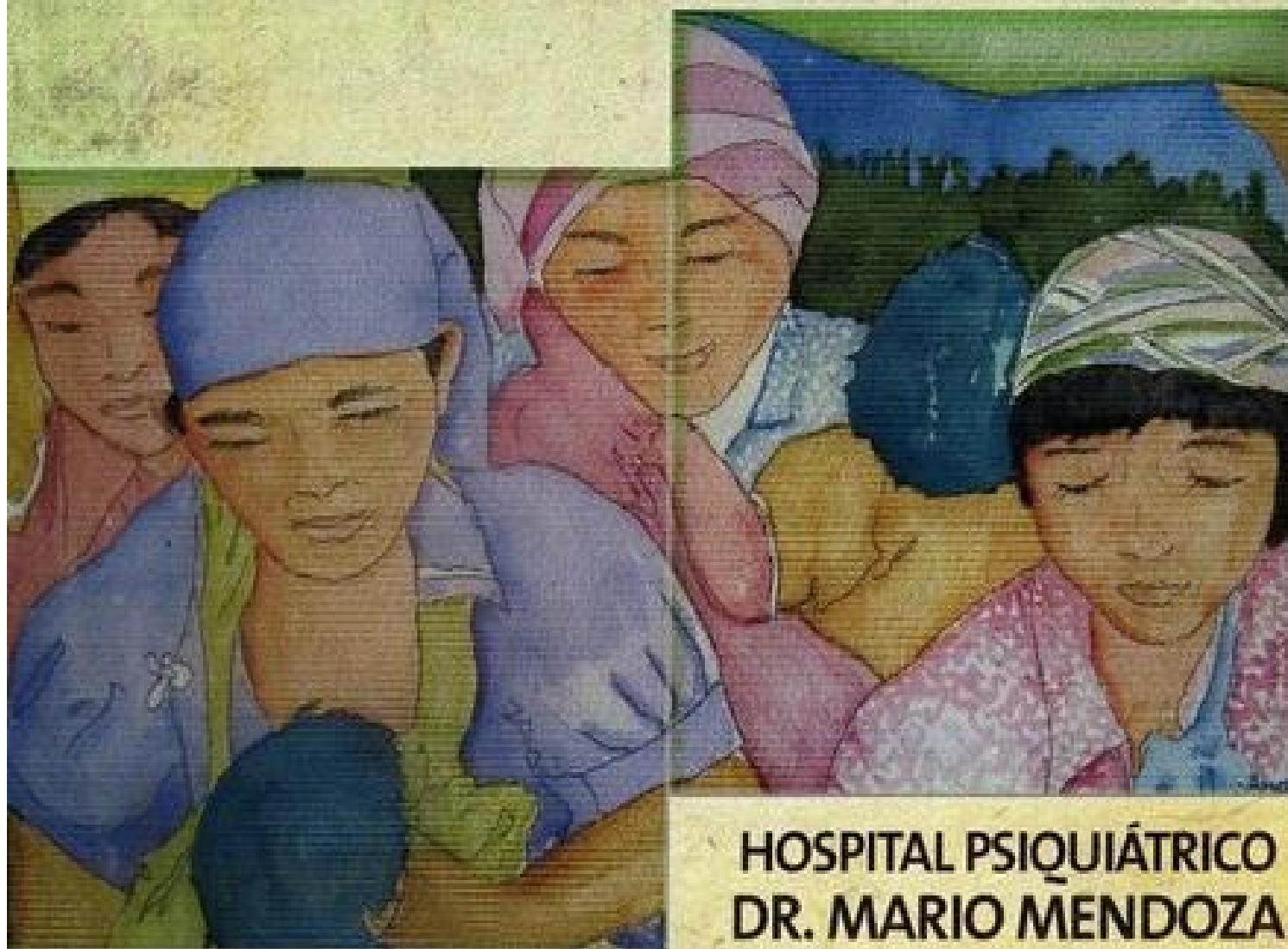


REVISTA HONDUREÑA DEL POSTGRADO DE PSIQUIATRÍA



HOSPITAL PSIQUIÁTRICO
DR. MARIO MENDOZA



DICIEMBRE 2012

POSTGRADO DE PSIQUIATRIA

REVISTA HONDUREÑA DEL POSTGRADO DE PSIQUIATRIA



Revista Hondureña del Postgrado de Psiquiatría

FUNDADA EN EL 2005 POR: C. ESPINOZA, L. GOMEZ, F. MEDINA, B. PAZ, F. FONSECA

Destina a publicar trabajos experimentales, clínicos y revisiones bibliográficas realizadas por los médicos residentes y docentes del postgrado de Psiquiatría de Honduras.

Autoridades del Postgrado

DR. AÁRON BARUCH RODRIGUEZ

DIRECTOR DEL HOSPITAL PSIQUIATRICO "DR. MARIO MENDOZA" / COORDINADOR ASISTENCIAL

DR. AMERICO REYES TICAS

COORDINADOR ACADEMICO

FUNDADOR DEL POSTGRADO DE PSIQUIATRIA

DR. MARIO FRANCISCO AGUILAR

COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN

DR. OCTAVIO LÓPEZ PAREDES

JEFE DE MEDICOS RESIDENTES DEL POSTGRADO DE PSIQUIATRIA

CONSEJO EDITORIAL:

DIRECTOR: Dr. Mario Aguilar López

REDACTOR DE CIERRE: Dr. Américo Reyes Ticas

GESTIÓN Y CALIDAD: Dr. Octavio López Paredes – Dra. Xenia Aguilera

DISEÑO Y ESTILO: Dr. Octavio López

COLABORADORES: Dr. José Luis Cruz, Dra. Alejandra Munguía, Dra. Jessica Barahona, Dr. Mauricio Orellana, Dra. Xarah Meza, Dra. Yolany Paredes, Dra. Sara Murillo, Dr. Mario Mendoza h., Dr. Carlos Sosa Mendoza, Dr. Edwing García, Dra. Cecilia Carias, Dra. Leticia Rueda, Dra. Xenia Regalado, Dra. Elsee Durón.

Índice

I. Editorial:	
Dr. Octavio López.....	4
II. Investigaciones:	
Evaluación de la salud mental en médicos practicantes internos del hospital escuela y materno infantil durante los meses de agosto y septiembre 2009.	
Dr. José Luis Cruz, Dra. Alejandra Munguía, Dra. Jessica Barahona.....	5-11
III. Revisión Bibliográfica:	
• Oxitocina y su Relación con la esquizofrenia.	
Dr. Octavio López Dr. Mauricio Orellana.....	12-22
• Presente y futuro de la biogenética en el abordaje del trastorno bipolar.	
Dr. Edwing García Dra. Xarah Meza.....	23-36
• Actualización sobre Insomnio y su Manejo Farmacológico.	
Dra. Cecilia Carias Dra. Yolany Paredes.....	37-43
• Psicosis Postparto.	
Dra. Leticia Rueda Dra. Sara Murillo.....	44-52
• El Rol de los Estrógenos en el tratamiento de la esquizofrenia.	
Dra. Xenia Regalado Dr. Mario Mendoza h.....	53-59
• Cambios Neurocognitivos por Uso de Cannabis y Riesgo de un Primer Episodio Psicótico.	
Dra. Elsee Durón Dr. Carlos Sosa Mendoza.....	60-68



EDITORIAL

El Postgrado de Psiquiatría se complace en hacer entrega de la séptima edición de su revista al cumplir 5 años de publicación.

La Revista Hondureña del Postgrado de Psiquiatría surgió como una necesidad de dar a conocer las investigaciones que hacían los residentes y en donde la publicación forma parte también de un laboratorio de aprendizaje.

Como parte de la enseñanza es la realización de revisiones bibliográficas, en las cuales se hacen actualizaciones sobre temas de Psiquiatría, se consideró también importante incluir varios de ellos en la presente publicación, tratando de seleccionar los de mayor interés para los profesionales de la salud mental.

En ésta publicación los lectores tendrán la oportunidad de revisar el trabajo de de los médicos residentes con el apoyo de profesores y egresados. Se incluyen siete artículos: el primero hace referencia a una investigación realizada en practicantes internos en la que en su mayoría aparecieron afectados de su salud mental, siendo la depresión el trastorno mas prevalente. Dos artículos revisan el efecto de la oxitocina y los estrógenos en la Esquizofrenia. El cuarto se trata de una actualización en el tratamiento farmacológico del insomnio. Tres más de ellos hacen referencia a la biogenética en el tratamiento del Trastorno Bipolar, a los daños neurocognitivos de la marihuana y a la psicosis posparto.

Esperando que el contenido de los artículos sean de su agrado, no es grato saludarlos e invitarlos a realizar comentarios y sugerencias que nos permitan seguir mejorando en nuestro laboratorio bibliográfico.

Atentamente.



Dr. Octavio López
Jefe de Residentes



EVALUACION DE LA SALUD MENTAL EN MEDICOS PRACTICANTES INTERNOS DEL HOSPITAL ESCUELA Y MATERNO INFANTIL DURANTE LOS MESES DE AGOSTO Y SEPTIEMBRE 2009

Dr. José Luis Cruz*
Dra. Alejandra Munguía**
Dra. Jessica Barahona***

* Médico Especialista en Psiquiatría, Postgrado de Psiquiatría de Honduras, Médico Asistencial en DIME y Presidente de la Sociedad de Neuropsicofarmacología de Honduras.

** Médico Especialista en Psiquiatría Infantil, Médico Asistencial Hospital Psiquiátrico Dr. Mario Mendoza y Clínicas Viera.

*** Médico Especialista en Psiquiatría, Postgrado de Psiquiatría de Honduras.

RESUMEN: **OBJETIVO:** Evaluación de la salud mental de los médicos practicantes internos del Hospital Escuela y Materno Infantil durante los meses de agosto y septiembre 2009. **MATERIAL Y METODOS:** se trata de un estudio descriptivo transversal, contando inicialmente con una población estimada de 120 médicos practicantes internos, de los cuales solo participaron voluntariamente 82, a los cuales se les aplicó un instrumento que constaba de datos sociodemográficos y el PRIME MD, previo a la firma del consentimiento informado. La muestra final corresponde al 68% del universo. **RESULTADOS:** El 67% de la muestra pertenece al sexo femenino, el 75% se encuentra en el rango de edad entre los 22 a los 25 años, 84% son solteros, el 76% de los encuestados presentan al menos un trastorno psiquiátrico, las principales patologías psiquiátricas son: trastorno depresivo mayor (28%), abuso de alcohol (21), trastorno somatoforme (21%), síndrome de ansiedad (12.1%) y la comorbilidad del trastorno depresivo mayor con abuso de alcohol (11%), como otros hallazgos que llaman la atención fue la presencia del diagnóstico de bulimia en 4 médicos varones y el alcoholismo en 10 médicos mujeres, del total de médicos con patología psiquiátrica solo el 8% tiene tratamiento farmacológico. **CONCLUSION:** El 76% de los médicos practicantes internos presentan al menos un trastorno psiquiátrico, siendo las principales en su orden de frecuencia el trastorno depresivo mayor, trastorno somatoforme, abuso del alcohol, síndrome de ansiedad y la comorbilidad del trastorno depresivo mayor y abuso de alcohol.

PALABRAS CLAVES: medico practicante interno, salud mental.

ABSTRACT: **OBJECTIVE:** Mental health assessment of internal practicing physicians and Teaching Hospital Mother and Child during the months of August and September 2009. **MATERIAL_AND_METHODS:** This is a descriptive study, initially counting with an estimated population of 120 inmates practicing physicians, of which only 82 participated voluntarily, the rest did not, either by a direct refusal to participate or refer to due to their occupations could not when they were required, the 82 participants were given an instrument consisting of demographic data and the PRIME MD, subsequently signing the informed consent, the final sample corresponds to 68% of the population. **RESULTS:** 67% of the sample are female, 75% are in the age range between 22 to 25 years, 84% are single, 76% of respondents have at least one psychiatric disorder, the major psychiatric disorders including major depressive disorder are (28%), alcohol abuse (21), somatization disorder (21%), anxiety syndrome (12.1%) and comorbidity with major depressive and alcohol abuse (11%), the rotation is less psychiatric surgery such as bulimia relevant findings presented in four male doctors and alcohol abuse in 10 female doctors, doctors of all psychiatric disorders only 8% have drug treatment. **CONCLUSION:** 76% of practicing physician's internal courses with at least one major psychiatric disorder being in order of frequency major depressive disorder, somatization disorder, alcohol abuse, anxiety syndrome and comorbid major depressive disorder and alcohol abuse.

KEYWORDS: internal medical practitioner, mental health.

INTRODUCCIÓN

Los diversos estudios realizados desde hace más de 40 años en el extranjero, concluyen que existe

una mayor prevalencia de trastornos emocionales en los estudiantes de medicina, en comparación con estudiantes de

otras carreras universitarias no relacionadas con la salud¹.

En México, los resultados obtenidos en la Encuesta Nacional de Adicciones en 1994, detectaron la prevalencia de trastornos mentales entre 15 y 18% de la población en general², presentándose principalmente al final de la tercera década de la vida. Sin embargo, en los estudiantes de medicina esto ocurre alrededor de los 20 a 25 años, durante su entrenamiento. En esta etapa los estudiantes deberán aprender a enfrentar y a ejecutar nuevas actividades nada habituales para un alumno. En Albuquerque Roberts, Warner y Trumpower, realizaron un estudio longitudinal en estudiantes de medicina, al final del primer y tercer año de su entrenamiento, en la Escuela de Medicina de la Universidad de Nuevo México.

Casi todos los estudiantes reportaron necesidades de atención médica en ambos años y su interés por la salud mental se mantuvo estable todo el tiempo^{3,4}. En Inglaterra Firth-Cozen⁵ después de un seguimiento de los alumnos de medicina, reportó un aumento de síntomas de estrés a lo largo del tiempo en que se desarrolló el trabajo. Después de 20 años de estudio⁶, este mismo autor, se encontró que el porcentaje de sujetos con síntomas de estrés, entre médicos y otros profesionistas de la salud, se mantiene cerca del 28%, mientras que en la población general se encuentra en el 18%, de acuerdo a

Wall, Bolden, Borrill, Carter, Golya y Hard⁷.

Un estudio más reciente es el realizado en el 2007 por Carson y colaboradores⁸, quienes midieron la prevalencia de trastornos mentales en los estudiantes que inician la carrera de medicina, presentaron un 17% de sintomatología psiquiátrica, que fue considerablemente mayor que la encontrada en estudiantes de otras carreras. Con respecto a la solicitud de ayuda que los estudiantes realizan cuando presentan sintomatología psiquiátrica, Chew-Graham y colaboradores⁹ reportaron que los estudiantes de medicina de la Universidad de Manchester, no rehusaban a solicitar ayuda para atenderse debido que es visto como una forma de debilidad con implicaciones para el desarrollo de su profesión.

