamiento de las náuseas y vómitos secundarios a quimioterapia anticancerosa.

Por otra parte, la indicación terapéutica en neuroprotección y memoria ha sido también ensayada, aunque los resultados de las fases clínicas con dextranabinol, un análogo sintético que también interactúa con el sistema NMDA, no han sido satisfactorios hasta ahora.

Es posible que una segunda generación de agonistas cannabinoides que presentan mayor selectividad que el 9-THC o la nabilona puedan ser introducidos pronto en la clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Mechoulam R. et al.:** The cannabinoid system: a chemist's point of view, marijuana and madness. Cambridge Univ. Press, 2004.
2. **Randall M. D.:** Endocannabinoids and the hematological system. *Br. J. Pharmacol.*, (2007); 152: 671-75.
3. **Felder C. C., Nielsen A., Briley E. M., Palkovits M., Priller J., Axelrod J. y col.:** Isolation and measurement of the endogenous cannabinoid receptor agonist, anandamide, in brain and peripheral tissues of human and rat. *FEBS Lett.*, (1996); 393: 231-5.
4. **Sugiura T., Waku K.:** Cannabinoid receptors and their endogenous ligands. *Biochem. J.*, (2002); 132: 7-12.
5. **Sugiura T., Kishimoto S., Oka S., Gokoh M.:** Biochemistry, pharmacology and physiology of 2-arachidonoylglycerol, an endogenous cannabinoid receptor ligand. *Prog. Lipid. Res.*, (1996), (2006); 45: 405-46.
6. **Mackie K.:** Mechanisms of CB1 receptor signaling: endocannabinoid modulation of synaptic strength. *Int. J. Obesity*, (2006); 30: S 19-S23.
7. **Venekens R., Owsianik G., Nilius B.:** Vanilloid transient receptor potential cation channels: an overview. *Curr. Pharm. Des.*, (2008); 14: 18-31.
8. **Stahel P. F., Smith W. R., Bruchis J. y Rabb C. H.:** Peroxisome proliferator-activated receptors: "key" regulators of neuroinflammation after traumatic brain injury. *PPAR Res.*, 2008; 538-141-8.
9. **Nagayama T., Sinor A. D., Simon R. P., Chen J., Graham S. H., Jin K. y col.:** Cannabinoids and neuroprotection in global and focal cerebral ischemia and in neuronal cultures. *J. Neurosci.*, (1999. 19: 2.987-2.995.
10. **van der Stelt M., Veldhuis W. B., Bar P. R., Veldink G. A., Vliegthart J. F., Nicolay K.:** Neuroprotection by Delta9-tetrahydrocannabinol, the main active compound in marijuana, against ouabain-induced in vivo excitotoxicity. *J. Neurosci.*, (2001a); 21: 6.475-6.479.
11. **Gómez del Pulgar J., De Ceballos M. L., Guzmán M., Velasco G.:** Cannabinoids protect astrocytes from ceramide-induced apoptosis through the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B pathway. *J. Biol. Chem.*, (2002); 277: 36.527-533.
12. **Aguado T., Palazuelos J., Monory K., Stella N., Cravatt B., Lutz B. y col.:** The endocannabinoid system promotes astroglial differentiation by acting on neural progenitor cells. *J. Neurosci.* (2006); 26: 1.551-61.
13. **Basavarajappa B. S.:** Neuropharmacology of the endocannabinoid signaling system-molecular mechanisms, biological actions and synaptic plasticity. *Curr. Neuropharmacol.*, (2007); 5: 81-97.
14. **Fernández Ruiz J., Berrendero F., Hernandez M. L., Ramos J. A.:** The endogenous cannabinoid system and brain development. *Trends Neurosci.*, (2000); 23: 14-20.
15. **Martínez Orgado J., Fernández López D., Lizasoain I., Romero J.:** The seek of neuroprotection:

- introducing cannabinoids. *Recent Patents CNS Drug Discov.* (2007); 2: 131-139.
16. **Volpe J. J.:** Hypoxic-ischemic encephalopathy: neuropathology and pathogenesis. In: *Neurology of the Newborn.* (Volpe J. J., ed.), Philadelphia, W. B. Saunders Co. (2001); pp. 296-330.
 17. **Allan S. M., Rothwell N. J.:** Cytokines and acute neurodegeneration. *Nat. Rev. Neurosci.*, (2001); 2: 734-740.
 18. **Volpe J. J.:** Hypoxic-ischemic encephalopathy: neuropathology and pathogenesis. In: *Neurology of the Newborn.* (Volpe J. J., ed.). Philadelphia, W. B. Saunders Co., (2001); pp. 296-330.
 19. **Silveira R. C. y Procianoy R. S.:** Interleukin-6 and tumor necrosis factor- α levels in plasma and cerebrospinal fluid of term newborn infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J. Pediatr.*, (2003); 143: 625-629.
 20. **Ashton J. C., Glass M.:** The cannabinoid CB2 receptor as a target for inflammation-dependent neurodegeneration. *Curr. Neuropharmacol.*, (2007); 5: 73-80.
 21. **Franklin A., Parmentier Batteur S., Walter L., Greenberg D. A., Stella N.:** Palmitoylethanolamide increases after focal cerebral ischemia and potentiates microglial cell motility. *J. Neurosci.*, (2003); 23: 7.767-75.
 22. **Hansen H. H., Schmid P. C., Bittigau P., Lastres Becker I., Berrendero F., Manzanares J. y col.:** Anandamide, but not 2-arachidonoylglycerol, accumulates during in vivo neurodegeneration. *J. Neurochem.*, (2001); 78: 1.415-27.
 23. **Panikashvili D., Simeonidou C., Ben Shabat S., Hanus L., Breuer A., Mechoulam R., y col.:** An endogenous cannabinoid (2-AG) is neuroprotective after brain injury. *Nature*, (2001); 413: 527-531.
 24. **Van der Stelt M., Veldhuis W. B., van Haften G. W., Fezza F., Bisogno T., Bar P. R. y col.:** Exogenous anandamide protects rat brain against acute neuronal injury in vivo. *J. Neurosci.*, (2001b); 21: 8.765-71.
 25. **Mechoulam R., Lichtman A. H.:** Stout guards of the central nervous system. *Science*, (2003); 302: 65-67.
 26. **Fowler C. J.:** Plant-derived, synthetic and endogenous cannabinoids as neuroprotective agents. Non-psychoactive cannabinoids, "entourage" compounds and inhibitors of N-acylethanolamine breakdown as therapeutic strategies to avoid psychotropic effects. *Brain Res. Rev.*, (2003); 41: 26-43.
 27. **Baker D., Pryce G., Giuffrida A., Thompson A.:** The therapeutical potential of cannabis. *Lancet Neurol.* (2003); 2: 291-298.
 28. **Pertwee R. G., Nash K., Trayhurn P.:** Evidence that the hypothermic response of mice to delta-9-tetrahydrocannabinol is not mediated by changes in thermogenesis in brown adipose tissue. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, (1991); 69: 767-770.
 29. **Leker R. R., Gai N., Mechoulam R., Ovadia H.:** Drug-induced hypothermia reduces ischemic damage: effects of the cannabinoid HU-210. *Stroke*, (2003); 34: 2.000-06.

30. **Ong J., Plane J. M., Parent J. M., Silverstein F. S.:** Hypoxic-ischemic injury stimulates subventricular zone proliferation and neurogenesis in the neonatal rat. *Pediatr. Res.* (2005); 58: 600-606.
31. **Yang Z., Covey M. V., Bitel C. L., Ni L., Jonakait G. M., Levison S. W.:** Sustained neocortical neurogenesis after neonatal hypoxic/ischemic injury. *Ann. Neurol.*, (2007); 61: 199-208.
32. **Fowler C. J.:** Plant-derived, synthetic and endogenous cannabinoids as neuroprotective agents. Non-psychoactive cannabinoids, 'entourage' compounds and inhibitors of N-acyl ethanolamine breakdown as therapeutic strategies to avoid psychotropic effects. *Brain Res. Rev.* (2003); 41: 26-43.
33. **Docagne F., Muñetón V., Clemente D., Ali C., Loría F., Correa F. y col.:** Excitotoxicity in a chronic model of multiple sclerosis: neuroprotective effect of cannabinoids through CB1 and CB2 receptor activation. *Mol. Cell. Neurosci.*, (2007); 34: 551-61.
34. **Ortega Gutiérrez S., Molina Holgado E., Guaza C.:** Effect of anandamide uptake inhibition in the production of nitric oxide and in the release of cytokines in astrocyte cultures. *Glia*, (2005); 52: 163-168.
35. **Eljaschewitsch E., Witting A., Mawrin C., Lee T., Schmidt P. M., Wolf S. y col.:** The endocannabinoid anandamide protects neurons during CNS inflammation by induction of MKP-1 in microglial cells. *Neuron.* (2006); 49: 67-79.
36. **Marsicano G., Moosmann B., Hermann H., Lutz B., Behl C.:** Neuroprotective properties of cannabinoids against oxidative stress: role of the cannabinoid receptor CB1. *J. Neurochem.*; 80: 448-456.
37. **Hampson A. J., Grimaldi M., Axelrod J., Wink D.:** Cannabidiol and (-) Delta9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, (1998); 95: 8.268-73.
38. **Marsicano G., Goodenough S., Monory K., Hermann H., Eder M., Cannich A. y col.:** CB1 cannabinoid receptors and on-demand defense against excitotoxicity. *Science*, (2003); 302: 84-88.
39. **Lastres Becker I., Molina Holgado F., Ramos J. A., Mechoulam R., Fernández Ruiz J.:** Cannabinoids provide neuroprotection against 6-hydroxydopamine toxicity in vivo and in vitro: relevance to Parkinson's disease. *Neurobiol. Dis.*, (2005); 19: 96-107.
40. **Howlett A. C., Breivogel C., Childers S. R., Deadwyler S. A., Hampson R. E. y Porrino L. J.:** Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology*, (2004); 47: 345-358.
41. **Fowler C. J.:** Plant-derived, synthetic and endogenous cannabinoids as neuroprotective agents. Non-psychoactive cannabinoids, 'entourage' compounds and inhibitors of N-acyl ethanolamine breakdown as therapeutic strategies to avoid psychotropic effects. *Brain Res. Rev.* (2003); 41: 26-43.
42. **Hajos N., Ledent C., Freund T. F.:** Novel cannabinoid-sensitive receptor mediates inhibition

- of glutamatergic synaptic transmission in the hippocampus. *Neuroscience*, (2001); 106: 1-4.
43. **Berger R., Garnier Y.:** Perinatal brain injury. *J Perinat. Med.*, (2000); 28: 261-285.
 44. **Martínez Orgado J., Fernández Frutos B., González R., Romero E., Uriguen L., Romero J. y col.:** Neuroprotection by the cannabinoid agonist WIN-55212 in an in vivo newborn rat model of acute severe asphyxia. *Brain Res. Mol. Brain Res.*, (2003).
 45. **Ferriero D. M.:** Neonatal brain injury. *N. Engl. J. Med.* (2004); 351: 1.985-95.
 46. **Martínez Orgado J., Fernández López D., Moro M. A., Lizasoain I.:** Nitric oxide synthase as a target for the prevention of hypoxic-ischemic newborn brain damage. *Curr. Enzym. Inhib.*, (2006); 2: 219-229.
 47. **Mechoulam R., Panikashvili D., Shohami E.:** Cannabinoids and brain injury: therapeutic implications. *Trends Mol. Med.* (2002); 8: 58-61.
 48. **Baker D., Pryce G., Giuffrida A., Thompson A.:** The therapeutical potential of cannabis. *Lancet. Neurol.*, (2003); 2: 291-298.
 49. **Zajicek J., Fox P., Sanders H., Wright D., Vickery J., Nunn A. y col.:** Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, (2003); 362:1.517-26.
 50. **Wade D. T., Makela P., Robson P., House H., Bateman C.:** Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Multiple Sclerosis*, (2004); 10(4): 434-41.
 51. **Wade D. T., Robson P., House H., Makela P., Aram J.:** A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clinical Rehab.*, (2003); 17 (1): 21-9.
 52. **Svendson K. B., Jensen T. S., Bach F. W.:** Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomized double-blind placebo-controlled crossover trial. *Br. Med. J.*, (2004); 329 (7460): 253.
 53. **Rog D. J., Nurmikko T. J., Friede T., Young C. A.:** Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology*, (2005); 65 (6): 812- 9.
 54. **Reynolds J. R.:** Therapeutically uses and toxic effects of Cannabis Indica. *Lancet*, (1890); 22: 637.
 55. **Ibrahim M. M., Porreca F., Lai J., Albrecht P. J., Rice F. L., Khodorova A. y col.:** CB2 cannabinoid receptor activation produces antinociception by stimulating peripheral release of endogenous opioids. *PNAS*, (2005); 102: 3.093-98.
 56. **Pinsger M., Schimetta W., Volc D., Hiermann E., Riederer F., Pözl W.:** Benefits of an add-on treatment with the synthetic cannabin mimetic nabilone on patients with chronic pain - a randomized controlled trial. *Wien Klin. Wochenschr.*, (2005); 118 (11-12): 327-35.
 57. **Karst M., Salim K., Burstein S., Conrad I., Hoy L., Schneider U.:** Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *JAMA*, (2003); 290 (13): 1.757-62.

58. **Yiangou Y., Facer P., Durrenberger P., Chessell I. P., Naylor A., Bountra C. y col.:** COX-2, CB2 and P2X7-immunoreactivities are increased in activated microglial cells/macrophages of multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis spinal cord. *BMC*, (2006); 6:12.
59. **Siegling A., Hofmann H. A., Denzer D., Mauler F., De Vry J.:** Cannabinoid CB(1) receptor upregulation in a rat model of chronic neuropathic pain. *Eur. Pharmacol.*, (2001); 415: R5-R7.
60. **Zhang J., Hoffert C., Vu H. K., Groblewski T., Ahmad S., O'Donnell D.:** Induction of CB2 receptor expression in the rat spinal cord of neuropathic but not inflammatory chronic pain models. *European Journal of Neuroscience*, (2003); 17 (12): 2.750-54.
61. **Monhemius R., Azami J., Green D. L., Roberts M. H.T.:** (2001). CB1 receptor mediated analgesia from the Nucleus Reticularis Gigantocellularis pars alpha is activated in an animal model of neuropathic pain. *Brain Res.*, (2003); 908: 67-74.
62. **Mechoulam R., Ben-Shabat S., Hanus L., Ligumsky M., Kaminski N. E., Schatz A. R. y col.:** Identification of an endogenous 2- monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem. Pharmacol.*, (1995); 50: 83-90.
63. **Romero Sandoval A., Eisenach J. C.:** Spinal cannabinoid receptor type 2 activation reduces hypersensitivity and spinal cord glial activation after paw incision. *Anesthesiology*, (2007); 106 (4): 787-94.
64. **Martin W. J., Loo C. M., Basbaum A.:** Spinal cannabinoids are anti-allodynic in rats with persistent inflammation. *Pain*, (1999); 82 (2): 199-205.
65. **Guindon J., Desroches J., Beaulieu P.:** The antinociceptive effects of intraplantar injections of 2-arachidonoyl glycerol are mediated by cannabinoid CB2 receptors. *Br. J. Pharmacol.*, (2007); 150 (6): 693-701.
66. **Amaya F., Shimosato G., Kawasaki Y., Hashimoto S., Tanaka Y., Ji R. R. y col.:** Induction of CB1 cannabinoid receptor by inflammation in primary afferent neurons facilitates antihyperalgesic effect of peripheral CB1 agonist. *Pain*, (2006); 124 (1-2): 175-83.
67. **Jeske N. A., Patwardhan A. M., Gamper N., Price T. J., Akopian A. N., Hargreaves K. M.:** Cannabinoid WIN 55.212-2 regulates TRPV1 phosphorylation in sensory neurons. *J. Biol. Chem.*, (2006); 281 (43): 32.879-90.
68. **Svendsen K. B., Jensen T. S., Bach F. W.:** Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomized double-blind placebo-controlled crossover trial. *Br. Med. J.*, (2004); 329 (7460): 253.
69. **Salim K., Schneider U., Burstein S., Hoy L., Karst M.:** Pain measurements and side effect profile of the novel cannabinoid ajulemic acid. *Neuropharmacology*, (2005); 48 (8): 1.164-71.
70. **Lange J. H., Kruse C. G.:** Cannabinoid CB1 receptor antagonists in therapeutic and structural perspectives. *Chem. Rec.*, (2008); 8: 156-168.
71. **Bifulco M., Di Marzo V.:** Targeting the endocannabinoid system in cancer therapy: a call for further research. *Nat. Med.*, (2002); 8: 547-550.
72. **Guzmán M.:** Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat. Rev. Cancer*; 3: 745-55.

- 73. Velasco G., Carracedo A., Blázquez C., Lorente M., Aguado T., Haro A. y col.:** Cannabinoids and gliomas. *Mol. Neurobiol.*; 36: 60-7.
- 74. Munson A. E., Harris L. S., Friedman M. A., Dewey W. L., Carchman R. A.:** Antineoplastic activity of cannabinoids. *J. Natl. Cancer Inst.*; 55: 597-602.
- 75. Galve Roperh I., Sánchez C., Cortés M. L., Gómez del Pulgar T., Izquierdo M., Guzmán M.:** Anti-tumoral action of cannabinoids: involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. *Nat. Med.*; 6: 313-19.
- 76. Bifulco M., Laezza C., Portella G., Vitale M., Orlando P., De Petrocellis L. y col.:** Control by the endogenous cannabinoid system of ras oncogene-dependent tumor growth. *FASEB J.*, (2001); 15: 2.745-47.
- 77. Mc Kallip R. J., Lombard C., Fisher M., Martin B. R., Ryu S., Grant S. y col.:** Targeting CB2 cannabinoid receptors as a novel therapy to treat malignant lymphoblastic disease. *Blood*, (2002); 100: 627-34.
- 78. Blázquez C., Carracedo A., Barrado L., Real P. J., Fernández Luna J. L., Velasco G. y col.:** Cannabinoid receptors as novel targets for the treatment of melanoma. *FASEB J.*, (2006); 20: 2.633-35.
- 79. Casanova L., Blázquez C., Fernández Aceñero M. J., Villanueva C., Huffman J., Jorcano J. L. y col.:** Inhibition of skin tumor growth and angiogenesis in vivo by activation of cannabinoid receptors. *J. Clin. Invest.*, (2003); 111: 43-50.
- 80. Carracedo A., Gironella M., Lorente M., García S., Guzmán M., Velasco G. y col.:** Antitumoral effect of cannabinoids on pancreatic cancer. *Cancer Res.*; 66: 6.748-55.
- 81. Ligresti A., Moriello A. S., Starowicz K., Matías I., Pisanti S., De Petrocellis L. y col.:** Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, (2006); 318: 1.375-87.
- 82. Galve Roperh I., Sánchez C., Cortés M. L., Gómez del Pulgar T., Izquierdo M., Guzmán M.:** Antitumoral action of cannabinoids: involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. *Nat. Med.*, (2000); 6: 313-19.
- 83. Sánchez C., de Ceballos M. L., Gómez del Pulgar T., Rueda D., Corbacho C., Velasco G. y col.:** Inhibition of glioma growth in vivo by selective activation of the CB2 cannabinoid receptor. *Cancer Res.*, (2001); 61: 5.784-89.
- 84. Velasco G., Carracedo A., Blázquez C., Lorente M., Aguado T., Haro A. y col.:** Cannabinoids and gliomas. *Mol. Neurobiol.*, (2007); 36: 60-7.
- 85. Guzmán M., Duarte M. J., Blázquez C., Ravina J., Rosa M. C., Galve Roperh I. y col.:** A pilot clinical study of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br. J. Cancer*, (2006); 95: 197-203.
- 86. Carracedo A., Lorente M., Egia A., Blázquez C., García S., Giroux V. y col.:** The stress-regulated protein p8 mediates cannabinoid-induced apoptosis of tumor cells. *Cancer Cell.*, (2006); 9: 301-12.
- 87. Portella G., Laezza C., Laccetti P., De Petrocellis L., Di Marzo V., Bifulco M.:** Inhibitory

effects of cannabinoid CB1 receptor stimulation on tumor growth and metastatic spreading: actions on signals involved in angiogenesis and metastasis. *FASEB J.*, (2003); 17: 1.771-73.