En cuanto a estadísticas nacionales se cuenta con una investigación similar realizada por el postgrado de Psiquiatría en el 2000, pero su población blanco fueron los médicos residentes de los diferentes postgrados de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de Honduras encontrando en esa ocasión una prevalencia de trastornos mentales y del comportamiento de un 53%, de las personas con algún tipo de diagnóstico; el 24% correspondió a episodio depresivo mayor actual (EDMa) y un riesgo suicida del 11%.¹⁰

El médico practicante interno se ve sometido a una intensa jornada de trabajo (de hasta 36 horas continuas), guardias, exigencias académicas, problemática familiar y personal, dificultades económicas, y otros; sumado el entrenamiento, presupone un agotamiento físico y psíquico, que en muchas ocasiones puede llevar a los estudiantes a padecer de síntomas aislados de tipo psicopatológico o trastornos psiquiátricos propiamente dichos.¹¹

Para ayudar en la detección de patologías psiquiátricas, se utilizó el PRIME-MD¹², acrónimo en inglés de Primary Care Evaluation of Mental Disorders (Evaluación de Trastornos Mentales en Atención Primaria). El PRIME-MD fue desarrollado por un grupo de investigadores de la Universidad de Columbia, Nueva York, liderados por Robert Spitzer, para diagnosticar en forma rápida y precisa los diagnósticos psiquiátricos más frecuentes en la atención primaria: trastornos del humor, trastornos de ansiedad, trastornos somatoformes y alcoholismo. Además, incluye el grupo de trastornos de la conducta alimentaria. El PRIME-MD consta de dos secciones: el Cuestionario del Paciente (CP), que contesta el entrevistado, y la Guía de Evaluación Clínica (GEC) basada en los criterios diagnósticos de la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM-IV)¹³. La confiabilidad y la validez de las dos secciones del PRIME-MD han sido establecidas

en Venezuela en la Consulta de Medicina Interna del Hospital Vargas de Caracas.^{14,15} En 100 pacientes, los trastornos más frecuentes fueron los del humor (13%) y los de ansiedad (6%).

MATERIALES Y METODOS: para alcanzar nuestra meta, se realizó un estudio descriptivo transversal en la búsqueda de trastornos mentales y del comportamiento entre los médicos practicantes de las 4 especialidades básicas que realizan su internado rotatorio del Hospital Escuela y Materno Infantil, contando con una población inscrita de 120 estudiantes de séptimo año de medicina, de los cuales solo participaron un total de 82. A la muestra se le aplicó dos instrumentos:

1- Inicialmente se recolectaron datos sociodemográficos que incluían edad, sexo, estado civil, número de rotación y especialidad.

2- Para ayudar en la detección de patologías psiquiátricas, se utilizó el PRIME-MD¹².

Los médicos practicantes internos fueron seleccionados mediante muestreo aleatorio por conveniencia, solicitando la autorización verbal y escrita, a través del consentimiento informado, explicándole a cada uno previamente en qué consistía la investigación, participando de manera voluntaria pudiendo retirarse de la misma en cualquier momento de la entrevista.

POSTGRADO DE PSIQUIATRIA

REVISTA HONDUREÑA DEL POSTGRADO DE PSIQUIATRIA

RESULTADOS: La población inicial de médicos practicantes internos inscritos en los diferentes programas del año 2009 es de 120 para la ciudad de Tegucigalpa, de los cuales 38 no podían participar en el momento en el que se les requirió. Por lo tanto se obtuvo una muestra final de 82 médicos evaluados, constituyendo el 68% de dicha población.

La distribución por rotación que cursaban fue: primera = 15 (18.3%), segunda = 38 (46.3%), tercera = 23 (28.1%) y cuarta = 6 (7.3%). Con respecto al Sexo, 27(33%) correspondían al sexo masculino; de acuerdo a edad 75(91%) se encontraban dentro de los 22-25 años. En relación al Estado Civil, 10 (12.2%) estaban casados, 69 (84.2%) estaban solteros y 3 (3.6%) unión libre. El 100% (n=82) procedían del área del municipio del Distrito Central (Tegucigalpa y Comayagüela). Según distribución por especialidades 24(29.3%) Medicina Interna, 20 (24.4%) Cirugía, 19(23.2%) para Pediatría y Ginecología respectivamente.

La prevalencia de Trastornos Mentales y del Comportamiento general es de 76% (n=62).

La distribución por entidad clínica diagnosticada fue de: 27.6% (n=39) Depresión, 21.4% (n=29) Alcohol, 20.5% (n=30) somatizaciones, 12.1% (n=17) ansiedad, 7.8% (n=11) Bulimia y la asociación entre alcoholismo y depresión 10.6%(n=15) (Tabla 1 y 2).

Tabla #1.

Distribución de Médicos Internos:

Patología PSIQ	PORCENTAJE
SI	76
No	24
TOTAL	100%

Tabla #2.

Las 6 principales patologías psiquiátricas en los médicos internos.

Patología PSIQ	PORCENTAJE
Depresión	27.6
Alcoholismo	21.4
Somatización	20.5
Ansiedad	12.1
Depre + Alcoh.	10.6
Bulimia	7.8
TOTAL	100.0%

En relación a los Trastornos Mentales y del Comportamiento y la presencia de Estresores investigados, los 62 médicos internos con alguna patología psiquiátrica identificaron al internado rotatorio (28%), terna (22%) y los problemas familiares (20%) como los principales, sin embargo no se encontró ninguna correlación estadística (coeficiente correlación Pearson 0).

Con respecto a la relación entre Trastornos Mentales y del Comportamiento y variables Sociodemográficas, se encontraron los siguientes datos: De los 11 médicos internos q reportaron bulimia 4 pertenecen al sexo masculino y de los 29 que

reportaron alcoholismo 10 son mujeres.

De acuerdo a los Trastornos Mentales y del Comportamiento y uso de tratamiento farmacológico se encontró que solo el 8% (5/62) están bajo un régimen de tratamiento ya sea farmacológico o psicoterapéutico. (Tabla 3).

Tabla #3:

Tratamientos farmacológicos entre médicos internos con patología psiquiátrica.

MEDICACIÓN	PORCENTAJE
SI	6
NO	92
TOTAL	100%

En búsqueda de la Significancia Estadística, se aplicó la prueba de Chi cuadrado a la relación entre Trastornos Mentales y del Comportamiento con Edad, Sexo, Antecedentes y Estresores, no encontrándose resultados sugestivos que determinan una significancia importante.

DISCUSION: Para la evaluación de los Trastornos Mentales y del Comportamiento, el 68% (n=82) constituye una muestra significativa, ya que representa un porcentaje mayor a la mitad del universo investigado (n=120), con un nivel de confianza de 95%.

El 76% de los médicos practicantes internos evaluados cumplieron criterios para un diagnóstico psiquiátrico según el PRIME MD, resultado superior encontrado en estudios similares realizados a nivel internacional¹⁶. La depresión constituyó el diagnóstico más frecuente (27.6%), resultado que coincide con un estudio realizado por Foltyn y col. en Polonia, donde encontraron un 25% de depresión en estudiantes de medicina¹⁷. En China entre un grupo de estudiantes de medicina se ha encontrado depresión en un 81.7%, relacionado con cambios estacionales en este país¹⁸, en otro estudio realizado en la Universidad de Massachussets, en los años 1987-89, con 264 estudiantes de medicina, encontraron altos niveles para depresión y la persistencia de la misma a lo largo de la carrera de medicina, lo que orientó a concluir que la depresión en esta población es un problema crónico y persistente, no necesariamente episódico¹⁹.

La dependencia y abuso al alcohol fue alrededor de un 20.6%(n=29) siendo este porcentaje mayor al reportado en la población general que se calcula en 14%²⁰, de estos 10 son del sexo femenino (7%, en el año 2005 se realizó un estudio con los estudiantes de 5 y 6^a año de medicina encontrando que el 38% de los encuestados reportaron consumo moderado a severo de alcohol.²¹

Con respecto a los trastornos de ansiedad, este estudio reporta que un 12.6% de los médicos internos lo presentan, coincide con el

estudio realizado en el 2000, por el mismo posgrado de Psiquiatría en dicho estudio se evaluaron 100 médicos residentes de las distintas especialidades encontrándose una prevalencia de 12% de fobia social y un 16% de ansiedad generalizada, cuyos datos igualan y triplican los valores en la población general respectivamente.^{10, 22}

En la población con trastornos mentales y del comportamiento diagnosticado en este estudio, encontramos un elevado porcentaje en la presencia de estresores tales como: el mismo internado rotatorio, los exámenes y las ternas, como también los problemas familiares, estos no han sido reportados en ningún estudio previo hasta la actualidad, sin embargo no existe ninguna correlación estadística.

A pesar de que los cálculos estadísticos realizados en las diferentes variables (trastorno mental y el comportamiento, edad, sexo, rotación, especialidad y estresores) no tienen una significancia estadística entre ellos, en una relación de efecto-causa, sabemos en la actualidad que la multifactoriedad constituye la piedra fundamental para la explicación de la etiopatogenia de la mayoría de las enfermedades médicas y psiquiátricas.

CONCLUSIONES: El 76% de los médicos practicantes internos cursa con al menos una patología psiquiátrica siendo las principales en su orden de frecuencia la depresión (27.6%), alcoholismo

(21%), somatizaciones (20%), ansiedad (12%) y la comorbilidad depresión y alcoholismo (11%), de estos solo el 8% está bajo un régimen de tratamiento farmacológico.

RECOMENDACIONES:

Evaluación psiquiátrica a médicos practicantes internos al menos cada 6 meses. Apoyo psicoterapéutico a los médicos practicantes internos y/o psicofarmacológico a quienes requiera. Que el presente estudio sirva de base para estudios posteriores extendidos a los otros centros hospitalarios de internado rotatorio.

BIBLIOGRAFIA

1. Poole CJ. (2002) Improving outcomes in depression: practice of medicine should carry health wearing. (letters) Br. Med Journal 23 march, 2002. vol. 324 (7339): 737.
2. Caraveo J, y Medina-Mora, ME, et al. Características Psicopatológicas de la Población Urbana Adulta en México. Resultados de una Encuesta Nacional de Hogares. Anales. Instituto Mexicano de Psiquiatría. 2003.
3. Roberts LW, Warner TD, Trumpower D (2005) Medical students' evolving perspectives on their personal health care: clinical educational implications of a longitudinal study. Comprehensive psychiatry. Jul-Aug; vol. 41 (4), pp.14
4. Bramness JG, Fixdal TC, Vaglum P (1991) Effect of medical school stress on the mental health of medical students in early and late clinical curriculum. Psychiatria Scandinavica.

5. Firth-Cozen J. (1997). Predicting stress in general practitioners: 10 year follow up postal survey. (General Practice) British Medical Journal. 315:34-5.
6. Firth-Cozen J. (2003). Doctors, their wellbeing, and their stress. British Medical Journal. Vol. 326: 670-671.
7. Wall TD, Bolden RI, Borrill CS, Carter AJ, Golya DA, y Hardí GR et al. (2002). Minor psychiatric disorders in NHS trust staff: occupational and gender differences. Br. J. Psychiatry; 171: 519-523.
8. Carson AJ, Dias S, Johnston A, McLoughlin MA, O'Connor M, Robin BL, Sellar RS, Trewavas JJ, Wojcik W. (2007) Mental health in medical students. A case control study using 60 item General Health Questionnaire. Scott Med J, 45(4), 115-6.
9. Chew-Graham C, Rogers A, y Yassin N (2006). 'I wouldn't want it on my CV or their records': medical students' experiences of help-seeking for mental health problems. Medical Education; 37:873-880.
10. Reyes-Ticas A., Aguilar M., Rovelo M., (2000). Evaluación de Salud Mental en los Médicos Residentes de los Post-Grados de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de Honduras en el año 2000. Rev. Med. Post. UNAH Vol. 6 No. 1 Enero-Abril, 2001
11. Guthrie E; Black D; Bagalkote H; Shaw C; Campbell M; Creed F. Psychological stress and burnout in medical students: a five year prospective longitudinal study. J-R-Soc-Med. 2006 may; 91(5): 237-43
12. Spitzer RL, Williams JBM, Kroenke K, Linzer M, deGruy 3rd F V, Hahn SR, Brody D, Johnson JG. Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care. The PRIME-MD 1000 study. JAMA 1994; 22: 1749-1756.
13. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fourth edition. Washington, DC, American Psychiatric Association Press; 1994.
14. González A, Mata S. Validez del PRIME-MD (cuestionario del paciente) como instrumento que identifica casos Acta psiquiátricos en una consulta de medicina interna. Neuropsicofarmacología 2005; 3: 18-24.
15. Mata S, González A. Confiabilidad y validez de la guía de evaluación clínica para el diagnóstico psiquiátrico en una consulta de medicina interna. Arch Venez Psiq Neurol 2003; 49(101):18-25.
16. Sadock B., Sadock V., Kaplan y Sadock's. Coprehensive Textbook of Psychiatry. Lippincott Williams & Wilkins, Seventnth Edition, Philadelphia 2000
17. Cervera S. Foltyn W; Nowakovska Zajdel E; Knopik J; Broolziak A. The influence of early childhood experiences on depression among medical students. Preliminary study. Psychiatr-Pol. 2004 Mar- Apr; 32(2): 177-85
18. Han L, Wang K., Cheng Yu. Seasonal Variation of Mood and Behavior in Chinese Medical Studens. A.P.A. 1 50 Annua Meeting 1997.
19. Rosal MC; Ockene IS; Ockene JK; Barrett SV; Ma Y; Hebert JR. A longitudinal study of student's depression at one medical school. Acad-Med. 1997
20. Velasquez E, Yepes L, Toro R, Tellez J. Alcoholismo, Trastornos depresivos, Trastorno bipolar. Trastorno de pánico, Fobia Social, Trastorno de Ansiedad Generalizada, Trastorno por estrés postraumático. Trastorno Obsesivo compulsivo. En: Toro R, Yepes L. Fundamentos de Medicina. Psiquiatría. III edición. Medellin Colombia. CIB.1997.p.67-80. 131-178, 182-196
21. Buchanan J., Pillon S. Uso de drogas entre estudiantes de Medicina, Tegucigalpa, Honduras. Revista Latinoamericana de Enfermería 2008.
22. Osada Lij J., Rojas M., Dienstmaier. Caffeine consuption in medical students and Its coexistence with depressive and anxious symptomatology. Rev. Med Hered. 2008;19:102-107



Oxitocina y su Relación con la Esquizofrenia.

Dr. Octavio Eduardo López Paredes*

Dr. Mauricio Orellana Folgar**

*Médico Residente de Tercer año, Postgrado de Psiquiatría, Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

** Psiquiatra con especialidad en Psiquiatría de Hospital General, Universidad de La Salle, México D.F. Psiquiatra Asistencial del Hospital Clínica Bendaña.

RESUMEN: La Oxitocina ampliamente conocida por ser una hormona y neurotransmisor y por sus relaciones con los patrones sexuales, conducta maternal y paternal, contacto físico y el orgasmo sexual; también ha sido vinculada con la esquizofrenia, sobre todo en lo referente a la cognición social. Además existen estudios que reflejan su relación con la dopamina, la cual es otra hormona – neurotransmisor que influye bastante en la patogénesis de la esquizofrenia. En la actualidad se está investigando la oxitocina como un posible agente terapéutico coadyuvante para el tratamiento de la esquizofrenia. En este artículo se realizó una revisión bibliografía en la base de datos de PUBMED en los últimos cinco años encontrándose cinco artículos. De estos cinco artículos se obtuvieron los siguientes resultados: el uso de oxitocina versus placebo demostró una mejoría significativa en las áreas del aprendizaje, memoria verbal, cognición social y una disminución en la escala de PANSS (Positive and Negative Symptoms of Schizophrenia) en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia.

Palabras clave: oxitocina; cognición social; esquizofrenia;

ABSTRACT: Oxytocin widely known as a hormone and neurotransmitter and its relationship with sexual patterns, maternal and paternal behavior, physical contact and sexual orgasm, it has also been associated with schizophrenia, particularly in regard to social cognition. There are also studies that indicate its relationship to dopamine, which is another hormone - neurotransmitter quite influencing in the pathogenesis of schizophrenia. It is currently being researched as a possible oxytocin adjuvant therapeutic agent for the treatment of schizophrenia. This paper conducted a literature review on the PUBMED database in the last five years founding five articles. From these five articles the following results were obtained: the use of oxytocin versus placebo show a benefit on the areas of learning, verbal memory, social cognition and lower points in the PANSS scale (Positive and Negative Symptoms of Schizophrenia) in patients con schizophrenia as a diagnosis.