88. Pertwee R. G.: Ligands that target cannabinoid receptors in the brain: from THC to anandamide and beyond. *Addict Biol.*, (2008); 13: 147-159.

89. Sagredo O., García Arencibia M., de Lago E., Finetti S., Decio A., Fernández Ruiz J.: Cannabinoids and neuroprotection in basal ganglia disorders. *Mol. Neurobiol.*, (2007); 36: 82-91.

c7.

Lóbulo frontal: desafíos clínicos en Psiquiatría

Dr. Guillermo Dorado

INTRODUCCIÓN

Los lóbulos frontales son los moduladores esenciales de las facultades cognitivas y mentales superiores. Su daño produce resultados catastróficos en la conducta humana, situación que puede verse en psiquiatría en diferentes presentaciones clínicas, ya sea aquellas de sustrato neurológico con lesión objetivable (por ejemplo demencias de diferente etiología) o bien en otros cuadros donde existe una alteración funcional (trastornos depresivos). El conocimiento actual de sus estructuras básicas, funcionamiento y comando a través de sus circuitos sobre las demás estructuras cerebrales, ha facilitado el entendimiento fisiopatológico de los síndromes frontales.

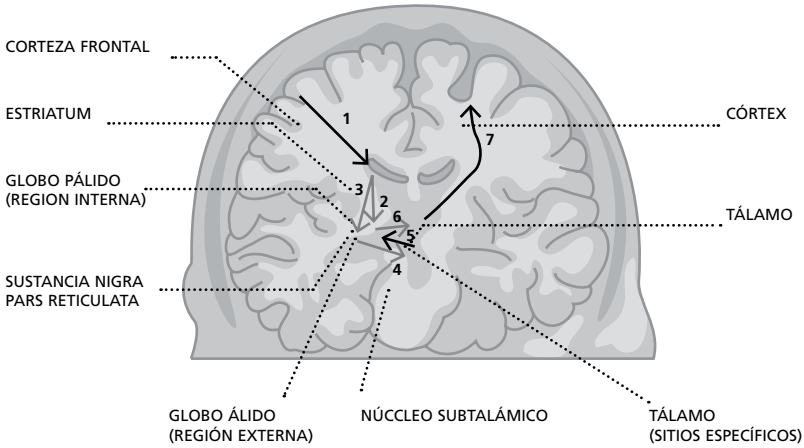
Existen 7 circuitos (loops) fronto-subcorticales directos e indirectos, 4 de ellos de carácter inhibitorio y 3 de carácter excitatorio: (Cuadros 1, 2, 3)

Inhibitorios

a. Vía del estriado a la parte interna del globo pálido (GP) y a la sustancia nigra pars reticulata (SN). Este circuito utiliza GABA y sustancia P asociadas con receptores dopaminérgicos D1.

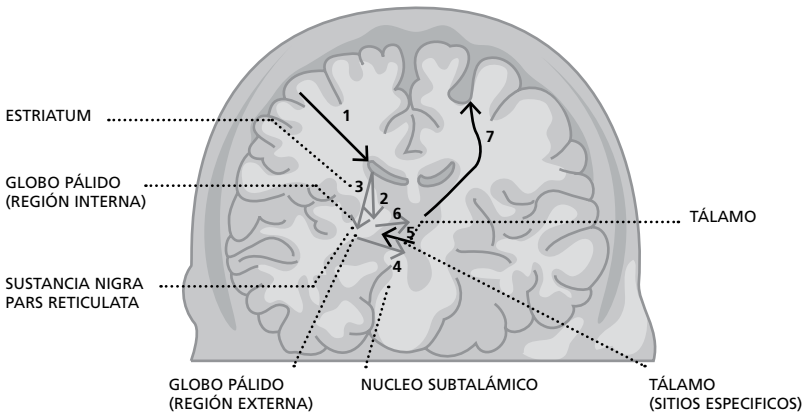
CUADRO 1. SIETE CIRCUITOS (LOOPS) FRONTALES SUBCORTICALES DIRECTOS E INDIRECTOS

Estructuras anatómicas relacionadas



CUADRO 2. CIRCUITOS (LOOPS) FRONTALES SUBCORTICALES DIRECTOS E INDIRECTOS

Inhibitorios 4



continúa en página siguiente

- 2 VÍA DEL ESTRIATUM A LA PARTE INTERNA DEL GLOBO PÁLIDO Y A LA SUSTANCIA NIGRA PARS RETICULATA: CIRCUITOS DIRECTOS INHIBITORIOS GABA Y FIBRAS DE SUSTANCIA P ASOCIADAS CON RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS D1

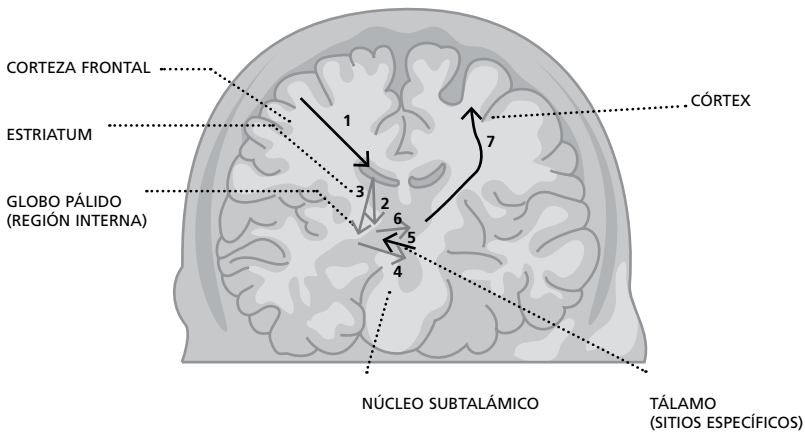
- 4 CIRCUITO INHIBITORIO INDIRECTO DESDE EL ESTRIATUM AL GLOBO PÁLIDO (EXTERNO). MEDIADO POR FIBRAS GABA- ENCEFÁLICAS (ASOCIADAS CON RECEPTORES DE DOPAMINA D2.)

- 4 CIRCUITO INHIBITORIO INDIRECTO DE FIBRAS GABA QUE VAN DEL GLOBO PÁLIDO (EXTERNO) AL NÚCLEO SUBTÁLAMICO.

- 7 FLUJO INHIBITORIO DE LOS GANGLIOS BASALES VIA GABA DESDE EL GLOBO PÁLIDO (INTERNO) – SUSTANCIA NIGRA PARS RETICULATA, QUE VA A SITIOS TALÁMICOS ESPECÍFICOS.

CUADRO 3. CIRCUITOS (LOOPS) FRONTALES SUBCORTICALES DIRECTOS E INDIRECTOS

Exitatorios 3



- 1 FIBRAS CORTICOESTRIATALES EXCITATORIAS GLUTAMATERGICAS.

- 5 LAZO INDIRECTO EXCITATORIO GLUTAMINÉRGICO, FIBRAS DESDE EL NÚCLEO SUBTÁLAMICO HASTA EL GLOBO PÁLIDO (INTERNO), SUSTANCIA NIGRA PARS RETICULATA.

- 7 FIBRAS TALÁMICAS EXCITATORIAS QUE RETORNAN AL CÓRTEX (DEMOSTRADAS EN EL HEMISFERIO CONTRALATERAL POR CONVENIENCIA).

- b. Vía del estriado a la parte externa del GP, mediado por fibras GABA-encefálicas y asociadas con receptores dopaminérgicos D2.
- c. Vía del GP externo al núcleo subtalámico, utilizando GABA.
- d. Vía desde el GP interno - sustancia nigra a sitios talámicos específicos, utilizando GABA.

Excitatorios

- a. Vía córtico-estriatal, utilizando glutamato.
- b. Vía indirecta desde el núcleo subtalámico hasta el GP interno y SN pars reticulata, utilizando glutamato.
- c. Vías eferentes desde el tálamo que retornan al córtex, utilizando glutamato.

Ahora bien, si tomamos los circuitos corticales (descendentes) que se proyectan hacia estructuras subcorticales, podemos describir 3 de ellos de relevancia en la conducta humana y en situaciones patológicas como las psicosis. (Cuadro 4)

CUADRO 4. TRES DE LOS CINCO CIRCUITOS FRONTALES CORTICALES BÁSICOS EN LA CONDUCTA Y EN LA PSICOSIS

CIRCUITO	FUNCIÓN	ALTERACIÓN
PREFRONTAL DORSOLATERAL	EJECUTIVA	DISFUNCIÓN EJECUTORA
ORBITOFONTAL LATERAL	INHIBICIÓN SOCIAL CRÍTICA ASOCIACIONES OBJETO/AFECTO	DESINHIBICIÓN
MEDIAL	AFECTO-EMOCIONES APETITO	
CÍNGULO ANTERIOR	MOTIVACIÓN	APATÍA

Cada circuito cerrado, tiene neuronas especializadas que se encuentran anatómicamente separadas de las cadenas neuronales de los demás circuitos circundantes, aunque también existen algunas conexiones que los unen a otras regiones que comparten funciones.