Keywords: Oxytocin, social cognition, schizophrenia;

INTRODUCCIÓN

La Oxitocina, es una hormona y un neurotransmisor, relacionado con patrones sexuales, con la conducta maternal y paternal, con el contacto físico y orgasmo sexual. A nivel cerebral tiene relación con el reconocimiento y establecimiento de las relaciones sociales, así como, en la formación de relaciones de confianza y generosidad.¹⁻²

La palabra Oxitocina proviene del griego *oxys* y *tokos* que significan

“rápido” y “nacimiento” respectivamente.

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico con una distorsión del pensamiento. Los que la padecen tienen frecuentemente el sentimiento de estar controlados por fuerzas extrañas. Poseen ideas delirantes que pueden ser extravagantes, con alteración de la percepción, afecto anormal sin relación con la situación y autismo entendido como aislamiento.³

La psiconeuroendocrinología, la cual estudia las correlaciones y repercusiones mutuas entre procesos psicosociales, neuronales y endocrinos, una rama derivada de la neuroendocrinología y la psicoendocrinología que han propuesto ciertas relaciones entre la oxitocina y la esquizofrenia, las cuales serán detalladas a continuación.⁴

FISIOLOGÍA.

Para comprender la relación existente entre la oxitocina y la esquizofrenia es necesario comprender como funciona este neurotransmisor en primera instancia.

Estructura.

La oxitocina es un nonapéptido, con una masa molecular de 1007 daltons, la cual comparte una estructura muy similar a la vasopresina (solo se diferencian en su secuencia en 2 aminoácidos). Ambos nonapéptidos fueron aislados por Vincent du Vigneaud en 1953, quien recibió el premio nobel en 1955 por dicho descubrimiento.

Síntesis y Secreción.

La oxitocina es sintetizada por la acción de neuronas secretoras magnocelulares ubicadas en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, siendo transportada por la proteína

neurofisina hasta la neurohipófisis, lugar donde es almacenada y secretada al torrente sanguíneo mediante exocitosis. Dicha secreción está regulada por la despolarización de las terminaciones nerviosas.

Estimulación de la Oxitocina

Las principales fuentes de estimulación para la liberación de la oxitocina, son:

- Succión del pezón,
- Estimulación de genitales y
- Distensión del cuello uterino.

Efectos de la Oxitocina

Este nonapéptido posee efectos tanto periféricos (hormonales) como cerebrales (neurotransmisor), los cuales son mediados por receptores de alta afinidad, el cual esta acoplado a una proteína G que requiere Mg⁺⁺ y colesterol.

Efectos Periféricos:

Sus principales efectos periféricos ocurren en las siguientes situaciones:

- Lactancia,⁵
- Contracción uterina,⁵
- Respuesta sexual humana, (orgasmo femenino y masculino),⁶
- Reducción ligera de la excreción de orina (por su similitud a la vasopresina),⁶

- Modulación del eje hipotálamo – hipófisis – adrenal (H-H-A),⁷ y
- La inhibición de la hormona adrenocorticotropa y del cortisol.⁷

Efectos cerebrales y en el comportamiento:

Los efectos conductuales de la oxitocina muestran su excreción por neuronas oxitócicas centrales (diferentes de las secretadas en la hipófisis). Los receptores se expresan en neuronas de la amígdala, hipotálamo ventromedial, septum y tallo cerebral.⁸ Los efectos cerebrales y del comportamiento, atribuidos a la oxitocina son:

- Excitación sexual,⁸
- Enlace (enamoramamiento),⁹
- Autismo,^{10 – 12}
- Lazos maternos,^{13 – 15}
- Aumento de confianza y reducción del miedo social,^{1,16}
- Acción sobre la generosidad aumentando la empatía,²
- Evita el desarrollo de tolerancia a varias drogas adictivas y reduce los síntomas de la abstinencia (estudio en animales),¹⁷
- Prepara la neuronas fetales para el parto (reduce la hipoxia),¹⁸ y
- Disminuye algunas funciones del aprendizaje y la memoria.⁸

Como se puede observar esta hormona – neurotransmisor tiene

una gran variedad de funciones. Estas acciones son realizadas mediante la siguiente explicación:

La oxitocina secretada por los núcleos hipotalámicos (supraóptico y paraventricular) que además producen secretagogos de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y de la hormona antidiurética – arginina – vasopresina (A-A-P). La liberación es modulada por la proyección del hipocampo que se ve influenciada por las respuestas de los secretagogos de ACTH/A-A-P al estrés psicológico.¹⁹

Aunque la función primaria periférica de la oxitocina es facilitar el trabajo de parto y la lactancia materna, las cuales no están relacionadas con el eje H-H-A o A-A-P.¹⁹ La oxitocina y la vasopresina son dos hormonas muy relacionadas pero con acciones opuestas a nivel del sistema nervioso central (S.N.C.), por ejemplo la vasopresina se ha vinculado a las agresiones¹⁹ mientras que la oxitocina tiene un efecto en la disminución del estrés psicológica y mejora la sociabilidad.¹⁹

Según Goldman¹⁹, el hipocampo podría aumentar la oxitocina como parte de su esfuerzo de modulación de la función y un deterioro del mismo podría contribuir a la vulnerabilidad y

estrés de los déficits sociales. (Ver figura #1).

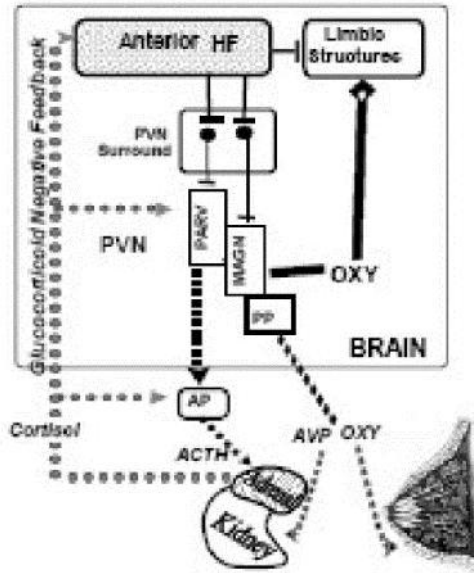


Figura #1: Mecanismo de regulación neuroendocrina anormal en el hipotálamo posterior y su relación con la enfermedad mental subyacente. La formación del hipocampo anterior normalmente limita las respuestas del eje H-H-Suprarrenal, la vasopresina y oxitocina.¹⁹ Tomado de Goldman MB, The Mechanism of Life Threatening Water Imbalance in Schizophrenia and its Relationship to the Underlying Psychiatric Illness. Brain Res Rev. 2009 October; 61(2): 210-220. PMID: 2757522.

La liberación de la oxitocina de forma central y periférica se realiza de una manera coordinada de las dendritas terminales de las neuronas magnocelulares hipotalámicas. Dicha liberación representa una gran parte de la oxitocina en el cerebro y se sabe que es el neuropéptido más comúnmente encontrado en el S.N.C., además, se han encontrado muchos receptores de oxitocina, sobretodo en las estructuras límbicas. Aun no se han encontrado las proyecciones de dicha hormona.¹⁹

Las neuronas del hipotálamo son la fuente de los niveles de oxitocina central y periférica. Las medidas periféricas pueden proporcionar una indicación de la oxitocina central, esta evidencia se hace más fuerte por la evidencia propuesta por Heinrichs y col¹⁹, que establece: “*Diversos factores conocidos por aumentar los niveles periféricos de oxitocina, disminuyen las respuestas de estrés, presumiblemente, mediadas por la oxitocina del S.N.C.*”.

Para Caldwell y col.²⁰: los ratones knock-out de oxitocina, exhiben características de la esquizofrenia, las cuales son reversibles al aplicar dicha hormona.

Lee y col.²¹, mencionan que los déficits en la función social en animales de laboratorio inducidos por fármacos y factores ambientales se normalizan con la oxitocina, y dicha situación es mediada por el estriado ventral (región cerebral vinculada con la psicosis).²²

LA OXITOCINA EN LA COGNICIÓN SOCIAL

La disfunción social, es una característica de la esquizofrenia reflejada en los síntomas negativos y en el déficit cognitivo. Goetz y col.²³, proponen que la disminución de la actividad de la oxitocina en el

S.N.C. podría contribuir a la disfunción social en dicha entidad.

Keri y col.²⁴, abordó el tema de la disfunción social, mediante la comparación entre las diferencias en la actividad de la oxitocina periférica en pacientes con esquizofrenia y controles sanos, tras el intercambio de información tanto personal como interpersonal.

La conducta, también puede incrementar los niveles plasmáticos de oxitocina en el S.N.C. Además se ha predicho que sólo el intercambio de información personal aumentaría los niveles de oxitocina, y esto fue encontrado en los controles sanos, pero no en los pacientes esquizofrénicos. Los niveles de oxitocina en la esquizofrenia se correlacionan de forma inversa con la disfunción social (síntomas negativos).²⁴

Baumgartner y col.²⁵, reportaron una mejora en la confianza con extraños mediante la promoción de la cercanía interpersonal y por lo tanto el comportamiento pro-social. Guastella y col.²⁶, así como Savaskan y col.²⁷, apuntaron que la oxitocina mejora la capacidad de atender e identificar los estados emocionales. La cual es una función cognitiva afectada en la esquizofrenia. Los niveles plasmáticos de oxitocina fueron predictivos para esta capacidad.¹⁹

PAPEL DE LA AMIGDALA, LA DOPAMINA Y LA OXITOCINA EN LA COGNICIÓN SOCIAL Y ESQUIZOFRENIA.

Los resultados relacionados con la cognición social, parecen interactuar para registrar, evaluar, asignar prioridad y reaccionar a los estímulos sociales (figura 2).²²

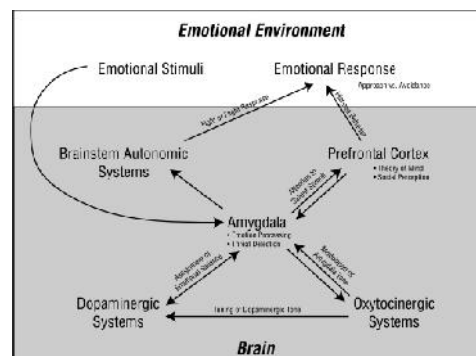


Figura #2. La amígdala se desempeña como la unidad central de integración en el Sistema de Procesamiento Emocional. Los estímulos emocionales pueden evocar respuestas emocionales mediadas a través de los neurocircuitos de la imagen.²² Tomado de Ross HE, Young LJ. Oxytocin and the neural mechanisms regulating social cognition and affiliative behavior. *Front. Neuroendocrinol.*

La amígdala ejerce un papel en el reconocimiento de la emoción, particularmente con estímulos negativos y en situaciones sociales. También está comunicada con la dopamina y se ve afectada por la señalización dopaminérgica.²⁷

Los sistemas corticales y subcorticales pueden basarse en la interacción con la amígdala para dictar el procesamiento ulterior y reacciones conductuales a los estímulos emocionales.²⁷

Por ejemplo, la corteza visual puede basarse en asignación de relevancia (realizada por la amígdala) para dirigir la atención visual a estímulos particulares. El mesencéfalo y centros autonómicos pueden reaccionar a la entrada de la amígdala por activación de las respuestas de miedo, como la frecuencia cardíaca elevada o la frecuencia respiratoria, la tensión muscular, o la transpiración.²⁷

Las neuroimagenes en humanos apoyan la actividad en áreas ricas en oxitocina durante la presencia de la pareja romántica o la visión infantil, así como los efectos de la oxitocina exógena en la emoción con estimulada actividad de la amígdala y su conectividad. La oxitocina ha sido anatómicamente y funcionalmente vinculada a la amígdala y los sistemas dopaminérgicos en varios estudios animales y humanos. Nuestra hipótesis es que la entrada a la vía oxitocina – amígdala - dopamina y el procesamiento de las emociones, son sistemas esenciales para el procesamiento de estímulos emocionales en un contexto social, lo que permite la iniciación de conductas prosociales y la mediación de los efectos de los vínculos sociales en los mecanismos de supervivencia.²⁷

Las personas con esquizofrenia a menudo manifiestan síntomas aberrantes relacionados con las

interacciones sociales y el tono emocional, como aislamiento social, embotamiento afectivo, y la falta de motivación. Las alteraciones bien estudiadas estructurales y funcionales en la amígdala y los sistemas dopaminérgicos en la esquizofrenia, así como las deficiencias de procesamiento relacionados con las emociones a la esquizofrenia, sugieren que la disfunción en los circuitos de la oxitocina – amígdala – dopamina puede subyacer a algunos de los aspectos más incapacitantes de la enfermedad.²⁷

Debido a que la oxitocina parece tener efectos fisiológicos en las etapas iniciales de desarrollo, tanto en modelos animales y humanos, existe la posibilidad de que una desregulación de la oxitocina pueda provocar un déficit neurológico que pueda contribuir a la esquizofrenia.²⁷

RELACIONES TERAPEUTICAS

Existen estudios que sugieren que la oxitocina exógena reduce la respuesta al estrés y mejora la función social en controles sanos.²⁸

La oxitocina intranasal parece que puede cruzar la barrera hematoencefálica (antes se creía que no),¹⁹ y esto lo hace para poder unirse a los receptores en las regiones subcorticales del sistema límbico, lo que apoya que

sus efectos de neurotransmisor están mediadas desde el S.N.C.¹⁹

Los ensayos apuntados anteriormente han comenzado a abordar si la oxitocina puede disminuir la disfunción social en los trastornos de ansiedad²⁸ y el autismo³⁰, pero existen muy pocos trabajos en la esquizofrenia.¹⁹

En el presente artículo se hizo una revisión del uso de oxitocina intranasal en pacientes con esquizofrenia, Se realizó una búsqueda en la base de datos "PUBMED" con las siguientes especificaciones:

1. Palabras clave: "oxytocin" + "schizophrenia".
2. Tipo de artículos: ensayo clínico
3. Días de publicación: últimos cinco años.
4. Sujeto de estudio: humanos

Se encontraron 5 resultados los cuales son resumidos a continuación:

Feifel y col.²⁹, realizaron un estudio doble ciego, controlado por placebo, el cual comparaba un grupo al cual se le administró placebo contra otro grupo al que se le aplicó oxitocina intranasal durante tres semanas. Se inició la primera semana con 20 UI dos veces al día y luego se aumentó la dosis a 40 UI dos veces al día hasta el final de las tres semanas. Se aplicaron dos instrumentos, el primero fue el "California Verbal

Learning Test" (CVLT – II), el cual se utilizó para determinar el aprendizaje de nuevos conocimientos y la memoria verbal declarativa. El segundo instrumento el LNS, es una sub – escala del WAIS – III y es usado para valorar la memoria de trabajo. Los resultados más significativos de este estudio fueron: una mayor capacidad para realizar las tareas del CVLT – II ($p < 0.05$) y que no se observó una mejoría estadísticamente significativa en relación al placebo con la sub-escala LNS.

Pedersen y col.³⁰, realizaron un estudio doble ciego, aleatorio, controlado por placebo durante 2 semanas, utilizando dosis de oxitocina intranasal 24 UI dos veces al día, se aplicaron a una muestra de 20 pacientes los siguientes instrumentos: "Brüne Theory of Mind Picture Stories Task" utilizado para medir la cognición social; El "Thrustworthiness Task", también utilizado para medir la cognición social. Otro instrumento es la PANSS (Escala de síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia). Los resultados más prominentes encontrados en este estudio fueron: la oxitocina puede mejorar la cognición social (comprobado por mejores resultados en el Brüne Theory of Mind Picture Stories Task y Thrustworthiness Task). Además hubo disminución en las puntuaciones de la PANSS total, (11 puntos, $p < 0.001$), positivo (3 puntos, $p < 0.01$), negativo (2 puntos, $p < 0.8$) y general (5 puntos, $p < 0.05$). No hubo mejoría

significativa en la PANSS de ansiedad y suspiciosa y la escala de paranoia con respecto al placebo.