1. Circuito prefrontal dorsolateral: de eminente función ejecutiva, su alteración producirá distintos grados de disfunción ejecutiva.
2. Circuito orbitofrontal lateral y medial: sus funciones tienen que ver con la inhibición social, el deber moral, la crítica, aspectos emocionales y afectivos y regulación del apetito. Su alteración producirá distintos grados de conductas desinhibidas. En casos de alteraciones severas pueden aparecer descontrol de los impulsos, brotes explosivos de agresividad, lenguaje inapropiado, jocosidad y pérdida de la sensibilidad interpersonal. Frecuentemente se confunde este cuadro con episodios de manía o trastorno antisocial o límite de la personalidad.
3. Circuito del cíngulo anterior. Su función es esencialmente de motivación, por lo que su alteración producirá distintos grados de apatía.

Estos diferentes circuitos corticales descendentes siguen 2 principios fundamentales: en cada circuito encontramos el mismo grupo de estructuras básicas (lóbulo frontal-estriado-GP-SN-tálamo), y cada circuito utiliza los mismos neurotransmisores en cada sitio anatómico. Los distintos sistemas de neurotransmisión involucrados son:

Dopaminérgico
 Acetilcolinérgico
 Noradrenérgico
 Serotoninérgico
 Glutamatérgico
 Neuropeptídico

De la alteración de los 3 circuitos corticales descendentes surgen 3 síndromes clínicos diferentes y característicos:

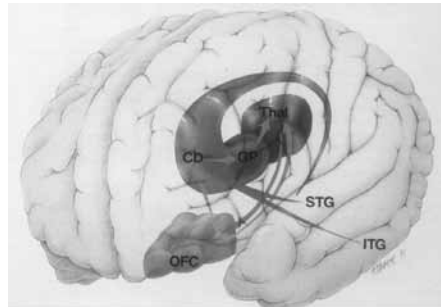
1. síndrome disejecutivo: estos pacientes son concretos, distráctiles y perseverantes, tienen alteraciones en el razonamiento y la flexibilidad cognitiva, una profunda pasividad del comportamiento espontáneo (por lo que pueden aparecer apáticos o irritables), dificultades en las pruebas diseñadas para determinar las habilidades en resolución de problemas (test de Stroop, trail making test A, B), incapacidad para mantener, priorizar y redireccionar su atención (por lo que si no son constantemente dirigidos presentan comportamientos desorganizados y sin propósito) e incapacidad para realizar nuevas secuencias motoras;
2. síndrome de desinhibición orbitofrontal: estos pacientes presentan des-

- control de impulsos, brotes explosivos de agresividad, lenguaje inapropiado, jocosidad y pérdida de la sensibilidad interpersonal;
3. síndrome apático mesial-frontal: el paciente se ve deprimido, pero sin la disforia, las cogniciones negativas y los signos neurovegetativos de la depresión mayor. (Cuadros 5, 6, 7 y 8)

CUADRO 5. CIRCUITO ORBITOFRONTAL

La corteza orbitofrontal se ubica sobre el techo de la órbita y a menudo está sujeta a contusiones en las lesiones por aceleración/ desaceleración.

Tiene conexiones con la corteza paralímbica (elaboración e integración de impulsos límbicos), recibe información altamente procesada acerca de la experiencia del individuo de un estímulo del ambiente, y las consecuencias anticipadas de varias respuestas comportamentales ante el mismo.



CUADRO 6. SINDROME DISEJECUTIVO

Estos pacientes son concretos, distráctiles y perseverantes, tienen alteraciones en el razonamiento y la flexibilidad mental, una profunda pasividad del comportamiento espontáneo, (por lo cual pueden parecer apáticos, e irritables), dificultades en las pruebas diseñadas para determinar las habilidades en resolución de problemas, incapacidad para mantener, priorizar y redireccionar su atención (por lo que si no son constantemente dirigidos presentan comportamientos desorganizados y sin propósito), e incapacidad para realizar nuevas secuencias motoras.

CUADRO 7. SINDROME DE DESINHIBICIÓN ORBITOFRONTAL

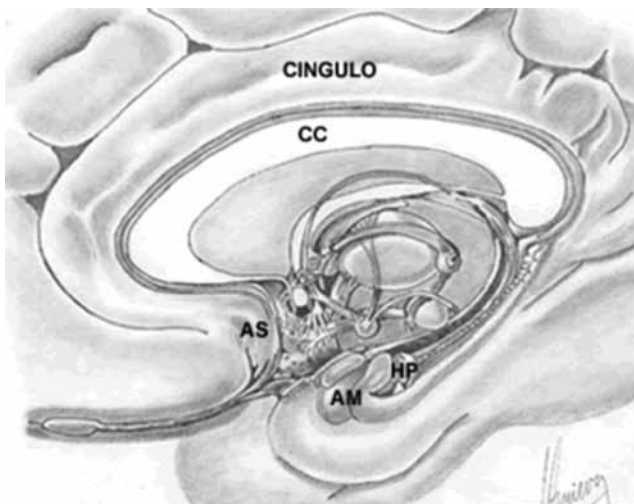
Estos pacientes presentan discontrol de impulsos, brotes explosivos de agresividad, lenguaje inapropiado, jocosidad y pérdida de la sensibilidad interpersonal. A menudo se confunde este cuadro con manía o trastorno antisocial de la personalidad.

CUADRO 8. SINDROME APÁTICO MESIAL- FRONTAL

El paciente se ve deprimido, pero sin la disforia, las cogniciones negativas y los signos neurovegetativos de la depresión mayor.

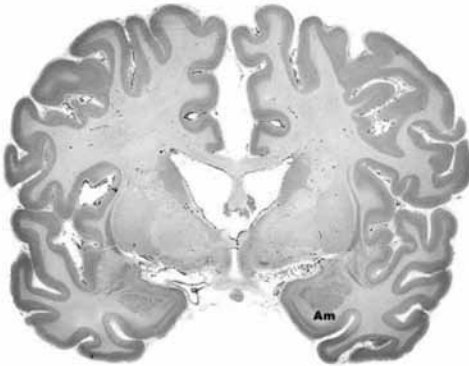
Estos circuitos descritos involucran, además, estructuras subcorticales de relevancia, como la amígdala, el hipocampo, el hipotálamo, y estructuras como el locus coeruleus y los núcleos del rafe, estas últimas responsables de la síntesis de la noradrenalina y la serotonina, respectivamente. Ante una situación de estrés, la amígdala va a dar la respuesta condicionada de miedo, ansiedad, escape, lucha o parálisis. El hipocampo, en base a su banco de memoria, va a evaluar el peligro, y si el estímulo no es demasiado importante, inhibe (apaga) a la amígdala. En cambio si el estímulo estresante es muy fuerte, no se produce el apagado de la amígdala, continúa la percepción amenazante con la consiguiente liberación de la amígdala y aparición de la respuesta de miedo condicionado, la liberación de glucocorticoides desde el hipotálamo y las respuestas motoras respectivas (parálisis, escape, lucha). (Cuadros 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 y 16)

CUADRO 9. CENTROS LÍMBICOS RELACIONADOS



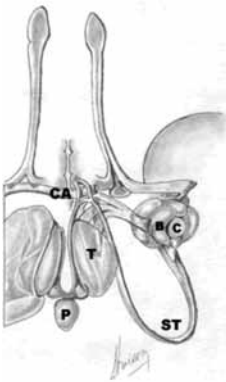
AM: Amígdala
 HP: Hipocampo
 AS: Área septal
 Cíngulo

CUADRO 10. NÚCLEO AMIGDALINO



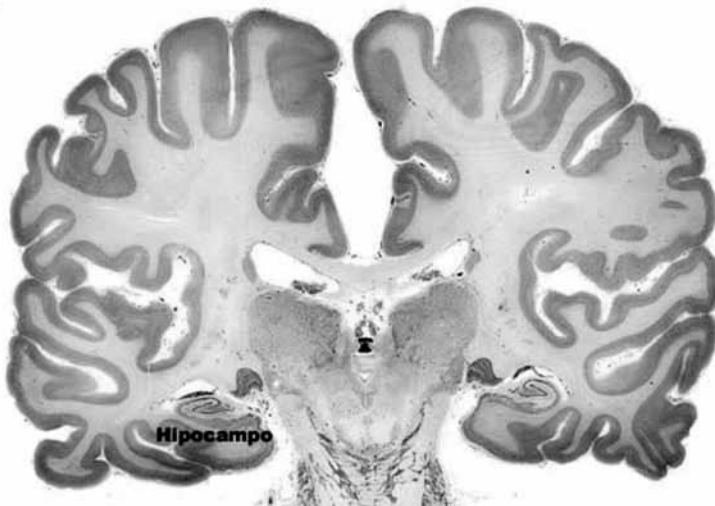
- Preparación de Nissl
- N. propio del lóbulo temporal
- Procesa el miedo y la ansiedad.
- Interpreta estímulos amenazantes
- Carácter emocional a las experiencias
- Enlaza memoria con afectividad
- Construye la memoria traumática y emocional.
- Se relaciona con el ataque, la defensa, el alerta y el miedo

CUADRO 11.