Goldman y col.³¹, apuntaron en su estudio a doble ciego, aleatorio y controlado por placebo, lo siguiente: Disminución en el reconocimiento facial de ambos grupos (pacientes esquizofrénicos polidipsicos y pacientes esquizofrénicos no polidipsicos), después de la administración de 10 UI de oxitocina intranasal (instrumento utilizado: Intensity of facial emotions). Además hubo un mejoramiento en la puntuación del instrumento utilizado con la administración de 20 UI de oxitocina, en el grupo de pacientes esquizofrénicos no polidipsicos, en relación a los controles sanos ($p < 0.05$).

En otro estudio realizado por Feifel y col.³², a doble ciego, controlado por placebo y con muestreo aleatorio. El cual duro tres semanas utilizando oxitocina intranasal, comenzando con 10UI, dos veces al día la primera semana de tratamiento y 20 UI B.I.D. la segunda y tercera semana. Se aplicaron los instrumentos PANSS y CGI – I (clinical global impression and improvement), obteniéndose los siguientes resultados: disminución del puntaje de la PANSS total (8 puntos, $p < 0.05$), positivo (2 puntos, $p < 0.05$), negativo (2 puntos, $p < 0.01$) y general (4 puntos, no significativo) y una disminución de 1.5 puntos en la escala CGI – I.

Souza y col.³³, realizaron un análisis genético de 6 variantes en el cromosoma 20 (SNP1-6) asociados a la oxitocina y posteriormente se agregaron 14 variantes más (SNP7-20). Previo período de lavado de 2 a 4 semanas se prosiguió a la aplicación de clozapina durante 6 meses. Se aplicaron los siguientes instrumentos: “Brief Psychotic Rating Scale” (BPRS), BPOS (positive) y BNEG (negative). Se realizó un análisis genético para las múltiples variantes de oxitocina y siendo los resultados más importantes: Que existe una asociación entre la oxitocina y los receptores de oxitocina con la severidad de los síntomas y el resultado del tratamiento en sujetos con esquizofrenia. Las variantes de los receptores de oxitocina se asociaron significativamente con la severidad de los síntomas y el mejoramiento de los síntomas positivos. Las variantes de la oxitocina mostraron una asociación significativa con la respuesta de la clozapina. El alelo SNP9 fue el más asociado y el menos asociado fue el SNP6.

Actualmente está en marcha un proceso de evaluar si la oxitocina intranasal revierte los déficit que afectan en la discriminación facial que se identificaron en el estudio inicial resumido anteriormente.¹⁹

Los resultados preliminares son consistentes con esta visión. Las pruebas han comenzado recientemente para los agonistas de los receptores de oxitocina que cruzan la barrera hematoencefálica.³⁴

La intención actual es el desarrollo de estos agentes para el tratamiento de la ansiedad y la depresión. En caso de que los resultados de la oxitocina intranasal se mantenga, los agonistas de la oxitocina podrían proporcionar una nueva terapia para una característica central de la esquizofrenia.¹⁹

EN RESUMEN...

La disfunción cognitiva social en personas con esquizofrenia se reconoce cada vez más como un ámbito significativo de daño. Lo que se sabe acerca de la amígdala y de las alteraciones dopaminérgicas en la esquizofrenia combinados con los datos sobre el papel de la oxitocina en la conducta prosocial parece sugerir un circuito neural que pueden contribuir a la transformación aberrante de relevancia emocional.²⁷

A pesar de los déficits sociales en la esquizofrenia es improbable que sean manifestaciones de un desequilibrio oxitocina simple. La administración dirigida de oxitocina puede resultar útil como una sonda para circuitos fisiopatológico.

Además, dada la falta de eficacia terapéutica de los medicamentos antipsicóticos para los déficit cognitivos sociales, la revisión actual proporciona una base racional para comprender mejor el potencial terapéutico de la oxitocina en la esquizofrenia, tal vez en combinación con el desarrollo de enfoques psicosociales de tratamiento.²⁷

Referencias Bibliográficas:

1. Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, et al. Oxytocin increases trust in humans. *Nature* 2005;435:673-676.
2. Zak PJ, Stanton AA, Ahmadi A. Oxytocin increases generosity in humans. *Plos ONE* 2007;2(11):e1128.
3. DSM – IV, Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 3a ed. Barcelona: Masson;1997.
4. Tomado de la página web: http://www.conexionismo.com/ver_de_finicion.php?ref=psiconeuroendocrino_logia-b1717jx9, último acceso febrero del 2013.
5. Takayanagi Y, Yoshida M, Bielsky IF, et al. Pervasive social deficits, but normal parturition, in oxytocin receptor-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:16096-101.
6. Carmichael MS, Warburton VL, Dixon J, et al. "Relationship among cardiovascular, muscular, and oxytocin responses during human sexual activity," *Archives of Sexual Behavior* 1994;23:59–79.

7. Walenty H. Practical Endocrinology. 1983;407-460.
8. Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiological Reviews* 2001;81
9. Vacek M. High on Fidelity. What can voles teach us about monogamy? *American Scientist* (2009).
10. Modahl C, Green L, Fein D et al. Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biol Psychiatry* 1998;43(4):270-7.
11. Hollander E, Novotny S, Hanratty M, et al. Oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and Asperger's disorders. *Neuropsychopharmacology* 2003;28(1):193-8.
12. Hollander E, Bartz J, Chaplin W, et al. Oxytocin increases retention of social cognition in autism. *Biol Psychiatry* 2007;61(4):498-503.
13. Kendrick KM, The Neurobiology of Social Bonds. *Neuroendocrinology* 2010;34(11).
14. Keverne EB, Kendrick KM. Maternal-behavior in sheep and its neuroendocrine regulation, *Acta Paediatrica*, 1994;83,Suppl397:47-56.
15. Seltzer LJ, Ziegler TE, Pollak SD. Social vocalizations can release oxytocin in humans; *Biological Research Journal of the Royal Society*. 2010;277:2661-2666.
16. Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, et al. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J Neurosci* 2005;25:11489-93.
17. Kovacs GL, Sarnyai Z, Szabo G. Oxytocin and addiction: a review. *Psychoneuroendocrinology* 1998;23:945-62
18. Tyzio R, Cossart R, Khalilov I, et al. Maternal Oxytocin Triggers a Transient Inhibitory Switch in GABA Signaling in the Fetal Brain During Delivery. *Science* 2006;314:1788-1792.
19. Goldman MB, The Mechanism of Life Threatening Water Imbalance in Schizophrenia and its Relationship to the Underlying Psychiatric Illness. *Brain Res Rev* 2009;61(2):210-220.
20. Caldwell HK, Stephens SL, Young WS. Oxytocin as a natural antipsychotic: a study using oxytocin knockout mice. *Mol. Psychiatry*. 2008;14(2):190-196.
21. Lee PR, Brady DL, Shapiro RA, et al. Prenatal stress generates deficits in rat social behavior: Reversal by oxytocin. *Brain Res*. 2007;1156:152-67.
22. Ross HE, Young LJ. Oxytocin and the neural mechanisms regulating social cognition and affiliative behavior. *Front. Neuroendocrinol.* (En prensa).
23. Goetz RR, Corcoran C, Yale S, et al. Validity of a 'proxy' for the deficit syndrome derived from the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) *Schizophr. Res.* 2007;93:169-177.
24. Keri S, Kiss I, Keleman O. Sharing secrets: Oxytocin and trust in schizophrenia. *Soc. Neurosci.* 2008;1:1-7.
25. Baumgartner T, Heinrichs M, Fischbacher U, et al. Oxytocin shapes the neural circuitry of trust and trust adaptation in humans. *Neuron*. 2008;58:639-650.

26. Guastella AJ, Howard AL, Dadds MR, et al. A randomized controlled trial of intranasal oxytocin as an adjunct to exposure therapy for social anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34:917–923.
27. Savaskan E, Ehrhardt R, Schulz A, et al. Post-learning intranasal oxytocin modulates human memory for facial identity. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(3):368-374.
28. Heinrichs M, Dawans BV, Domes G. Oxytocin, Vasopressin, and Human Social Behavior. *Front Neuroendocrinol*. 2009;30(4):548.
29. Feifel D, MacDonald K, Patrice C, et al. Adjunctive intranasal oxytocin improves verbal memory in people with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2012;139:207 – 210.
30. Pedersen CA, Gibson CM, Rau SW, et al. Intranasal oxytocin reduces psychotic symptoms and improves Theory of Mind and social perception in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2011;132:50 – 53.
31. Goldman MB, Gomes AM, Carter CS, et al. Divergent effects of two different doses of intranasal oxytocin on facial affect discrimination in schizophrenic patients with and without polydipsia. *Psychopharmacology*. 2011;216:101–110.
32. Feifel D, MacDonald K, Nguyen A, et al. A. Adjunctive intranasal oxytocin reduces symptoms in schizophrenia patients. *Biology Psychiatry*. 2010;68:678–680.
33. Souza RP, De Luca V, Meltzer HY, et al. Schizophrenia severity and clozapine treatment outcome association with oxytocinergic genes. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13(6):793–798.
34. Gomes A, Lee R, Carter CS, et al. Effect of intranasal oxytocin on facial affect recognition in schizophrenia. Abstract SFN; Washington, DC: 2008.



PRESENTE Y FUTURO DE LA BIOGENETICA EN EL ABORDAJE DEL TRASTORNO BIPOLAR

Dr. Edwing Octavio García Toro*

Dra. Xarah Meza**

*Médico Residente de Segundo año, Postgrado de Psiquiatría, Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

** Médico Psiquiatra Asistencial del Instituto Hondureño de Seguridad Social

Resumen: La Genética es una ciencia que avanza de manera acelerada de la mano del desarrollo tecnológico en el estudio de diversas entidades que permiten conocer el origen y tratamiento de muchas enfermedades. La Psiquiatría como ciencia que estudia los trastornos mentales y del comportamiento va de la mano con la genética en el estudio de diversos trastornos, particularmente nos referimos en este artículo a las implicaciones de la genética en el abordaje del trastorno bipolar. El estudio del genoma humano ha permitido conocer la participación de múltiples genes y otros factores de riesgo en el desarrollo del Trastorno Bipolar. En base a esto se espera un mejor abordaje del trastorno bipolar.

Palabras claves: genoma; genética; heredabilidad

Summary: The Genetics is a science advancing so fast by the hand of technological development hand in the study of various entities that provide insight into the origin and treatment of many diseases. Psychiatry as a science that studies the mental and behavioral disorders goes along with genetics in the study of various disorders, particularly in this article we refer to the implications of genetics in addressing bipolar disorder. The study of the human genome permits the knowledge of the participation of multiple genes and other risk factors in the development of the bipolar disorder. Based on these findings we expect a better management of the bipolar disorder.

Keywords: genome; genetic; heritability

1. Introducción

A finales del siglo XIX, Emil Kraepelin llama la atención sobre la presencia de un patrón que aparece con mayor frecuencia en algunas familias donde destaca trastornos del afecto y específicamente el trastorno bipolar. Este hecho se refiere a lo que se denomina psicosis maniacodepresiva y que posteriormente se confirma tanto para el trastorno bipolar como para la depresión unipolar.

Sin ninguna duda, la participación de factores genéticos en el trastorno bipolar se ha destacado y demostrado a lo largo del tiempo. La identificación de genes específicos de

relevancia en la etiología del trastorno bipolar a partir del conocimiento y profundización en el estudio del genoma humano y el avance en tecnología de genotipado se han convertido en la punta de lanza para el estudio de la implicación genética en el desarrollo del trastorno. Los grandes esfuerzos de la genética han dado la secuencia del genoma humano y, más recientemente, el HapMap, que es una catalogación de referencia lo que es común en la variación de la secuencia humana. Los autores del trabajo HapMap pidió comparables esfuerzos a gran escala en el ámbito fenotípico. Un concepto similar, el "Proyecto Fenoma Humanos", fue adelantado por Freimer y

Sabatti quienes abogaron por un esfuerzo internacional para crear bases de datos fenómicas, conjuntos completos de información fenotípica recopilada, para ayudar en la identificación de los genes de la enfermedad.¹

Estudios familiares, de gemelos y de adopción han proporcionado una fuerte evidencia de que la variación genética juega un papel importante en la etiología del trastorno bipolar, sin embargo, los genes de susceptibilidad han demostrado ser difíciles de identificar de manera definitiva. Estudios del modo de herencia, han sugerido que múltiples genes son propensos a estar involucrados en la etiología del trastorno bipolar, lo cual es consistente con los resultados de más de 20 exploraciones de vinculación en todo el genoma.

Genéticamente, el trastorno bipolar es sumamente complejo, lo que significa que la participación genética no se debe a la alteración de un solo gen sino a variaciones en un número amplio de genes que están presentes en la población general y que combinados los efectos de múltiples genes con el medio ambiente y factores de riesgo conducen al desarrollo de enfermedad.⁽¹⁾

No todos los subtipos de enfermedades afectivas tienen el mismo grado de transmisión genética.

En general, se ha observado que los subtipos más graves y menos prevalentes (trastorno bipolar tipo I) son más hereditarios que las formas menos graves y más prevalentes (depresión unipolar o distimia).

Esta situación de heterogeneidad, participación poligénica y multifactoriedad en la etiología de un grupo de trastornos variado y clasificado de forma exclusivamente fenomenológica explica que los importantes avances en genética molecular no hayan repercutido de forma significativa en el mejor conocimiento de la transmisión de estas enfermedades y que en cambio sean los estudios familiares y los análisis de segregación, utilizando métodos estadísticos complejos, los que actualmente aportan datos más interesantes y los que posiblemente marcarán una gran parte de la investigación en el futuro inmediato.

Varias características clínicas han demostrado que aumenta la evidencia de ligamiento genético en las regiones cromosómicas o de asociación con las variantes de genes. Por ejemplo: el trastorno bipolar II parece vinculado con las distintas regiones en el cromosoma 18q. En dos conjuntos de datos, rasgos psicóticos mostraron un enlace en el cromosoma 13q, y la edad temprana de inicio muestra el cromosoma 21q22. Se ha informado de que la manía al inicio de síntomas

aumenta la vinculación con cromosoma 16p, y un ligamiento en el cromosoma 2 se muestra que se asocia con intento de suicidio en el trastorno bipolar. Rasgos psicóticos, incongruencia entre psicosis con el estado de ánimo y delirios de persecución en el trastorno bipolar han fortalecido la evidencia que sugiere que hay una asociación genética con DTNBP1 (dysbindin), Nrg1 (neuregulina), y DAOA (G72), respectivamente. Estos éxitos iniciales sugieren que la fenomenología clínica puede ayudar a definir las formas genéticamente más homogéneas de trastorno bipolar.

La elección de las características estudiadas en la transmisión genética del trastorno bipolar se ha basado en gran parte por la experiencia clínica. Las características que presentan una agregación familiar puede ser muy prometedor, y la mayoría de las características, como se mencionó anteriormente, que mejoran las señales de vinculación o asociación son de hecho familiar. Sin embargo, sólo una minoría de las características clínicas múltiples en el trastorno bipolar se ha estudiado.

El estudio de las características clínicas se ha visto limitado por el lento proceso de recopilación y montaje de los datos clínicos relevantes en las cohortes de tamaño suficiente. Por otra parte, de cara

hacia el futuro; el descubrimiento de genes de susceptibilidad para los trastornos psiquiátricos mantiene la promesa de una mejor comprensión de la enfermedad, mejorar la definición del diagnóstico así como avances en el tratamiento a través de la farmacogenética, y la oportunidad de evaluar con las pruebas genéticas a los individuos en riesgo de padecer estos trastornos.⁽²⁾

2. La farmacogenética en psiquiatría clínica

La interacción entre factores genéticos y fármacos terapéuticos que comúnmente se conoce ya sea como farmacogenética o farmacogenómica. Por lo general, "farmacogenética", es el término utilizado para describir el estudio de las bases genéticas y las respuestas individuales a fármacos, mientras que el término "farmacogenómica" se aplica más ampliamente para el estudio de las bases genéticas de la susceptibilidad al trastorno y las respuestas de drogas a nivel poblacional.

Farmacogenética psiquiátrica es una floreciente área, lo que constituye un brazo principal de la investigación psiquiátrica actual. En última instancia, el objetivo es usar el genotipo del paciente para predecir tanto la respuesta al tratamiento y el desarrollo de efectos secundarios. Genes específicos vinculados a la

eficacia de los psicofármacos ya han sido identificados, sin embargo, estos estudios todavía tienen que ser replicados en diferentes poblaciones.

El trastorno afectivo bipolar (BPAD), una enfermedad psiquiátrica caracterizada por episodios de depresión y manía, tiene una prevalencia de 1-2% (Weissman et al., 1998). Los estudios de familias, gemelos y adopción han establecido una contribución genética importante, con estimaciones de heredabilidad promedio de alrededor del 70% (Smoller y Finn, 2003). La alta heredabilidad y la disponibilidad de las familias multiplex han proporcionado una sólida justificación para estudios de ligamiento genético⁽³⁾

Varias exploraciones de vinculación BPAD han implicado a una región en el cromosoma 22q12-13. Kelsoe et al. (2001) encontraron una señal significativa en todo el genoma en 22q12.3, mientras los investigadores a partir de muestras del Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH) Iniciativa Genética, y las genealogías Neurogenética clínicos reportaron evidencia sugestiva de ligamiento (Edenberg et al. 1997; Detera-Wadleigh et al., 1999; Kelsoe et al. 2001). Estudios de ligamiento genético en el trastorno afectivo bipolar, tanto (BPAD) han implicado a las regiones solapadas de cromosoma 22q. Hemos informado

anteriormente de que las genealogías BPAD que contienen varios miembros con síntomas psicóticos mostraron un enlace en el cromosoma 22q12.3.

3. Estudios genéticos

Estudios de familia: La búsqueda de un gen no puede proceder sin el establecimiento de pruebas de agregación familiar de la DBP. Antes de la década de 1960, 13 estudios han demostrado el riesgo de un aumento sustancial de los principales trastornos del humor en familiares de primer grado de probandos con los principales trastornos del humor. Desde ese momento, por lo menos.⁽⁴⁾

Los estudios de familia informan de la frecuencia con que aparece una enfermedad en determinados grupos familiares y nos permiten calcular los riesgos mórbidos en función del grado de parentesco con el probando enfermo. No distinguen entre la participación genética y la ambiental en la etiología de los trastornos, pues habitualmente las familias comparten dotación genética pero también tienen muchas otras características comunes.

La forma de realizar los estudios de familia se ha modificado con el tiempo. Los análisis dicotómicos "presencia/ausencia" de la enfermedad en la familia, útiles para el estudio de enfermedades

monogénicas que se transmiten según las leyes de Mendel, no son aplicables al estudio de trastornos con formas de transmisión compleja. El cálculo de las prevalencias familiares es más adecuado para estudiar este tipo de enfermedades. Mucho más si las prevalencias familiares son corregidas en función de las edades de riesgo y otras características que pueden modular los resultados, por ejemplo el sexo.

Actualmente existen diversos métodos para la corrección de prevalencias familiares: el más sencillo consiste en dar un valor "uno" a todos los individuos de la familia que sobrepasan la edad considerada de riesgo, "medio" a los que se encuentran dentro de la edad de riesgo y "cero" a los que no llegan a esta edad.

Estudios de gemelos

Se han llevado a cabo desde la década de 1920. Hay seis estudios anteriores que examinaron el estado de ánimo y el trastorno general. Todos menos uno de estos estudios mostró que los gemelos monocigóticos, que comparten el 100% de sus genes, son más concordantes para el estado de ánimo trastornos que los gemelos dicigóticos, que comparten el 50% de los sus genes. Este la tendencia es a menudo resumidos por las tasas de concordancia ya través de las

estimaciones de heredabilidad genética ⁽⁵⁾.

Tsuang y Faraone revisó seis estudios del trastorno bipolar en gemelos. En total, estos estudios asignado alrededor del 60% del varianza a factores genéticos, 30-40% de la varianza comunes a los factores ambientales, y 10% a únicos factores ambientales, aunque estos principios los estudios a menudo no distinguen entre trastorno bipolar la enfermedad y otros trastornos episódicos del estado de ánimo como depresión unipolar. En un trabajo posterior, Kendler et al. mostraron que la genética ha contribuido a aproximadamente el 79% de la varianza, mientras que única del medio ambiente componentes representaron el restante 21%. Los estudios de gemelos más recientes que examinan la responsabilidad para el trastorno bipolar han encontrado evidencia por influencia aún mayor genética de entre 85% y 93%.⁽⁶⁾

El hecho que en muchas enfermedades la concordancia entre gemelos monozigotos sea superior a la de gemelos dizigotos sin llegar al 100% induce a pensar que la herencia tiene un papel en la transmisión del trastorno pero que otros factores ambientales participan en el mismo e introduce los conceptos de multifactoriedad -como evidencia de participación de múltiples factores en la génesis de un

trastorno- y heredabilidad -como la posibilidad de calcular qué proporción de estos factores son genéticos.

Para los trastornos bipolares se calcula el una heredabilidad aproximada de hasta el 93%, la más alta comparada con otros trastornos psiquiátricos comunes.

Estudios de adopción

Otra forma de aproximarse al papel de la transmisión genética de un determinado trastorno son los estudios realizados en pacientes adoptados en relación a los padres biológicos y a los adoptivos. Los estudios de adopción se utilizan en psiquiátrica genética para ampliar aún más las pruebas de genética y contribuir al medio ambiente a los trastornos psiquiátricos.

Debido a que un niño se mudó a un hogar adoptivo tendrá un nuevo medio ambiente, pero no una manipulación genética. Entonces se puede examinar la semejanza de los hijos hacia los padres biológicos y su padres adoptivos. Estos estudios, sin embargo, tienden a ser difícil de conseguir y dar lugar a un número de confusiones.

Ha habido pocos estudios de adopción de cualquier trastorno del humor. Mendlewicz y Rainer mostraron que los padres biológicos de los adoptados bipolar mostraron

una mayor prevalencia de trastornos psiquiátricos enfermedad que los padres adoptivos. Los parientes biológicos tenían seis veces más probabilidades de haber completado el suicidio, tuvo un aumento de ocho veces en la depresión mayor, y un aumento de 15 veces en el alcoholismo en comparación con sus familiares adoptivos. Debido a que las personas adoptadas tienen genes de una familia y están expuestos al medio ambiente de otro, los estudios de adopción puede ayudar a distinguir entre el impacto de estos dos factores.

Cabe esperar que, si una enfermedad se transmite genéticamente, la concordancia sea superior con los padres biológicos que con los padres adoptivos, mientras que si es ambiental haya mayor concordancia con los padres adoptivos con los que se ha compartido el ambiente, a menudo desde épocas tempranas.

Por otra parte, estos estudios no tienen en cuenta la posible influencia de factores ambientales correspondientes al período prenatal, lo cual puede confundir los resultados.

Estudios de genética molecular

El objetivo de la genética molecular es identificar mutaciones que puedan ser responsables de determinadas variaciones fenotípicas y que puedan

tener implicación en la presentación de los trastornos.

Para la realización de estudios de genética molecular se utilizan diversas estrategias:

- El ligamiento genético, formando parte o no del estudio sistemático del genoma.
- Los estudios de asociación genética, utilizando en la mayoría de casos genes candidatos

Estudios de ligamiento

Aplican una excepción a una de las leyes de Mendel según la cual cada gen se transmite de forma independiente y por tanto la probabilidad de que dos genes se transmitan conjuntamente a un mismo individuo es del 50%. En realidad se ha observado que si dos genes están situados próximamente en la misma región de un determinado cromosoma, la probabilidad de que se transmitan conjuntamente es superior.

A partir de esta observación y utilizando marcadores genéticos identificados, se puede inferir la localización cromosómica del gen responsable de un determinado trastorno. Ahora hay pruebas sólidas de la vinculación del trastorno bipolar a varias localizaciones cromosómicas incluyendo 4p, 12q, 38p, 18q, 21q y el

apoyo a la vinculación a un número de otras regiones.

Asimismo, varios cromosómico las regiones de los cuales 1 q, 6p, Sp., cortar, 13q, 18p y 22q vinculación espectáculo a la esquizofrenia. Una emocionante pero la observación inesperada es una superposición de trastorno bipolar y regiones de la esquizofrenia en particular sobre la vinculación LOP, 13q, 18q, 22q (23, 24), donde la vinculación ha sido ha informado tanto a la esquizofrenia y el trastorno bipolar, plantea la posibilidad de que algunos factores de riesgo genéticos contribuir a una gama de síntomas psicóticos dando lugar a fenotipos que cruzan el diagnóstico tradicional límites que separan la esquizofrenia y trastornos afectivos.⁽⁷⁾ El interés de los estudios de ligamiento consiste en que se puede conocer la localización del gen responsable del trastorno sin necesidad de disponer de una hipótesis fisiopatológica del mismo, porque no es necesario conocer la función del gen para identificar su localización.

El principal problema de los mismos, en su aplicación a los trastornos afectivos y a otras enfermedades de transmisión compleja, es que en realidad fueron ideados para el estudio de enfermedades monogénicas con un modo de transmisión simple y para poblaciones extensas.

En enfermedades poligénicas y complejas, en determinadas muestras, algunos de los genes implicados pueden permanecer indetectados mientras que otros, aparentemente relacionados, quizás no tengan repercusiones fenotípicas (no siempre alelos distintos tienen capacidad para codificar proteínas con función distinta). Con ello se explican los resultados limitados y contradictorios de que disponemos.

Actualmente, cuando el análisis sistemático del genoma permite conocer muchos polimorfismos genéticos que pueden tener papel de marcador, es cuando los estudios de ligamiento han puesto más en evidencia sus limitaciones y su escasa aplicación al estudio de las enfermedades de transmisión compleja con escasa relación entre genotipo y fenotipo.

También se ha analizado la relación entre subgrupos de trastornos afectivos (principalmente el trastorno bipolar) y polimorfismos de ADN que han permitido hipotetizar como loci de susceptibilidad algunas regiones de los cromosomas X, 6, 11 y 21 entre otros.

En los últimos años, utilizando el análisis sistemático del genoma se han multiplicado los estudios de ligamiento. Se han aportado resultados positivos en:

- Las regiones p16 y q35 del cromosoma 4. Coinciden con la posible ubicación de genes candidatos (para el receptor de la dopamina D5 y el receptor alfa adrenérgico 2C) en estas regiones cromosómicas.
- Región pericentrométrica del cromosoma 18.
- Región q11 del cromosoma 22.

Estudios de asociación genética

Se basan en la posible relación entre la presentación de la enfermedad y determinadas variaciones en los genes considerados posibles responsables de la misma.

Para realizar estudios de asociación es necesario partir de una hipótesis etiopatogénica. El gen o genes estudiados son los relacionados con la función que hipotéticamente está alterada en el trastorno. Son los genes candidatos.

Sin embargo, como ya hemos referido, no siempre los distintos alelos de un mismo gen tienen funciones clínicas distintas. Entonces se puede dar el caso que una enfermedad ocasionada por variaciones proteicas causadas por los dos alelos no fuese considerada como tal o, inversamente, que variaciones genéticas no repercutan en la aparición de la enfermedad.

En otros casos la enfermedad está ocasionada por una determinada combinación de genes y el estudio de uno de ellos puede no darnos la clave

Aparecen nuevamente falsos positivos en estudios de comunidades muy cerradas con alto índice de endogamia y escasa variación alélica en su población general. En este caso, tal como hemos citado con anterioridad, sólo los estudios de casos y controles estratificados por lugar de procedencia pueden ayudar a solventar la situación. Respecto de los trastornos afectivos, se han considerado genes candidatos aquellos que codifican receptores o enzimas implicados en la función de los neurotransmisores. Los agruparemos en genes que codifican receptores de los neurotransmisores y genes que codifican enzimas implicados en la síntesis y el metabolismo de los neurotransmisores.

Genes que codifican receptores de los neurotransmisores

La mayoría de los estudios genéticos previos de asociación de los trastornos afectivos han comparado los genotipos en casos y controles para encontrar loci que contribuyen a la susceptibilidad a la enfermedad. Los factores genéticos también pueden influir en la gravedad o el subtipo de la enfermedad. Tales loci pueden o no pueden ser los mismos

que los que están asociados con susceptibilidad a la enfermedad. Debido a la marcada heterogeneidad fenotípica y genética de los trastornos afectivos (MacKinnon et al., 1997), división de las muestras de los pacientes en las bases de la gravedad y otras variables clínicas pueden afinar nuestro análisis y aumentar el poder de identificar loci que afectan el riesgo de enfermedad en subgrupos específicos. La caracterización de loci que influyen en la gravedad de la enfermedad, posiblemente, también puede servir de base para diferentes abordajes terapéuticos basados en el genotipo. En este estudio se ha escrito polimorfismos en el transportador de la serotonina, los receptores de dopamina, triptófano hidroxilasa, la tirosina hidroxilasa y monoamino oxidasa. La investigación se realizó con los siguientes indicadores de gravedad de la enfermedad: el número de episodios maníacos, el número de episodios depresivos, el número total de episodios, la edad de inicio, la historia de los síntomas psicóticos, la historia de comportamiento suicida, y la historia de abuso de sustancias.⁽⁸⁾

Receptores dopaminérgicos D2 y D4 situados en el cromosoma 11. En población española se ha encontrado asociación genética entre uno de los alelos del gen que codifica el D2 y trastorno bipolar, sobre todo en sus

formas más graves y con buena respuesta al litio.

- Receptor de la dopamina D5 y alfa adrenérgico 2C situados en el cromosoma 4.

- Receptores serotoninérgicos 5HT1 y Gabaérgico GABRA 1 situados en el cromosoma 5. Mansour y colaboradores (2005) reportan en su estudio, sobre Polimorfismos de genes de serotonina y el trastorno bipolar I: Enfoque en el transportador de serotonina, que las asociaciones sugestivas están disponibles para el receptor 5HT2A y los genes del transportador de serotonina⁽⁹⁾

Con la disponibilidad de datos amplios de polimorfismos y técnicas de genotipado de alto rendimiento, la evaluación de estos genes con muestras de poder estadístico adecuado se garantiza.

- Receptor Gabaérgico GABRA 3 situado en el cromosoma 15.

- Receptores de la serotonina 5HT2A, situado en el cromosoma 13, y 5HT2C, situado en el cromosoma X. En este último caso sólo se ha descrito asociación con trastorno bipolar en mujeres con homocigosis. Es difícil justificar este hallazgo sin introducir otras variables moduladoras sean genéticas o ambientales.