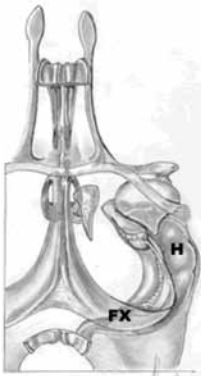


- B: N. Basolateral
- C: N central
- ST: Stría terminalis
- CA: Comisura anterior
- T: Tálamo
- P: Pineal

CUADRO 12. HIPOCAMPO



CUADRO 13. HIPOCAMPO



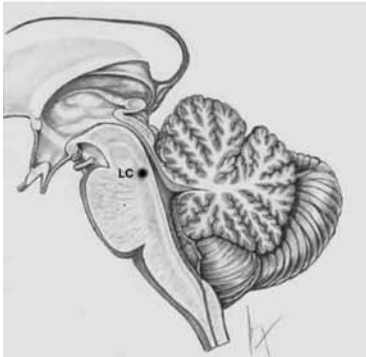
- Ubicado en lo profundo del lóbulo temporal
- Todas las experiencias pasan por el hipocampo
- Le da la configuración espacial y el tiempo a los recuerdos
- Se relaciona con la memoria reciente, la explícita, declarativa (listas - hechos)

CUADRO 14. NEUROBIOLOGÍA DE LOS ESTADOS DE ÁNIMO

Las estructuras que sintetizan los principales neurotransmisores relacionados con los estados de ánimo son:

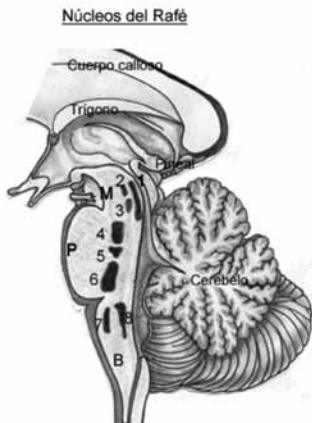
1. LOCUS COERULEUS
2. NÚCLEOS DEL RAFÉ

CUADRO 15. LOCUS COERULEUS

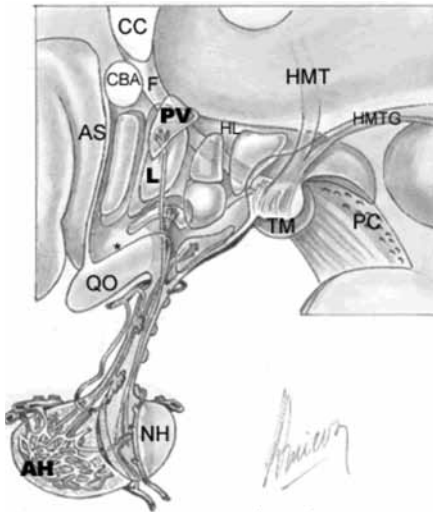


- Ubicado en la protuberancia
- Intima relación con el piso del IV ventrículo
- Sus neuronas forman NORADRENALINA
- Sus axones se dirigen hacia arriba hasta llegar a los centros subcorticales y a la corteza cerebral

CUADRO 16. NÚCLEOS DEL RAFÉ



- Ubicados a lo largo de todo el tronco del encéfalo
- Los ubicados en el mesencéfalo sintetizan la serotonina que va a alcanzar niveles superiores

CUADRO 17. NÚCLEOS DEL RAPE


- Los centros límbicos se relacionan con los núcleos paraventricular y lateral.
- El stress libera CRF, lo que va a producir un aumento de ACTH y Glucocorticoides.
- Si el estímulo estresante continúa, falla el feed-back negativo y el cortisol sigue aumentando
- Eso provoca la atrofia de las dendritas de las neuronas piramidales de CA3

Estos circuitos descritos más arriba tienen una relación estrecha con el concepto de **desarrollo cognitivo**, lo que determinará cuál es la reserva cognitiva con la que cuenta el individuo para asimilar diferentes grados de estrés, adaptarse y continuar con un funcionamiento saludable. Llamamos desarrollo cognitivo a la capacidad de pensar y razonar, y esto va de la mano con el desarrollo del cerebro a lo largo de la maduración de la persona. De este modo, entre los 6 y 12 años aparece un tipo de pensamiento concreto (concreto porque los objetos o hechos sobre los que está pensando se encuentran físicamente presentes), la capacidad para sumar, restar, dividir, ordenar alfabéticamente. Durante la adolescencia pueden observarse operaciones lógico-formales apareciendo el pensamiento abstracto y el razonamiento (considerar distintos puntos de vista según criterios variables, construir nuevas ideas), lo que desarrolla distintas habilidades para considerar hechos y posibilidades que influirán positiva o negativamente en la toma de decisiones.

La corteza prefrontal lateral nos ayuda a gestionar la intensidad de las emociones negativas que surgen en las relaciones sociales. Cuando esta región del cerebro no se activa de manera eficiente, o cuando la intensidad del conflicto es muy alta, la gente necesita aprender las estrategias de comportamiento para hacer frente a la respuesta emocional. Para algunas per-

sonas esta estrategia puede ser tan simple como contar hasta 10 antes de hacer algo que pudiere lamentar más adelante. La **reserva cognitiva** está determinada por la genética, el número de neuronas, sus interconexiones a través de sinapsis, la estimulación y el desarrollo cognitivo, si hay noxas que pudieran haber generado atrofas y los traumas vitales previos. Por ejemplo, el nivel socioeconómico, además de ser un factor de riesgo para el consumo de sustancias, también está relacionado con el desarrollo del lenguaje y de las funciones ejecutivas. En función de cómo se maneje la situación económica en el núcleo familiar, esta situación puede convertirse en una fuente de estrés para el sujeto o en un punto de partida para el desarrollo de habilidades de resiliencia. Los problemas de desarrollo neuropsicológico, en términos evolutivos, acaban configurando en el sujeto un estilo de personalidad en lo individual y un estilo de relación en lo social. (Cuadros 18, 19)

CUADRO 18. DESARROLLO COGNITIVO



- Desarrollo de la capacidad de pensar y razonar
- Entre los 6-12 años: pensamiento concreto (sumar, restar, dividir, ordenar alfabéticamente, etc.)
- Adolescencia: operaciones lógico-formales: pensamiento abstracto, razonamiento.
- La habilidad para considerar posibilidades y hechos puede influir ya sea de manera positiva o negativa en la toma de decisiones.

CUADRO 19. RESERVA COGNITIVA

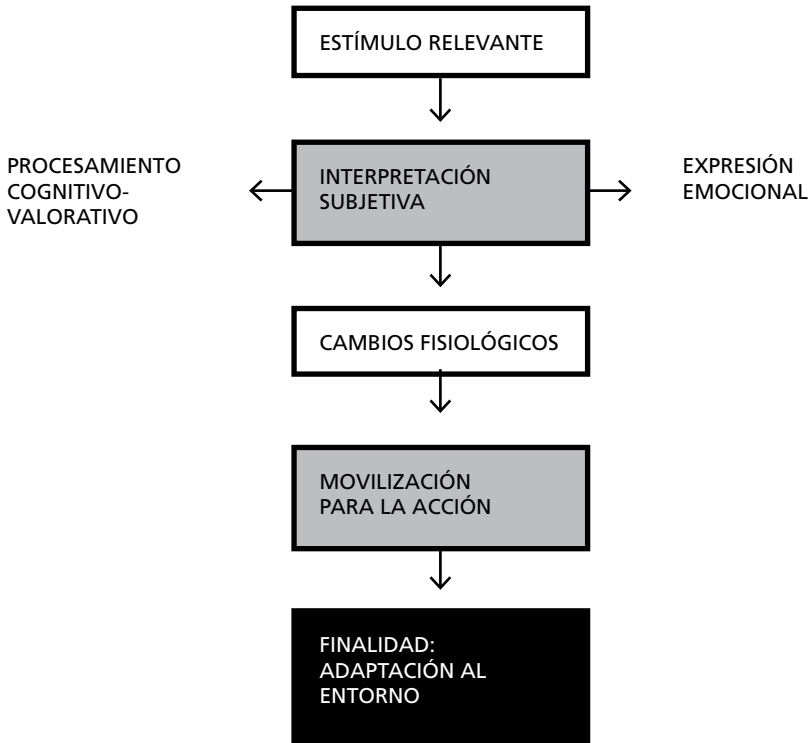
NÚMERO DE NEURONAS	SINAPSIS
ATROFIA	GENÉTICA
ESTIMULACIÓN (RECURSOS INTELECTUALES)	TRAUMA VITAL

De este modo, la flexibilidad o resiliencia para adaptarse al entorno frente a estímulos relevantes o traumáticos a lo largo de la vida, su componente emocional, su expresión y su impacto fisiológico, permitirán el éxito o fracaso a la hora de la toma de decisiones. Es un proceso que implica una serie de condiciones desencadenantes (estímulos relevantes), la experiencia subjetiva (interpretación subjetiva), diversos niveles de procesamiento cognitivo (procesos valorativos), cambios fisiológicos (activación) patrones expresivos y de comunicación (expresión emocional) que tiene efectos motivadores (movilización para la acción) y una finalidad: adaptación a un entorno en continuo cambio. (Cuadros 20, 21 y 22)

Así, vemos que el aspecto emocional de la conducta resulta fundamental a la hora de la planificación y toma de decisiones, permitiendo una respuesta adaptativa (preparación para la acción), social (comunicación de los estados de ánimo hacia los demás) y motivacional (aproximación-evitación) que determinará las claves de la conducta humana en lo que respecta a una buena adaptación (salud) o una conducta desadaptativa (enfermedad).

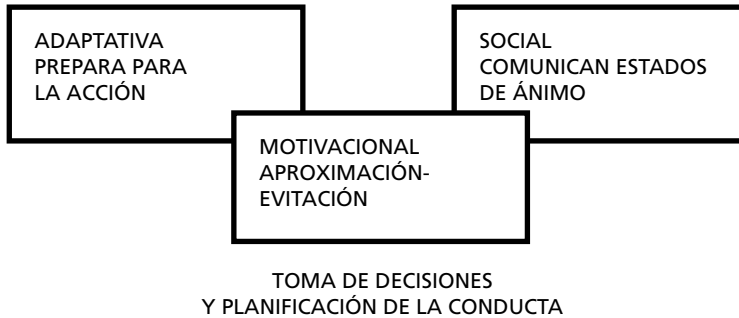
En los pacientes con daño en la corteza prefrontal o pacientes con consumo de sustancias se observa que en el laboratorio son inteligentes, capaces de resolver problemas, pero presentan dificultades para gobernar su vida y dirigirla a metas que favorezcan su bienestar.