Un interés especial tiene el gen que

codifica el transportador de la serotonina, pues juega un papel crítico en la neurotransmisión serotoninérgica y también modula la acción de antidepresivos tricíclicos e ISRS.¹⁰

Genes que codifican enzimas implicadas en la síntesis y el metabolismo de los neurotransmisores

Se ha hallado asociación genética con el gen que codifica la tiroxina hidroxilasa y el gen de la triptófano hidroxilasa, ambos situados en el cromosoma 11.

El grupo español de estudio del cromosoma 11 halló relación entre la presencia de uno de los alelos de la tirosina hidroxilasa y trastorno bipolar tipo I, siendo el tipo II más heterogéneo. Estos resultados coinciden con estudios realizados en Francia.

La Tirosina hidroxilasa (TH) la enzima limitante en la síntesis de dopamina y noradrenalina, que han sido implicados en la etiología de los trastornos del humor. Los estudios de asociación con cualquiera de los RFLP o los polimorfismos de repetición tetranucleótido han reportado resultados contradictorios en el trastorno afectivo bipolar (Kawada et al, 1995;. Malafosse et al, 1997; Meloni et al, 1995;.. Oruc et al, 1997). Un meta-análisis de ocho

estudios mostraron una asociación significativa entre el gen de la TH y el trastorno afectivo bipolar (Turecki et al., 1997). En nuestro reciente estudio, una débil asociación fue detectada en pacientes unipolares con el polimorfismo PstI (Furlong et al., 1999).

Finalmente, algunos polimorfismos, inicialmente utilizados como marcadores genéticos en estudios de ligamiento, posteriormente se han convertido en genes candidatos. Un ejemplo de ello es el gen que codifica la haptoglobina, que parece que presenta una distribución alélica específica en las depresiones unipolares y algunos trastornos bipolares con historia familiar de trastorno unipolar exclusivamente. Esta forma alélica, menos eficaz para la síntesis de la proteína, podría estar relacionada con la hipótesis inmunológica de la depresión.

En resumen, en la actualidad existen múltiples datos procedentes de la investigación en genética molecular que aportan información sobre asociación o susceptibilidad a los trastornos afectivos.

Sin embargo, ninguno de estos datos se puede dar como definitivo sea porque no ha podido ser replicado en series de pacientes más o menos homogéneas clínicamente o porque no hay evidencia suficiente de su

papel en la fisiopatogenia de alguno de los trastornos afectivos

4. Modelos de herencia

Modelo monogénico

El **modelo monogénico**, en el que un único gen es el responsable de la enfermedad, no ha podido ser aplicado de forma generalizada a los trastornos del humor. Sin embargo, se han descrito dos patrones de herencia monogénica en grupos familiares afectos de trastornos afectivos: autosómico dominante y ligado al cromosoma X.

Ya en la década de los sesenta, partiendo de estudios con marcadores genéticos clásicos (daltonismo, grupo sanguíneo), se observó una mayor frecuencia de presentación en el sexo femenino y ausencia de transmisión "hombre-hombre" que justificó la hipótesis de un modelo de transmisión dominante ligado al cromosoma X. Sin embargo, otros estudios han descrito transmisión padre-hijo y proponen un modelo de transmisión autosómica.

Pero la mayoría de datos no concuerdan con un modelo monogénico de transmisión y parece que, de existir, estaría relacionado sólo con algunas formas especialmente graves de trastorno bipolar.

Modelo de vulnerabilidad con umbral de susceptibilidad

Quizás el más extendido es el modelo de **vulnerabilidad con umbral de susceptibilidad**, según el cual se hereda una especial susceptibilidad para padecer el trastorno, pero ésta sólo se expresa fenotípicamente en presencia de determinados factores ambientales. En la hipótesis de la vulnerabilidad genética pueden intervenir uno o más genes. Esta hipótesis permite también explicar los distintos niveles de gravedad del trastorno en función del número de genes implicados, de otros factores ambientales y de la presencia de factores genéticos de modulación de las características genotípicas.

Modelo de anticipación

En algunas muestras de pacientes afectivos se ha propuesto el modelo de **anticipación**, según el cual generaciones sucesivas tienden a presentar el trastorno con más gravedad y de forma más precoz. Este fenómeno es debido a la expansión progresiva de secuencias repetidas de trinucleótidos de determinadas regiones del genoma.

Herencia mitocondrial

Finalmente, desde que se ha identificado ADN en las mitocondrias, se ha estudiado el papel del mismo. Actualmente se conoce que el ADN

mitocondrial tiene la misma capacidad de transmitir características que el nuclear. Sin embargo, sólo se transmite por vía materna (los espermatozoides no tienen mitocondrias). Estudios recientes, en los que se sugiere que en determinadas familias la transmisión de la enfermedad es únicamente por vía materna, introducen el posible papel de **la herencia mitocondrial** en algún subgrupo de pacientes bipolares.

5. Futuro de la investigación genética aplicada a los trastornos afectivos

Los factores clínicos de confusión, difíciles de solucionar en un momento en que no disponemos de bases etiológicas o fisiopatológicas demostradas para los trastornos afectivos, se están intentando corregir con:

Utilización de otras formas de clasificación de los enfermos, más allá de sus características clínicas. La edad de inicio de los trastornos parece ser un factor de gravedad de los mismos y puede ser una forma de clasificación alternativa. También hay datos destacados en referencia a la heredabilidad del riesgo de suicidio y de algunas características fisiológicas, neuropsicológicas o de la personalidad.

Utilización de muestras muy homogéneas en los estudios de genética molecular, sea utilizando criterios clínicos o algunos de los referidos en el párrafo anterior.

Sin embargo, en el momento actual, en que los avances en genética molecular no parecen repercutir directamente en el estudio etiológico de los trastornos afectivos y cuando los avances en estadística permiten la elaboración de análisis sofisticados, el estudio de familias y los posteriores estudios de segregación familiar pueden marcar en parte el futuro inmediato.

Cabe discutir si es necesario aplicar este tipo de estudios a poblaciones homogéneas clínicamente o a grupos más amplios que permitan analizar mejor la superposición clínica en determinados trastornos y estudiar la utilidad del modelo de transmisión familiar como forma alternativa de clasificación etiológica. Esto sin olvidar que la genética clásica se refiere a la secuencia de ADN que se hereda, pero la epigenética confronta a la psiquiatría con la hipótesis de que ambos genes tanto normales como en riesgo pueden contribuir a un trastorno mental ⁽¹⁰⁾.

6. Conclusiones

1. En la era actual, los estudios están haciendo aportes significativos en el diagnóstico y tratamiento de los trastornos

mentales, como el trastorno bipolar. Sin embargo aún queda mucho trabajo por hacer en términos de investigación para definir con certeza sus alcances y contribuciones.

2. Aspectos clínicos son relevantes en el estudio de la genética, considerando que de cara al futuro se requiere de muchos aportes para la clasificación fenotípica de las manifestaciones clínicas de los diversos trastornos mentales.
3. La historia clínica y los antecedentes psiquiátricos de la familia en la práctica diaria de la psiquiatría deben ser elementos a no dejar inadvertidos para llamar la atención sobre la carga genética familiar que se manifiesta en diferentes personas.
4. Respecto de la **metodología** de investigación deben definirse muy bien la clasificación diagnóstica y de criterios de inclusión-exclusión de las muestras seleccionadas; la utilización de instrumentos que faciliten la objetivación de los síntomas, tanto en los probandos como en los familiares.
5. Factores clínicos: La clara definición del fenotipo, clave para los estudios genéticos, es difícil en el caso de los trastornos afectivos por:
 - La subjetividad, imprecisión y variabilidad de los síntomas propias de las enfermedades

psiquiátricas que induce la baja concordancia en el diagnóstico y la utilización de estos síntomas como la única forma de clasificación de los trastornos afectivos.

- La escasa estabilidad diagnóstica, máxima en un trastorno en el que sólo el seguimiento longitudinal nos permite realizar el diagnóstico (el trastorno bipolar sólo puede diagnosticarse después de un episodio maníaco y éste puede presentarse mucho después de los episodios depresivos) y la presencia de casos mixtos (trastorno esquizoafectivo, depresión doble...) que han justificado las hipótesis del continuum entre psicosis o entre trastornos afectivos.
- Por las altas tasas de comorbilidad (con otras psicosis, trastornos de ansiedad, trastornos por uso de sustancias...) debemos sospechar factores etiológicos comunes, sea porque en realidad son un mismo trastorno en distintas etapas evolutivas o de gravedad variable, o porque uno de los trastornos es secundario al principal.

Referencias Bibliograficas:

1. Potash JB, Toolan J, Steele J, Miller EB, Pearl J, Zandi PP et al. The bipolar disorder

phenome database: a resource for genetic studies. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1229–37.

2. Hill MK, Sahhar M. Genetic counselling for psychiatric disorders. *Med J Aust* 2006; 185 (9): 507–10

3. Potash JB, Buervenich S, Cox NJ, Zandi PP, Akula N, Steele J et al. Gene-Based SNP Mapping of a Psychotic Bipolar Affective Disorder Linkage Region on 22q12.3: Association With *HMG2L1* and *TOM1*. *Am J Med Genet* 2008; 147 (Pt B):59–67.

4. Shi J, Wittke-Thompson JK, Badner JA, Hattori E, Potash JB, Willour VL et al. Clock Genes May Influence Bipolar Disorder Susceptibility and Dysfunctional Circadian Rhythm. *Am J Med Genet* 2008; 147 (Pt B):1047–1055.

5. Althoff RR, Faraone SV, Rettew DC, Morley CP, Hudziak JJ. Family, twin, adoption, and molecular genetic studies of juvenile bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2005; 7: 598–609

6. Van den Bree MBM, Owen MJ. The future of psychiatric genetics. *Ann Med* 2003; 35:122–134

7. Blackwood D, Muir W. Molecular genetics and the epidemiology of bipolar Disorder. *Ann Med* 2001; 33: 242-247.

8. Ho LW, Furlong RA, Rubinsztein JS, Walsh C, Paykel ES, Rubinsztein DC. Genetic associations with clinical characteristics in bipolar affective disorder and recurrent unipolar depressive disorder. *Am. J. Med. Genet* 2000; 96: 36–42

9. Mansour HA, Talkowski ME, Wood J, Pless L, Bamne M, Chowdari KV et al. Serotonin gene polymorphisms and bipolar I disorder: Focus on the serotonin transporter. *Annals of Medicine* 2005; 37: 590–602

10. Bondy B. Genetics in psychiatry: Are the promises met? *The World Journal of Biological Psychiatry* 2011; 12 (2): 81–88



Actualización sobre Insomnio y su Manejo Farmacológico.

Dra. Cecilia Carias Matute*
Dra. Yolany Paredes**

*Médico Residente de Segundo año, Postgrado de Psiquiatría, Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

** Médico Psiquiatra Asistencial del Hospital / Clínica San Juan de Dios.

Resumen: El insomnio es la incapacidad de dormir en cantidad o calidad suficientes para sentirse descansado y operativo al día siguiente. La alteración puede consistir en uno o más de tres características: dificultades para conciliar el sueño, la dificultad para mantener el sueño, o despertarse demasiado temprano. Una cuarta característica el sueño no reparador o de mala calidad. La cantidad de sueño necesaria es variable en cada sujeto y está genéticamente determinado. El insomnio afecta al sujeto por la noche y durante el día cuando sufre las consecuencias del descanso insuficiente. El insomnio crónico puede ser un síndrome en sí mismo (insomnio primario) o puede ser secundario a diversas condiciones médicas (insomnio secundario), a otros trastornos del sueño (apnea del sueño, síndrome de piernas inquietas) o los trastornos psiquiátricos en particular. El insomnio primario es un diagnóstico que a menudo se realiza por exclusión de los factores anteriores. En la actualidad los medicamentos, aprobados por la FDA para el insomnio son las benzodiazepinas, los agonistas no benzodiazepínicos del complejo receptor – GABA y el agonista de los receptores de melatonina ramelteon.

Palabras claves: *insomnio, insomnio primario, insomnio secundario, Benzodiazepinas, Ramelteon.*

Summary: Insomnia is the inability to sleep in sufficient quantity or quality to feel rested and operating the next day. The alteration may be one or more of three characteristics: difficulty falling asleep, difficulty staying asleep, or waking up too early. A fourth characteristic restless sleep or poor quality. The amount of sleep needed varies for each individual and is genetically determined. Insomnia affects the subject at night and during the day when suffering the consequences of insufficient rest. Chronic insomnia can be a syndrome itself (primary insomnia) or may be secondary to various medical conditions (secondary insomnia), other sleep disorders (sleep apnea, restless leg syndrome) or psychiatric disorders in particular. Primary insomnia is categorized as a diagnosis, often made by excluding the above factors. Drugs currently approved by the FDA for insomnia are the benzodiazepines, the agonist's non benzodiazepines of the complex receptor – GABA and the agonist of the receptors of melatonin ramelteon.

Keywords: *insomnia, primary insomnia secondary insomnia, benzodiazepines, Ramelteon.*

Introducción

El insomnio tiene un gran impacto en la salud, el rendimiento, la productividad económica y la calidad de vida, la alteración puede consistir en uno o más de tres características: dificultades para conciliar el sueño, la dificultad para mantener el sueño, o despertarse demasiado temprano y una cuarta característica el sueño no reparador o de mala calidad, con frecuencia se ha incluido en la definición.

En la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño (ICSD), "el insomnio se asocia siempre con una queja de un menor desempeño durante la vigilia". En el Manual Diagnóstico y Estadístico de los

Trastornos Mentales IV (DSM-IV) el insomnio es "lo suficientemente grave como para inducir a la fatiga severa, irritabilidad o discapacidad en funcionamiento durante el día" y es "con frecuencia acompañado de síntomas inespecíficos, tales como los trastornos del humor, problemas de memoria o falta de concentración".¹

Aunque se acepta que la recuperación psicofísica de un adulto normal requiere 7 horas y media, existen importantes variaciones interindividuales, e incluso en el mismo individuo según las circunstancias.

Las necesidades de sueño aumentan con la actividad mental, física y el estrés, pero el factor de variación más importante es la edad, desde un máximo en el recién nacido (16-20 horas) hasta un mínimo en el anciano (4-6 horas).²

Incidencia

El insomnio afecta a aproximadamente el 25 % de los pacientes atendidos en atención primaria, el 70% de los pacientes geriátricos, y el 90% de los pacientes atendidos en consultas psiquiátricas.

Las personas con insomnio crónico utilizan más servicios médicos y psiquiátricos que la población general, presentan deterioro del trabajo, los días de actividad limitada e informar una peor calidad de vida. 82% de las personas con depresión tienen insomnio.³

Un trastorno de insomnio es un síndrome que consiste en la queja del insomnio, junto con un deterioro significativo o malestar y la exclusión de otras causas. Las alteraciones diurnas más comunes asociados con el insomnio son las alteraciones de humor, alteración de la función cognitiva, y la fatiga durante el día. Los síntomas típicos del estado de ánimo son la irritabilidad, disforia leve, y la dificultad para tolerar el estrés. Quejas cognitivas son las dificultades para concentrarse, la realización de tareas complejas, abstractas, o creativas. La fatiga es una queja común en individuos con trastornos de insomnio, la somnolencia diurna.

De hecho, muchos individuos con insomnio no son capaces de dormir durante el día a pesar de que se sienta cansado.⁴

Sueño y sus etapas

El sueño es una función del sistema nervioso central, necesario en todas las especies animales superiores, por su capacidad de restaurar los tejidos y en especial el sistema nervioso central así como de consolidar la memoria.