Considerando este enfoque, resulta un capítulo especial respecto del efecto que generan las drogas de abuso sobre el cerebro, los circuitos referidos más arriba, y finalmente la conducta. Los mecanismos por los que las drogas producen este impacto son múltiples, comenzando por las alteracio-

CUADRO 20. EMOCIÓN

Fernandez-Abascal, Martin y Jimenez 2003

nes de la vascularización cerebral por mecanismos de vasoconstricción, microinfartos, HTA, que podrán generar distintos grados de isquemia con riesgo de precipitación de mecanismos de apoptosis conducentes a muerte neuronal o atrofia. Muchas veces este proceso se agrava por malnutrición, traumas e infecciones que actúan como mecanismos indirectos conducentes al daño neuronal en la adicción. A estos mecanismos se suman las alteraciones neuroquímicas que involucran circuitos ascendentes primero y descendentes después, con modificación de circuitos y receptores para dopamina, serotonina, glutamato y GABA. De este modo, los circuitos cere-

CUADRO 21. FUNCIONES DE LA EMOCIÓN

Fernandez-Abascal, Martín y Jiménez 2003

CUADRO 22. LA REGULACIÓN COGNITIVA DE LAS EMOCIONES

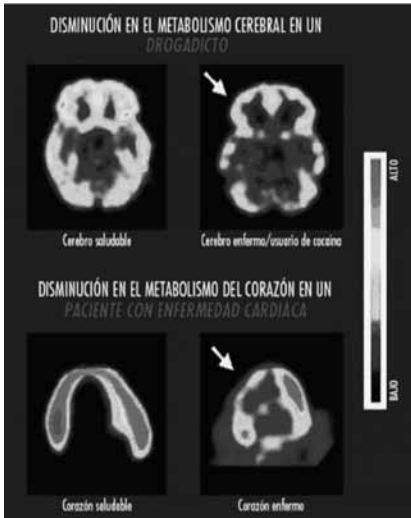
LA CAPACIDAD DE TRANSFORMACIÓN COGNITIVA DE LA EXPERIENCIA EMOCIONAL SE DENOMINA REEVALUACIÓN (REAPPRAISAL)

SELECCIÓN ENTRE LAS MÚLTIPLES OPCIONES POSIBLES DE UN SENTIDO O SIGNIFICADO FUNCIONAL PARA LA SITUACIÓN QUE GATILLA LA EMOCIÓN EN CUESTIÓN

EL SESGO OPTIMISTA EVIDENCIA EL ESFUERZO HUMANO POR MANTENER UNA VISIÓN CONTROLABLE DEL ENTORNO Y FORMA PARTE DE SU EQUIPO RESILIENTE (QUE FALLA EN LA DEPRESIÓN)

brales y sistemas de neurotransmisión que intervienen en la adicción se superponen con los que subyacen en el aprendizaje normal y los procesos de memoria, afectando los circuitos córtico-estriado-GP-SN-hipocampo-talámicos. Las drogas de abuso pueden inducir o modular la potenciación a largo plazo (LTP) y la depresión a largo plazo (LTD) de la fuerza sináptica, características celulares de la plasticidad neuronal en las estructuras cerebrales como el hipocampo, vía DA mesolímbica y los circuitos límbicos asociados. Estas mismas regiones median también la memoria contextual, episódica y emocional, así como el hábito espacial y el incentivo para el aprendizaje. (Cuadros 23, 24, 25, 26, 27 y 28)

CUADRO 23. MECANISMOS DE ACCION DE DROGAS QUE GENERAN DETERIORO



- Alteraciones en la vascularización cerebral (microvasc, isquémico por vc, hemorrágico por hta)
- Muerte neuronal o atrofia
- Reorganización metabólica de los circuitos de conectividad sináptica
- Los procesos de tolerancia, abstinencia y deshabitación: provocan adaptaciones en los sistemas de proyección de la DA, la 5HT y la NA
- Interaccionan con los R de glutamato pueden bloquear los mecanismos de potenciación y depresión a largo plazo en el hipocampo y en el núcleo accumbens
- Mec. indirectos: malnutrición, trauma, infecciones

CUADRO 24. NEUROBIOLOGIA

LOS CIRCUITOS CEREBRALES Y SISTEMAS DE NT, QUE INTERVIENEN EN LA ADICCIÓN A LAS DROGAS SE SUPERPONEN CON LOS QUE SUBYACEN EN EL APRENDIZAJE NORMAL Y LOS PROCESOS DE MEMORIA. Dalley y Everitt, 2009; Hyman et al, 2006;. Kelley,2004; Koob, 2009; Nestler, 2002;. Robbins et al, 2008

LAS DROGAS DE ABUSO PUEDEN INDUCIR O MODULAR LA POTENCIACIÓN A LARGO PLAZO (LTP) O LA DEPRESIÓN A LARGO PLAZO (LTD) DE LA FUERZA SINÁPTICA, CARACTERÍSTICAS CELULARES DE LA PLASTICIDAD NEURONAL, EN LAS ESTRUCTURAS CEREBRALES COMO EL HIPOCAMPO, VÍA DA MESOLÍMBICA, Y CIRCUITOS LÍMBICOS ASOCIADOS

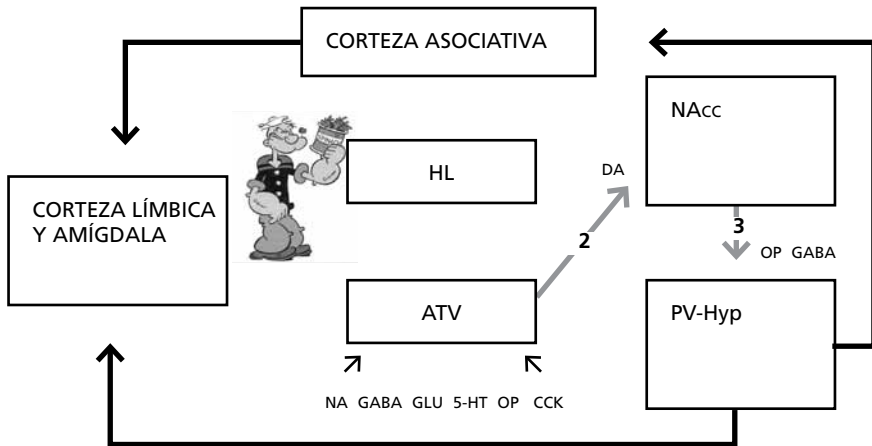
ESTAS MISMAS REGIONES TAMBIÉN MEDIAN MEMORIA CONTEXTUAL, EPISÓDICA Y EMOCIONAL, ASÍ COMO EL HÁBITO ESPACIAL, Y EL INCENTIVO DE APRENDIZAJE. Davis y Gould, 2008; Kalivas y O'Brien, 2008; Kauer,2004; Kauer y Malenka, 2007

CUADRO 25. LTD Y LTP

LA "METAPLASTICIDAD" GLUTAMATÉRGICA EN LA TRANSMISIÓN CORTICO-ACCUMBENS PUEDE DESEMPEÑAR UN PAPEL EN EL DESARROLLO DE CONDUCTAS DESADAPTATIVAS MOTIVADAS EN LA ADICCIÓN, COMO EN LA PERSEVERANCIA DE BÚSQUEDA DE DROGAS

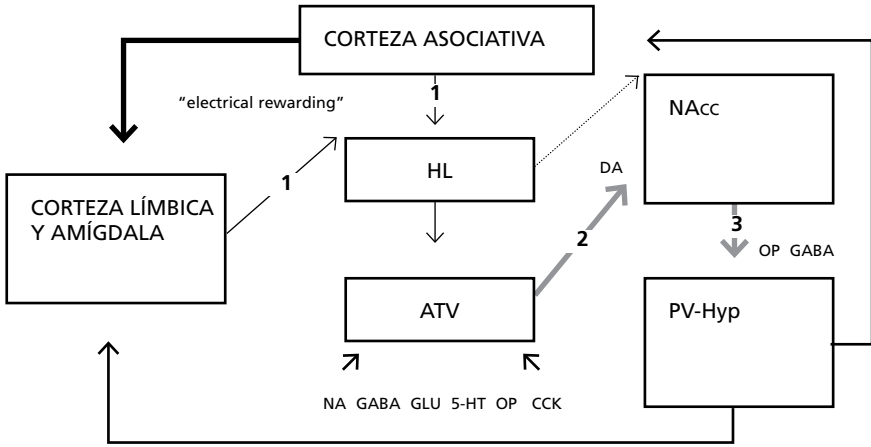
LA PERSISTENCIA DE PLASTICIDAD SINÁPTICA EN EL HIPOCAMPO PUEDE SER LA BASE DE LA NATURALEZA A LARGO PLAZO DE LOS RECUERDOS ASOCIADOS CON LAS DROGAS

CUADRO 26.



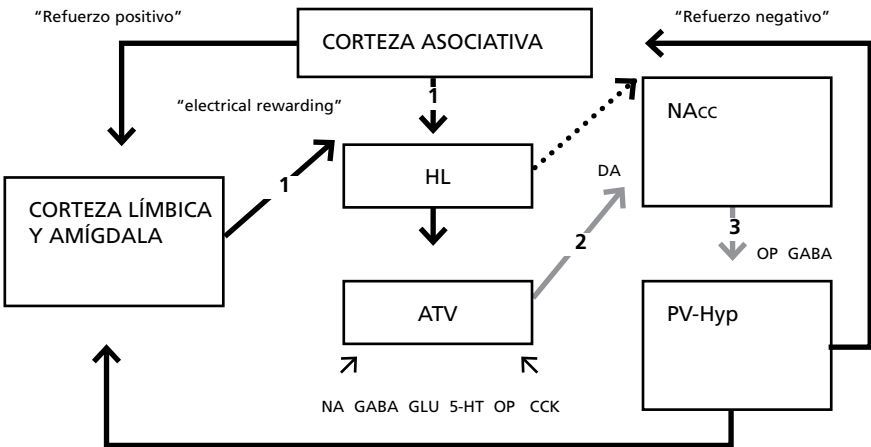
Dorado, G., 2009

CUADRO 27.



Dorado, G., 2009

CUADRO 28.



Dorado, G., 2009

CONCLUSIONES

1. La alteración de los circuitos córtico-subcorticales es más frecuente en la práctica clínica de lo que suponemos, encontrando en la adicción un modelo que puede explicarse clínicamente por el impacto en estas estructuras
2. Los tratamientos farmacológicos en adicciones deben contemplar estas alteraciones con fines correctivos, debiendo ser modificados a lo largo del tiempo.
3. Por lo expuesto, los tiempos deberán ser muy prolongados, debiendo replantearnos el concepto de **alta en adicciones**.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Kolb B., Gibb R., Gorny G.:** Experience-dependent changes in dendritic arbor and spine density in neocortex vary qualitatively with age and sex. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2003, Jan.; 79(1): 1-10.
2. **Kolb B., Gibb R.:** Brain plasticity and behaviour in the developing brain. *J. Can Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 2011, Nov.; 20 (4): 265-76.
3. **Noble K. G., Norman M. F., Farah M. J.:** Neurocognitive correlates of socioeconomic status in kindergarten children. *Dev. Sci.* 2005, Jan; 8(1): 74-87.
4. **Molina V. B., Fernández Abascal E. G.:** Is an optimistic memory less easily influenced by negative than by positive emotions? *Psicothema.* 2012, May; 24(2): 199-204.
5. **Gogtay N., Giedd J. N., Lusk L., Hayashi K. M., Greenstein D., Vaituzis A. C., Nugent T. F. 3rd, Herman D. H., Clasen L. S., Toga A. W., Rapoport J. L., Thompson P. M.:** Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004, May. 25; 101(21): 8.174-9.
6. **Willenbring M. L., Massey S. H., Gardner M. B.:** Helping patients who drink too much: an evidence-based guide for primary care clinicians. *Am. Fam. Physician.* 2009, Jul. 1; 80(1): 44-50. Review.
7. **Delany P. J., Shields J. J., Willenbring M. L., Huebner R. B.:** Expanding the role of health services research as a tool to reduce the public health burden of alcohol use disorders. *Subst. Use Misuse.* 2008; 43(12-13): 1.729-46.
8. **Volkow N. D., Muenke M.:** The genetics of addiction. *Hum. Genet.* 2012, Jun.; 131(6): 773-7.
9. **Volkow N. D., Skolnick P.:** New medications for substance use disorders: challenges and opportunities. *Neuropsychopharmacology.* 2012 Jan.; 37(1): 290-2.
10. **Volkow N. D., Fowler J. S., Wang G. J.:** Role of dopamine, the frontal cortex and memory circuits in drug addiction: insight from imaging studies. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2002, Nov.; 78(3): 610-24.

11. **Kalivas P. W., O'Brien C.:** Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Jan.; 33(1): 166-80.
12. **Kauer J. A.:** Learning mechanisms in addiction: synaptic plasticity in the ventral tegmental area as a result of exposure to drugs of abuse. *Annu. Rev. Physiol.* 2004; 66: 447-75. Review.
13. **Kauer J. A., Malenka R. C.:** Synaptic plasticity and addiction. *Nat. Rev. Neurosci.* 2007, Nov.; 8(11): 844-58.
14. **Niehaus J. L., Murali M., Kauer J. A.:** Drugs of abuse and stress impair LTP at inhibitory synapses in the ventral tegmental area. *Eur. J. Neurosci.* 2010 Jul.; 32(1): 108-17.
15. **Salloway S. P., Malloy P., Cummings J.:** The frontal lobes and neuropsychiatric illness. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* Fall 1994; 6(4): 341-477.
16. **Salloway S. P., Malloy P., Cummings J.:** The neuropsychiatry of limbic and subcortical disorders. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* Summer 1997; 9(3).

Fenómenos paroxísticos no epilépticos en niños y adolescentes

Dra. Graciela Romanó

El diagnóstico de epilepsia es usualmente clínico y debe ser realizado con una historia clínica minuciosa. El electroencefalograma ayuda, pero hay pacientes con epilepsia con EEG normales y pacientes sin epilepsia con anormalidades eléctricas.

Por eso la importancia de un diagnóstico exhaustivo, ayudándonos con otros métodos diagnósticos funcionales como el video-electroencefalograma.

Los ataques deben clasificarse en epilépticos y no epilépticos, estos últimos se llamaban convulsiones no epilépticas, pseudoconvulsiones, histeria o convulsiones psicogénicas. Son más del 20 % de las consultas en centros especializados, y a veces coexisten con crisis epilépticas.

El diagnóstico definitivo y preciso es sumamente importante, ya que los eventos psicogénicos son tan discapacitantes como los eventos epilépticos o cardíacos. Las pseudocrisis parecen ser ataques epilépticos, pero no resultan de una descarga cortical, por lo tanto, el electroencefalograma tomado durante el episodio es normal.

Las crisis epilépticas son una alteración abrupta involuntaria de conducta; un cambio de conducta motora, autonómica, de conciencia o de sensación, siempre acompañada de una descarga eléctrica anormal en el cerebro.

CUADRO 1.

PSEUDOCRISIS FISIOLÓGICAS

SÍNCOPE VASO-VAGALES.
 CARDIOVASCULARES.
 MIGRAÑAS.
 HIPOGLUCEMIAS.
 PARASOMNIAS.

**CRISIS PAROXÍSTICAS
 PSICÓGENAS**

PSEUDOCRISIS.
 PROCESO PSÍQUICO
 INCONSCIENTE QUE CONVIERTE
 UN CONFLICTO PSICOLÓGICO
 EN SÍNTOMAS SOMÁTICOS
 SIMBÓLICOS.

En un estudio realizado en Edimburgo se midió cuán ofensivo era para los padres el diagnóstico “psicológico” “psicosomático”, para explicar la biología de los movimientos, concluyéndose que la palabra “funcional” era la mejor aceptada entre los padres. Sin embargo en la práctica con adultos el término “psicogénico” es preferido.

Los movimientos en los desórdenes paroxísticos no epilépticos son:

- **Temblores:** ocupa el tercer puesto en frecuencia de movimientos anormales después de tics y distonía. Es una oscilación rítmica de una parte del cuerpo sobre un punto fijo que resulta de contracciones sincrónicas de músculos antagonistas recíprocamente inervados.
- **Autoestimulación (masturbación):** es un diagnóstico diferencial en niñas pequeñas y en los varones suele confundirse con episodios epilépticos con dolor abdominal o distonía paroxística. Pueden verse típicamente movimientos de las piernas y cruce de los pies desde las caderas, presión mecánica suprapúbica. La respiración es irregular, cambiando el gesto facial a veces con llanto irritable. Impresiona la alteración de conciencia, pero el episodio puede usualmente cortarse inmediatamente si se estimula al paciente. No es necesario el tratamiento. Autoestimulación es mejor término que masturbación, ya que esta palabra lleva una carga moral y un prejuicio médico.
- **Mioclonus benigno:** es un sutil temblor involuntario de las extremidades o del cuerpo entero que ocurre cuando el niño entra en sueño o durante el mismo. Los temblores repetitivos rítmicos no son muy comunes, sin

embargo pueden ocurrir durante la noche. Estos temblores no están asociados a actividad epileptogénica.

- **Startle:** es un desorden raro asociado a mioclonus de todo el cuerpo como un reflejo hiperactivo. En general suele estar presente en pacientes con severas hipertonías. Las manifestaciones menores del startle suelen confundirse con el reflejo de Moro.

El electroencefalograma tomado durante esos movimientos es normal.

- **Tortícolis paroxístico:** se caracteriza por súbitos y repetitivos episodios de torsión de cabeza hacia un lado con rotación de la cara hacia el lado opuesto. Los episodios pueden durar de minutos a días, en los cuales los niños están irritables pero concientes. El electroencefalograma es normal. La etiología es desconocida, se propuso que podría haber una alteración del laberinto. Muchas veces está presente la historia familiar de tortícolis o migraña.
- **Tic:** los tics están presentes durante la vigilia y desaparecen durante el sueño, como la corea. Usualmente toma uno o más grupos musculares. Son estereotipados y repetitivos, aparecen abruptamente e intermitentemente.

Pueden ser simples o complejos: faciales, movimientos de cabeza, de ojos, ruidos de garganta, movimiento de hombros, distorsiones faciales o saltos. El síndrome de Tourette es una enfermedad autosómica dominante con expresión y penetrancia variable, presenta tics motores y vocales complejos asociados a problemas de aprendizaje, hiperactividad, déficit atencional y conductas compulsivas. Esta patología varía en severidad a lo largo de la vida.

- **Coreoatetosis paroxística:** es una enfermedad rara familiar caracterizada por episodios repetitivos de severa distonía o coreoatetosis o ambas. Múltiples ataques ocurren diariamente, precipitados por el movimiento o por el estrés. La conciencia está preservada. El alcohol, la cafeína o la fatiga pueden exacerbar los ataques. A pesar que el electroencefalograma es normal la forma paroxística distónica responde a drogas antiepilépticas, como la carbamacepina.

La pérdida de tono, o conciencia también pueden ser confundidas con crisis epilépticas:

- **Síncope:** Los síncope infantojuveniles se observan en niños mayores, en edad escolar, se precipitan frente a situaciones de estrés emocional, dolor, temor. En general comienzan con mareo y visión borrosa, con frío antes de la pérdida de conocimiento. El niño tiene conciencia que se está desmayando y evita el traumatismo. Un monitoreo electrocardiográfico, un ecocardiograma y un electroencefalograma son indispensables para realizar el diagnóstico. Muchas veces se requiere la realización de tilt-test.

Causas de síncope:

- Vaso vagal:
 - miedo
 - dolor
 - displacer
- Reflejos
 - tos
 - micción
 - presión en el seno carotídeo
- Disminución del retorno venoso:
 - ortostático
 - valsalva
- Disminución del volumen de sangre
- Cardíaco :
 - arritmia
 - alteración obstructiva

- **Narcolepsia:** es mal interpretada como epilepsia “imitador de epilepsia” (epileptic disorder, 2005). Es un estado de excesiva somnolencia durante el día con rápida entrada al sueño durante una conversación o jugando. La narcolepsia incluye parálisis de sueño.

El diagnóstico se realiza durante un electroencefalograma de sueño, donde la latencia al sueño revela la aparición de sueño REM en 10 minutos.