Etapas del sueño

El sueño está constituido de dos etapas las cuales son llamadas NO REM (No Rapid Eyes Movement) y REM (Rapid Eyes Movement), la etapa NO REM está constituida a la vez en 4 etapas o fases que son:

Fase I

Es un estado de transición entre la somnolencia y el sueño propiamente tal; es una etapa de sueño poco reparador. Se caracteriza por movimientos oculares lentos y ensoñaciones cortas muy vívidas, en las que se ven imágenes en color y con mucho detalle. Éste es el llamado estado hipnagógico, o sueño superficial. El ritmo alfa disminuye de voltaje y desaparece. Este estado dura de 1 a 7 minutos y comprende aproximadamente un 5% del tiempo total de sueño. El inicio de esta fase son las ondas "vertex", que son ondas lentas de distribución central.

Fase II

En esta fase se produce un "bloqueo de los 'inputs' sensoriales a nivel de tálamo, es decir, nuestro sistema nervioso bloquea las vías de acceso

de la información sensorial. Este bloqueo produce una desconexión del entorno”, lo que facilita la conducta de dormir. El sueño de fase II es parcialmente reparador, lo que sugiere que no es suficiente para descansar completamente. En el EEG se observa un patrón propio, los «Husos de sueño» que son ondas en frecuencia alfa que duran unos 5 segundos, tres o cuatro veces por minuto, y los «Complejos K» que son ondas vertex más ondas de husos de sueño, que duran unos 5 segundos y se repiten cada 3 minutos

Fase III y IV

Unos veinte o treinta minutos después de empezar a dormir, se entra en un sueño más profundo, el sueño DELTA, ondas de alto voltaje con frecuencia de uno a cuatro ciclos por segundo, con una función cardiorrespiratoria regular. “El ritmo delta proviene de los núcleos reticulares talámicos, que aislados de toda aferencia, oscilan como un marcapasos. Esta etapa no tiene ensueños, se acompaña de una disminución del tono vascular periférico y también de la mayor parte de las otras funciones vegetativas. Hay una disminución del 10 a 30 % de tensión arterial, ritmo respiratorio y metabolismo basal.

Durante el sueño de ondas lentas se secreta la hormona del crecimiento para que el cuerpo se reponga de su desgaste. En esta fase del sueño ocurren fenómenos como las mioclonías (sacudidas de las extremidades acompañadas de sensación de caída) y la producción

de ácido ribonucleico (RNA), ligada a la memoria.

Sueño REM

El tono muscular en todo el cuerpo está muy deprimido. El locus ceruleus se proyecta en el núcleo bulbar magno celular, que a su vez se proyecta sobre las moto neuronas espinales, liberando glicina que las inhibe. Esto produce parálisis de la musculatura. La persona es más difícil de despertar que durante el sueño de onda lenta o ligero, por eso se le llama también sueño profundo al sueño REM. A pesar de la inhibición extensa de los músculos periféricos, se producen movimientos musculares irregulares, en particular, movimientos rápidos de los ojos. Las neuronas motoras oculares son las únicas que desarrollan una actividad muscular.⁵

Diagnostico

El diagnóstico se basa en una cuidadosa historia de los hábitos del sueño, apoyada por un registro del sueño realizado por el propio paciente y por la información aportada por la pareja o familiar.

La información debe comprender:

1. Anamnesis. En la que interesa recoger información detallada de las características específicas del insomnio que orientan al diagnóstico y tratamiento:

Evolución del insomnio

- Transitorio (menos de 7 días)
- Corta duración (1 a 3 semanas)
- Crónico (más de 3 semanas)

Tipo de insomnio

- Insomnio de inicio o de conciliación
- Insomnio intermedio o de mantenimiento
- Insomnio tardío o de despertar precoz
- Insomnio global

2. Características del ciclo sueño-vigilia (sobre todo en el insomnio crónico):

- a. Hora de acostarse-levantarse
- b. Tiempo de latencia del sueño
- c. Periodos de sueño diurnos
- d. Consumo de fármacos, alcohol, cafeína, drogas.

3. Exploración física y psicológica completa.

4. Pruebas complementarias: el estudio polisomnográfico, el test de latencia del sueño múltiple y la actigrafía.⁶

Etiología del Insomnio

El insomnio es una condición heterogénea y puede ser causado por una variedad de factores. Entre las causas de insomnio transitorio y ocasional tenemos: cambios en el ambiente para dormir, cambios en el horario de trabajo, ruido excesivo, eventos que producen estrés como pérdida de la pareja o familiar, pérdida de empleo, enfermedad aguda médica o quirúrgica y medicamentos. El insomnio crónico puede ser causado por el uso crónico de drogas o alcohol, una variedad de trastornos médicos o psiquiátricos y diversos trastornos primarios del sueño.⁷

El insomnio secundario puede deberse a diversas condiciones médicas, a otros trastornos del sueño (apnea del sueño, síndrome de piernas inquietas) o los trastornos psiquiátricos en particular, la depresión mayor, ansiedad general y estrés postraumático o síndrome causado por el alcohol o abuso de drogas. El insomnio primario categorizados como insomnio psicofisiológico es un diagnóstico que a menudo se realiza por exclusión de los factores anteriores.⁸

Consecuencias del insomnio

Se ha demostrado asociación entre el deterioro de la calidad de vida e insomnio. La mayoría de las personas que lo padecen se quejan de deterioro en su rendimiento cotidiano, dificultades para concentrarse, problemas de memoria y trastornos en el estado de ánimo⁹, fatiga, reducción de la vitalidad, irritabilidad.⁴ El insomnio está asociado a mayor riesgo de tener dificultades en los estudios, el trabajo y relaciones interpersonales.⁹

En un estudio realizado el cual tenía por objetivo investigar la contribución de insomnio y la duración del sueño en relación a la incapacidad para el trabajo más adelante a corto y largo plazo.

Los datos sobre la duración del sueño, insomnio y posibles factores de confusión fueron obtenidos de 7849 personas que trabajan (40-44 años). Encontraron que el insomnio es un fuerte predictor de la discapacidad de trabajo a corto y largo plazo, y este efecto se mantuvo

significativo en el modelo de ajuste por completo.

El presente estudio proporciona una prueba más de que el insomnio es un factor de riesgo fuerte e independiente para la incapacidad para el trabajo posterior.¹⁰

Insomnio y menopausia

Durante la menopausia el insomnio parece ser más la regla que la excepción y de hecho es el trastorno de sueño más significativamente relacionado con este estado. Los mecanismos por los que la menopausia puede contribuir a la aparición del insomnio son de tres tipos:

- Mediado por los síntomas vasomotores y vegetativos,
- Mediado por los síntomas de ansiedad y/o depresión
- A través de los cambios biográficos y del estrés que pueden presentarse en esta etapa de la vida de la mujer.

Los estudios epidemiológicos ponen de manifiesto como a medida que aumenta la edad aumenta la prevalencia del insomnio. Tanto en hombres como en mujeres. En el caso de las mujeres las cifras reportadas por Swift y Shapiro demuestran claramente esta tendencia; mientras que únicamente el 35% de las mujeres de edad comprendida entre 30 y 39 años refieren tener problemas de sueño, el 55% de las mujeres mayores de 59 años refieren este tipo de problemas.¹¹

Tratamiento Del Insomnio

En la actualidad los medicamentos, aprobados por la FDA para el insomnio son las benzodiazepinas (flurazepam, estazolam, quazepam, temazepam y triazolam) y los agonistas no benzodiazepínicos en el sitio receptor de las benzodiazepinas en el complejo receptor GABA (Zaleplon, Zolpidem, Eszopiclone), así como el receptor de la melatonina Ramelteon recientemente aprobado, Sin embargo, también se usan otros medicamentos para el insomnio, como los antihistamínicos, los antipsicóticos y antidepresivos tricíclicos.¹²

Las benzodiazepinas, los agonistas no benzodiazepínicos y el Ramelteon están indicados para el insomnio inicial, algunos de estos medicamentos también están indicados para el insomnio de mantenimiento. La distinción clínica más relevante entre estos agentes se encuentra en su semivida de eliminación. Los agentes con vidas medias más prolongadas pueden tener una mayor duración de acción y son beneficiosos para el mantenimiento del sueño, sin embargo, puede promover la sedación residual durante el día, en el momento en que el paciente se espera que esté despierto. Por otro lado, los agentes que tienen una vida media corta son más adecuados para la iniciación del sueño así como el mantenimiento.

Ramelteon

Ramelteon es un agonista del receptor de melatonina está aprobado por la FDA para el insomnio

que se caracteriza por la dificultad con el inicio del sueño. La dosis recomendada es de 8 mg, no empeora las medidas de las vías respiratorias en el síndrome de apnea del sueño o enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes con enfermedad de leve a moderada.

Los efectos adversos incluyen mareos, somnolencia, náuseas, dolores de cabeza y fatiga.

Medicamentos no aprobados por la FDA para el insomnio

Los antidepresivos sedantes más comúnmente utilizados para promover el sueño son la trazodona, amitriptilina, la mirtazapina y doxepina. Falta evidencia convincente en cuanto a la eficacia de estos agentes en el tratamiento del insomnio. Ninguno de los antidepresivos sedantes son aprobados por la FDA para el tratamiento del insomnio. El efecto sedante de muchos antidepresivos está relacionado principalmente a sus efectos anticolinérgicos y antihistaminérgicos.¹³

Trazodona es un antidepresivo heterocíclico y tiene una vida media de eliminación de 5-12 horas. Ha recibido poca atención científica como una ayuda para dormir en el insomnio primario. Sus propiedades hipnóticas parecen estar complicadas por el rápido desarrollo de la tolerancia. La doxepina es un antidepresivo tricíclico a dosis de 25-50 mg, ha demostrado una mejora en el tiempo total de sueño, pero no en la latencia del sueño. La mirtazapina es un antidepresivo nuevo con una vida media de eliminación de 20-40

horas. No se ha estudiado en pacientes con insomnio primario.

Por lo tanto, a pesar de las ventajas potenciales de los antidepresivos sedantes, la mayor desventaja es la escasez de datos disponibles con respecto a sus efectos sobre el sueño y la vigilia en el insomnio.¹²

Los antihistamínicos

Los antihistamínicos son antagonistas de los receptores del sistema nervioso central reversible de la histamina H1. La difenhidramina se absorbe bien y tiene una vida media de aproximadamente 4-8 horas. Los ensayos clínicos con dosis de 12.5-50 mg han demostrado la mejoría subjetiva de la latencia del sueño, despertares nocturnos, la duración del sueño y la calidad del sueño. Importantes efectos secundarios de los antihistamínicos incluyen discapacidad en el rendimiento psicomotor, deterioro cognitivo, disminución del apetito y el estreñimiento. En los adultos mayores, los efectos anticolinérgicos de estos medicamentos pueden estar asociados con la retención urinaria.

Los antipsicóticos

Los antipsicóticos sedantes se han utilizado cada vez más en el tratamiento del insomnio, sobre todo entre los pacientes con trastornos bipolares y psicóticos. Los dos medicamentos más comúnmente utilizados son la olanzapina y la quetiapina. La olanzapina se absorbe lentamente y tiene una vida media de 20-54 horas. Quetiapina tiene un comienzo más rápido de acción, con un pico de concentración en 1,5

horas y una vida media de sólo 6 horas.

Un número limitado de estudios polisomnográficos sugieren la eficacia hipnótica de la olanzapina, lo que disminuye la vigilia, la fase 1 del sueño y del sueño REM, pero aumenta la Etapa 3/4 del sueño NO REM y la calidad subjetiva del sueño. No hay estudios publicados que están aún disponibles en relación con quetiapina como hipnótico. Debería tenerse en cuenta los efectos secundarios potencialmente graves neurológicos de estos medicamentos, así como sus posibles efectos del aumento de peso y el metabolismo de la glucosa.¹³

Bibliografía

1. Sue Wilson, David Nutt. Treatment of insomnia; *Psychiatry*. 2007;6:7.
2. González J. Psicopatología del sueño. *Focus on Psychiatry*. 1993;4:76-87.
3. Lamberg L. Insomnia Shows Strong Link to Psychiatric Disorders; *Psychiatric News*, Jun 2005;40(12):21-21.
4. Buysse D, Germain A, Moul D. Insomnia. *FOCUS*. 2005;3:568-584.
5. Lasso J. Introducción a la Medicina del Sueño. *Cienc Trab*. 2004;6(12):53-58.
6. Sarraís F, De Castro P. The Insomnia. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2007;30(Supl. 1):121-134.
7. Spielman A, Nunes J, Glovinsky P. Insomnia. *Neurologic Clinics* 1996;14:513-43.
8. Zara H, Straub J, Pelissollo A. Temperament and character in primary insomnia. *Eur Psych*. 2005;20:188-192.
9. Chokroverty S. Diagnosis and treatment of sleep disorders caused by comorbid disease. *Neurology*. 2000;54(suppl.1):8-15.
10. Sivertsen B, Overland S, Neckelmann D, et al. The effect of insomnia and sleep duration on work disability. *Eur Psych*. 2008;23:Suppl2:S7-S8.
11. Portilla M, Saiz P, Bascarán M; et al. Alteraciones del sueño en la menopausia, *Salud Total de la Mujer* 2001;3(3):163-171.
12. Doghramji K, Grewal R, Markov D. Evaluation and Management of Insomnia in the Psychiatric Setting. *FOCUS*. 2009;7:441-454.
13. Bhat A, Shafi F. Pharmacotherapy of insomnia. *Expert Opin. Pharmacother*. 2008;9(3).



Psicosis Postparto

Dra. Leticia María Rueda*

Dra. Sara Murillo**

*Médico Residente de Segundo año, Postgrado de Psiquiatría, Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

** Médico Psiquiatra Asistencial del Hospital Psiquiátrico Dr. Mario Mendoza. Presidenta de la Sociedad de Salud Mental de la Mujer.

Resumen: Durante el embarazo y el puerperio se producen una serie de cambios bioquímicos, psicológicos y sociales que ocasionan una mayor vulnerabilidad para la aparición de los trastornos psíquicos en la mujer. Los trastornos del estado de ánimo en el postparto acontecen de una manera frecuente en las primeras semanas tras el parto y representan considerables repercusiones tanto para la propia mujer, que ve disminuido su nivel de salud y su capacidad para experimentar el gozo de la maternidad, como por los posibles efectos negativos en el desarrollo de los hijos y el deterioro de las relaciones conyugales y familiares. La psicosis postparto es una enfermedad aguda y grave, es una emergencia médica; que ocurre en 1-2 de cada 1.000 nacimientos. Aparece generalmente de forma brusca entre el tercer y el noveno día postparto, aunque puede iniciarse incluso en el sexto mes. Las madres durante este periodo podrían cometer filicidio, se estima que son las atacantes en el 72% de todos los casos de parricidio.

Palabras Claves: psicosis postparto, parricidio; infanticidio, filicidio

Summary During pregnancy and the postpartum period are a series of biochemical, psychological and social cause increased vulnerability to the onset of mental disorders in women. The mood disorders in a postpartum occur frequently in the first weeks after birth and represent significant implications both for the woman, which diminished their level of health and ability to experience the joy of motherhood, as about possible negative effects on the development of children and the deterioration of marriage and family relations. Postpartum psychosis is an acute and severe, is a medical emergency that occurs in 1-2 per 1,000 births. It usually appears abruptly between the third and ninth day postpartum, although it can appear even in the sixth month. Mothers during this period could commit filicide, are estimated to be the attackers in 72% of all cases of parricide.

Keywords: Postpartum Psychosis, parricide, infanticide, filicide

Introducción

El embarazo y el puerperio son períodos decisivos para el desarrollo de un nuevo ser y para establecer la estructuración de una vinculación futura entre la madre y el hijo.