La cataplexia produce una pérdida del tono con caída, sin pérdida de conciencia, en respuesta inesperada a un estímulo emocional como es la risa. En esta enfermedad se encuentra ausente o disminuida la hipocretina (neuropéptido implicado en la regulación del ciclo sueño-despertar) en el líquido cefaloraquídeo (Nishino y col., 2000). La característica eléctrica es la intrusión de la atonía REM en vigilia con la consecuente pérdida del tono muscular.

- **Hemiplejía alterna:** puede ser confundida con epilepsia debido a que

los episodios son paroxísticos, con hipertonicidad o distonía. Estos ataques pueden cambiar de lado en lado. Los episodios pueden comenzar a los 18 meses y duran de minutos a horas. El mecanismo y la etiología son aún desconocidos.

Alteración respiratoria:

- **Apnea:** ocurre durante el sueño y puede estar asociada a hipoventilación central, obstrucción de vía aérea, aspiración o hipoventilación congénita. En la apnea central los movimientos de barbilla y abdomen disminuyen simultáneamente con disminución del aire. En cambio en la apnea obstructiva los movimientos de barbilla y abdomen continúan pero disminuye la columna de aire.
- Hiperventilación
- Respiración contenida

Disturbios perceptivos:

- **Vértigo paroxístico benigno:** son episodios recurrentes de desequilibrio de duración variable que son confundidos con convulsiones. Se repiten hasta dos o tres veces a la semana. El episodio es agudo y el niño deja de caminar, muchas veces se presentan náuseas pero no hay pérdida de conocimiento. El electroencefalograma es normal. En algunos niños los test vestibulares se encuentran alterados.
- **Migraña confusional:** es inusual, algunas veces con confusión, hiperactividad, desorientación, vómitos con amnesia parcial o total. Debe distinguirse de encefalitis, psicosis aguda como también de episodio confusional ictal o posictal. Suele persistir por horas. El diagnóstico se hace cuando la familia reporta episodios de dolores de cabeza, el electroencefalograma no demuestra actividad anormal.

Episodios de desórdenes específicos:

- Dolor abdominal
- Hidrocefalia
- Arritmia cardíaca
- Hipoglucemia
- Hipocalcemia
- Parálisis periódica

- Hipertiroidismo
- Reflujo gastroesofágico
- Rumiación
- Eventos cerebrovasculares
- Toxicidad de drogas

Episodios durante el sueño:

- Head-banging son movimientos de cabeza y cuerpo que son descriptos como de autoestimulación y ocurren en el niño despierto para entrar en sueño. Son más comunes en niños con retardo mental o hiperactivos.

Episodios de actividad motora durante el sueño REM:

- **Parasomnias:**
- **Terrores nocturnos**
- **Sonambulismo**
- **Desórdenes del despertar**

Terrores nocturnos: casi siempre se presentan entre los 4 y 8 años de edad, el episodio es brusco y súbito y en general en el primer tercio de la noche. Aparece miedo intenso desconsuelo, manifestaciones neurovegetativas; se resuelve espontáneamente y se reanuda el sueño, presenta amnesia matinal del episodio.

Pesadillas: son bruscos despertares donde el contenido onírico está presente y puede ser relatado con precisión, se presenta durante el ultimo tercio de la noche. La descarga neurovegetativa no es tan importante.

Sonambulismo: puede variar desde la deambulación a actos motores simples, se origina en sueño lento profundo, primer tercio de la noche. Cesa espontáneamente con amnesia del episodio, tiene antecedentes familiares y se presentan entre los 4 y 8 años de edad y desaparecen en la adolescencia.

Desórdenes del sueño REM:

Es otra parasomnia fácil de diferenciar de ELFN

- Polimorfa, sensación de sueño luego del ataque.
- REM sin atonía en el poligráfico. (Schenck & col. 1986)
- Ataque de pánico nocturno: súbito despertar del sueño con pánico, con sensaciones somáticas; simpáticas: taquicardia, presión en el pecho y cuello. Miedo intenso, sensación de irrealidad y de muerte inminente. Se

manifiesta en los adolescentes de 15 a 19 años de edad o edad media. Presentan un recuerdo vívido y recurrente que puede durar hasta 20 minutos.

- **Espasmo de sollozo:** se inicia en el curso de un llanto con frustración, dolor, temor o enojo y se interrumpe el movimiento respiratorio. El niño se pone cianótico y pierde el conocimiento, con hipotonía generalizada a veces con hipertonía. Con comienzo a los 6 meses, pueden repetirse varias veces en el día y tienden a desaparecer después del tercer año. Algunos pacientes presentan posteriormente los llamados síncope infantiles, como típica reacción hipervagotónica refleja. Los niños con espasmo de sollozo presentan mayor incidencia de problemas de conducta.

Síntomas agudos de psicosis que pueden confundirse con crisis epilépticas:

- **Fuga**
- **Fobia**
- **Panic attacks**
- **Alucinaciones**
- **Munchausen**

Crisis epilépticas vs. pseudocrisis: el diagnóstico diferencial es difícil por presentar manifestaciones clínicas similares. Ambas pueden presentar incontinencia de esfínteres y lesiones por traumatismo. Coexisten en el mismo paciente. El electroencefalograma interictal puede ser normal o anormal en ambas.

Clave del diagnóstico diferencial: las pseudocrisis siempre se dan en vigilia o pseudosueño, en las maniobras de apertura ocular el paciente ofrece resistencia y al abrir los ojos y moverle la cabeza acompaña con la mirada. Son prolongadas y el electroencefalograma ictal es típico.

Clasificación de las pseudocrisis según la característica sintomática:

- **Inmovilidad:** -con hipotonía
-con hipertonía
- **Triada ocular**
- **Pseudosueño**
- **Movimientos rítmicos**

- Movimientos arrítmicos
- Caídas
- Hipermotoras
- Misceláneas

El 10-40% de los epilépticos tienen o han tenido pseudocrisis.

Según Devinsky (1996) el 70% de los pacientes que tuvieron epilepsia presentan pseudocrisis y continúan innecesariamente con la medicación anticonvulsiva.

La latencia al diagnóstico es 7,2 años (Reuber 2002).

Debemos realizar un diagnóstico correcto y precoz de las pseudocrisis para evitar prolongar un tratamiento innecesario.

La presencia de pseudocrisis en el paciente epiléptico es común en diferentes momentos de la vida (del 10-40%). Sin embargo es rara la presencia de pseudocrisis en el paciente con epilepsia temporal, ¿es una simple coincidencia? o ¿estamos ante la presencia de disfunción del frontal derecho? (Kapur 1995-Devinsky 1998). Es posible que hubiere un mecanismo fisiopatológico en común. Recordemos que en el hemisferio derecho predomina la percepción y la expresión de las emociones, en el frontal la inhibición de las conductas impulsivas.

Con respecto a las pseudocrisis de origen psicológico se discute que la etiología podría ser miedo o llamado de atención, para reforzar el rol dependiente en pacientes con recursos intelectuales limitados o conflictos psicológicos o de personalidad.

Shen y col. reportaron que del 43 al 57 % de la población con pseudocrisis psicogénicas, comparado con 13 al 18 % del grupo control tenía historia de abuso físico y/o sexual.

Cuando uno corrobora el diagnóstico de crisis psicogénicas debe explicar el motivo por el cual no es necesario utilizar drogas anticonvulsivas. Debe indicarse terapia individual, complementarse en la mayoría de los casos con terapia familiar, incluyendo a los cuidadores en casos de pacientes comprometidos cognitivamente. Lo conveniente es el trabajo grupal para respaldar al paciente. La intervención terapéutica debe relajarse tempranamente una vez confirmado el diagnóstico psicogénico. En algunos trabajos se menciona la hipnosis como otra alternativa terapéutica, y el uso de ansiolíticos. (diazepan, lorazepan)

BIBLIOGRAFÍA

1. **Burgeois M., Aicardi J., Goutieres F.:** Alternating hemiplegia of childhood. *J. Pediatr.*, 1993; 122: 673-679.
2. **Deonna T., Martin D.:** Bening paroxysmal torticollis in infancy. *Arch. Dis. Child.*, 1981; 56: 956-959.
3. **Elaine Wyllie.:** The treatment of epilepsy. Principles and practice. Chapter 48.
4. **Beach R., Reading R.:** The importance of acknowledging clinical uncertainty in the diagnosis of epilepsy and non-epileptic events. *Arch. Dis. Child.*, 2005; 90: 1.219-1.222.
5. **Fowle A., Binnie C. D.:** Uses and abuses of EEG in epilepsy. *Epilepsia*, 2000; 41, supl. 3: 510-18.
6. **Cowan L. D., Bodesleiner J. B., Levitan A. et al.:** Prevalence of epilepsies in children and adolescents. *Epilepsia*, 1989; 30: 94-106.
7. **Shinnar S., Berg A. T., Moshe S. L. et al.:** The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood an extended follow up. *Paediatrics*, 1996; 98: 216-25.
8. **Stroink H., van Donselaar C. A., Geerls A. T. et al.:** The accuracy of the diagnosis of paroxysmal events in children. *Neurology*, 2003; 60: 979-82.
9. **Engel J. A.:** A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy. Report of the ILAE taskforce, a classification and terminology. *Epilepsia*, 2001; 42: 796-803.
10. **Praveen V., Patole S. K., Whitehall J. S.:** Hyperekplexia in neonates. *Postgrad Med. J.*, 2001; 77: 570-572.
11. **Marx Catherine, Rodriguez Marcelo.:** Benign neonatal sleep myoclonus. *Epileptic Disorder*, 2008; 10 n2: 177-80.
12. **Huntsman R. J., Lowry N. J.:** Non epileptic motor phenomena in neonate. *Paediatric Child Health*, 2008; vol. 13 n8.
13. **Stone J., Wojcik W. et al.:** What should we say to patients with symptoms unexplained by disease? The number needed to offend. *BMJ*, 2002; 325:1.449-50.



www.fundopsi.com.ar

Se imprimieron **5.000** ejemplares en el mes de agosto de 2012
en Alfa Beta S.A., Rivera 5164, Buenos Aires, Argentina.