Durante el embarazo y de forma fisiológica, aparecen en la mujer modificaciones afectivas que tienen que ver con los cambios hormonales que se producen en su organismo y con las expectativas vitales y fantasías ante el nacimiento de su hijo. Contrariamente a las imágenes idealizadas de la maternidad, los meses inmediatamente siguientes al nacimiento de un hijo se caracterizan por importantes episodios de patología mental y filicidios.

En el puerperio se produce un cambio en la situación personal de la mujer y es precisa una readaptación psicológica ante esta nueva etapa.

Estos cambios son más aparentes en un primer embarazo, si bien no son exclusivos del mismo y pueden reproducirse en cierta medida ante cada nueva maternidad.

El postparto es un período en el que existe un riesgo excepcionalmente elevado de recurrencia de depresión, manía u otras psicosis en mujeres con trastornos bipolares sobre todo, pero también con cualquier otra alteración psicológica o psiquiátrica.

Aproximadamente el 80% de las mujeres experimentan alguna fluctuación en el humor entre el período anteparto y el postparto, sólo

10-20% tienen criterios DSM-IV de depresión mayor y tan solo el 0.1-0.2% muestran signos de psicosis. ⁽²⁾

Antecedentes Históricos

Hipócrates realizó la primera descripción de enfermedades mentales asociadas al posparto. Consideró que algunas apreciaciones sobre las características clínicas de la manía, asociadas a la lactancia, se trataban de *delirium* asociado a "sepsis puerperal", o como locura causada por el flujo excesivo de sangre al cerebro entidad relativamente común en la antigua Grecia.

En los siglos XVIII y XIX, la literatura médica alemana y francesa introdujo los primeros reportes sistemáticos de casos sobre locura puerperal.

En el año 1818, Jean Esquirol realizó la primera descripción detallada de 92 casos de psicosis puerperal.

En 1829, Robert Gooch, reportó la psicosis puerperal en su informe *Enfermedades propias de las mujeres*.

En 1856, el médico francés Victor Louis Marcé, en su libro *Traite de la Folie des Femmes Enceintes "Locura de las mujeres embarazadas, de partos recientes y de las nodrizas de leche"*; caracteriza de manera sistemática la enfermedad mental durante el postparto, él fue el primero en sugerir que los cambios fisiológicos durante el puerperio influían en el estado de ánimo materno. En 1969, B. Pitt caracterizó

un tipo de depresión leve asociada al postparto. ⁽¹⁾

Características de los Trastornos en el Postparto

Se han descrito cuatro tipos distintos de reacciones psicopatológicas en el puerperio:

1. Síndrome de estrés postraumático.

Con una prevalencia del 1%. Se presenta normalmente entre las 24 y 48 horas después de un parto dificultoso. Predomina la ansiedad asociada con pesadillas e imágenes recurrentes de la experiencia vivida. El cuadro es pasajero y la sintomatología suele desaparecer en poco tiempo, siendo escasas las ocasiones en las que se cronifica y precisa tratamiento psiquiátrico específico.

2. Los «blues» del puerperio.

Estado de ánimo melancólico y que puede ser poco manifiesto, larvado y por lo tanto pasar incluso desapercibido. Su frecuencia según algunos estudios es tan elevada que puede alcanzar el 50-70% o incluso el 80% de los nacimientos. De comienzo generalmente alrededor del tercer día postparto, su duración no suele superar la semana, por ello y por la leve sintomatología no suele ser necesaria la hospitalización. Incluso se podría considerar como una variante de comportamiento normal de la mujer en el postparto. El síntoma más constante es la presencia de llanto inmotivado. No obstante, la intensidad de la

sintomatología es un factor predictivo de su transformación en depresión postnatal. Si dura más de un mes se debe valorar el riesgo de cronificación. En su génesis parecen intervenir sobre todo factores ambientales, sociales o culturales.

3. Depresión postparto.

Múltiples estudios epidemiológicos demuestran que la depresión mayor es aproximadamente dos veces más frecuente en mujeres que en hombres y que su primer pico aparece durante los años de fertilidad. Según Lempérière, los factores de riesgo de esta denominada depresión atípica del embarazo son:

- Edad de la madre (más frecuente antes de los 20 años y después de los 30 años).
- Problemas familiares graves en la infancia de la madre.
- Antecedentes de separaciones precoces de sus padres (en la madre).
- Problemas psiquiátricos previos al embarazo.
- Problemas psiquiátricos o psicológicos durante el embarazo.
- Actitud negativa frente al embarazo (embarazo no deseado, dudas sobre la eventual interrupción voluntaria del embarazo en el inicio de la gestación).
- Tensiones en la pareja durante el embarazo.
- Severidad de los “blues” postparto.

- Acontecimientos desfavorables que generen ansiedad vividos durante el período del puerperio.

La depresión postparto es una patología muy frecuente si tenemos en cuenta que entre 10 y 15% de las mujeres desencadenan un síndrome depresivo dentro de los primeros 2-3 meses postparto, siendo la complicación médica más frecuente de este período. Historia previa de trastorno depresivo, condicionamientos sociales y sucesos vitales estresantes pueden incrementar el riesgo de depresión postparto. Sin embargo, el 10% de las mujeres que tienen una depresión postparto carece de antecedentes, el 25% tiene antecedentes depresivos y un 50% tiene antecedente de depresión puerperal.

4. Psicosis postparto.

La frecuencia es alrededor de 1-2/1000 nacimientos; otros autores elevan estas cifras a 3 por 1000 nacimientos. La mayor parte de estas psicosis incluyen trastornos afectivos. Los síntomas inician entre la segunda y la tercera semana postparto, con una correlación con los trastornos bipolares de 70 a 80% y una tasa de recurrencia de 30 a 50%.⁽³⁾

La psicosis puerperal se define como un episodio de manía o de psicosis precipitado por el nacimiento de un bebé.

Entre sus características clínicas, se encuentran: labilidad afectiva, alucinaciones visuales, auditivas y táctiles, lenguaje desorganizado,

desorientación, confusión, delirios y trastornos de sueño.

Las ideas delirantes generalmente tienen relación con el bebé e incluyen aspectos sobre malformaciones de éste, así como contenido místico-religioso. De manera frecuente, se observan conductas autoagresivas y violentas que pueden terminar en suicidio o filicidio

Entre los factores de riesgo destacan: primer hijo, episodios previos de psicosis puerperal, alteraciones psiquiátricas inherentes en la mujer y cesárea.⁽³⁾

Kendell et al. Utilizando datos sobre 54.000 nacimientos durante un período de 12 años, encontraron que las admisiones psiquiátricas eran siete veces más frecuentes en los primeros 30 días después el parto que en el período previo al embarazo, lo que sugiere que los factores metabólicos

Podrían estar involucrados en la génesis de la psicosis posparto. También encontraron que entre las pacientes que desarrollaron psicosis posparto, el 72% -80% tenían trastorno bipolar o trastorno esquizoafectivo y el 12% tenía esquizofrenia.

Chandra et al, encontró que la mayoría de las mujeres con psicosis posparto (53%) tenían ideas delirantes que estaban relacionados con el bebé, tales como la idea de que alguien mataría al bebé o que el bebé se vería perjudicado por la leche materna.

Oosthuizen et al, comparo 20 mujeres con psicosis posparto y 20 mujeres con trastorno bipolar encontró que las primeras tenían cambios rápidos e intensos de estado de ánimo, más confusión, y más delirios de control, tales como el sentirse bajo la influencia de una fuerza irresistible que les hizo actuar completamente fuera de su propio control.⁽⁴⁾

Brockington encontró que el 31% de las mujeres sufrieron un episodio posterior. El riesgo es por lo tanto, uno de cada cinco embarazos subsiguiente. Las mujeres con psicosis más graves podrían tener un mayor riesgo.

Protheroe, encontró que la tasa de recurrencia en mujeres con signos de esquizofrenia fue del 47%, con un riesgo 24% después de cada embarazo.⁽⁵⁾

Etiopatogenia

Factores de Predisponentes

Entre ellos están la historia de trastorno depresivo mayor o de trastorno disfórico premenstrual, historia familiar de trastornos del estado de ánimo, embarazo no deseado, historia de amenaza de aborto, parto pretérmino, cesárea, el ser madre soltera o la disfunción de pareja, la baja autoestima materna, el bajo nivel socioeconómico, los embarazos no deseados o no planeados, y la imposibilidad de lactar o el cese temprano de la lactancia.

La evidencia clínica y estudios genéticos apoyan la hipótesis de que la mayoría de los casos de psicosis puerperal son manifestaciones de un trastorno afectivo previo en el que el puerperio actúa como desencadenante y los genes actúan como importante factor de aumento de susceptibilidad. La naturaleza del desencadenante puerperal es desconocida pero en vista de la brusca aparición en un momento en el que los cambios psicológicos son debidos fundamentalmente a cambios biológicos, hormonales sobre todo, es importante tener en cuenta el papel de los estrógenos, al ser éstos las hormonas que sufren mayor alteración en este momento.

Cuando la patología previa es un trastorno bipolar, la probabilidad de aparición de alteraciones psicóticas en el puerperio se eleva al 25%.⁽⁶⁾

Esteroides gonadales. El estradiol y el estriol son las formas biológicamente activas de los estrógenos que son producidos en la placenta y aumentan durante el embarazo entre 100 y 1.000 veces, respectivamente.

La síntesis del estriol resulta de la actividad metabólica del hígado fetal; éste se produce en altas concentraciones durante el embarazo. Los estudios en animales han demostrado que el estradiol incrementa la acción neurotransmisora de la serotonina, al aumentar su síntesis y disminuir su recaptación. La brusca disminución en los niveles de estradiol posterior al

posparto, podría explicar teóricamente la depresión posparto⁽³⁾ Los niveles elevados de estrógenos durante el embarazo estimulan la producción de la globulina fijadora de hormona tiroidea, lo que conduce a un aumento en la fijación de T3 (triyodotironina) y T4 (tiroxina), así como a una caída simultánea de T3 y T4 libre. En consecuencia, la hormona estimulante de la tiroides (TSH) aumenta para compensar la baja cantidad de hormonas tiroideas libres.

Hormonas tiroideas. La incidencia de la función tiroidea anormal aumenta levemente después del parto. En los seis meses posteriores al parto, las mujeres experimentan algún tipo de disfunción tiroidea, entre un 7 y 23% comparado con un 3 a 4% en la población general.

Jones y Craddock encontraron que la psicosis post-parto afectada al 74% de las madres con trastorno bipolar.⁽⁷⁾

Los niveles de progesterona caen bruscamente entre las primeras 24 horas y los niveles de estrógeno disminuyen cuando la placenta es expulsada. Los niveles séricos de prolactina aumentan progresivamente a lo largo de embarazo, aunque la acción de la hormona a estimular y mantener la lactancia está bloqueada por estrógeno, siempre y cuando la placenta este en útero.

Los niveles de cortisol, que se elevan tanto en el plasma y la orina; durante el embarazo, disminuye

considerablemente en las 4 horas post-parto.⁽⁶⁾

El parricidio

Estudios europeos y norteamericanos coinciden en que el parricidio se da en un 4% de todos los homicidios resueltos.

Dentro de las civilizaciones antiguas el infanticidio era considerado como un medio para eliminar todos aquellos niños que nacían con defecto físico. Los niños eran asesinados o abandonados para morir desnutridos o devorados por animales, fuera para el equilibrio de sexos, medidas económicas en las grandes poblaciones, por ser personas que no pueden soportar largas caminatas, por motivos religiosos, o por el derecho del padre el reconocer o no el derecho de vivir de su hijo (“Jus vital et nasci” – Roma).⁽⁸⁾

Luego se impondrían limitaciones al poder del patriarca, convirtiéndose entonces en delito el dar muerte a la propia madre, hijos o hermanos.

El parricidio se ha clasificado como: neonaticidio la muerte de un hijo en las primeras 24 horas, infanticidio cuando el niño tiene entre un día y un año y filicidio para los mayores de un año, es cometido principalmente por mujeres, madres jóvenes, en su mayoría sin patología psiquiátrica, pero en contextos socioeconómicos adversos, tales como: embarazo no deseado, ser madre soltera, vivir aún con sus padres y presentar serias dificultades financieras.

El resto de las madres, ya sean infanticidas o filicidas, en general son casadas o están viviendo con su pareja, presentan patología psiquiátrica importante, especialmente de la esfera anímica, incluida la depresión y la psicosis post-parto.⁽⁹⁾

Algunos estudios describen hasta un 76% de episodios psicóticos al momento del delito, mientras otros reportan que la primera causa de infanticidio sería la depresión postparto.

Además, en los casos de filicidios o infanticidios, habría otras causas relacionadas al hecho, como enfermedades del hijo o problemas maritales. También se ha visto que la mayoría de estas madres consumen alcohol y/o cocaína antes y después del parto. Otra causa, pero infrecuente es el síndrome de Munchausen por poder.⁽⁸⁾

Una clasificación que agrupa a las madres que matan a sus hijos, y que sintetiza lo expuesto anteriormente, es la que han hecho autores como Resnick y D’Orban y que tipifica a estas mujeres en cinco grupos: El filicidio materno obedece a cinco motivaciones básicas:

a) el filicidio altruista, la madre mata a su hijo por amor; considera que lo mejor para el niño es su muerte (p. ej., una madre con ideación suicida puede querer que su hijo huérfano no tenga que enfrentarse a un mundo intolerable, o bien una mujer que sufre psicosis puede creer que está

salvando a su hijo de un destino peor que la muerte).

b) el filicidio por psicosis aguda, la madre padece un cuadro de psicótico y asesina a su hijo sin que exista para ello un motivo comprensible (p. ej., una madre puede obedecer órdenes alucinatorias de matar a su hijo).

c) el filicidio por maltrato mortal, el fallecimiento del niño no suele ser un resultado buscado; se debe a la acumulación de problemas derivados del abuso infantil, la negligencia y el síndrome de Munchausen por poderes.

d) el filicidio del niño no deseado, la madre considera que su hijo es un estorbo.

e) el filicidio por venganza hacia el cónyuge, que tiene lugar cuando una madre asesina a su hijo con el objetivo específico de causar daño emocional al padre del niño.⁽¹⁰⁾

Sin embargo, algunos autores han encontrado limitaciones a esta clasificación por su subjetividad y han aparecido nuevas clasificaciones que se basan no sólo en la motivación sino también en la intencionalidad y la enfermedad mental.

Bourget y Gagné propusieron los siguientes tipos de madres filicidas: las que presentan una patología mental (el hecho puede ser realizado con o sin intención), las que maltratan de forma fatal (hecho accidental), las filicidas por venganza conyugal (hecho intencional), las altruistas

(intencional), y otras o no especificadas.

Para las clases anteriores se debe especificar si el delito se asocia a suicidio, abuso de sustancias y si era predecible o no.⁽¹¹⁾

Con respecto al filicidio cometido por padres, no existe evidencia concluyente para decir si éste sería más, igual, o menos frecuente que el filicidio materno. También resulta controversial si éste sería o no parte de violencia intrafamiliar. Se han observado en este grupo altas tasas de suicidio posterior al acto (60-86%), y en la mayoría de ellos, la presencia de trastornos depresivos al momento del hecho. Un tercio estaría cursando un episodio psicótico al momento del ataque, especialmente aquellos que dan muerte a todo el núcleo familiar. Cabe señalar como dato de importancia que los padres adoptivos cometerían más filicidio que los padres biológicos.⁽¹²⁾

Adinkrah expone que el 62% de todos los homicidios en hijos de 0 a 5 años en EE.UU, desde 1976 hasta 1998 fue cometido por los padres; que en Australia eso ocurrió en el 70% y que en Canadá dos tercios de los homicidios de niños fueron cometidos por uno de los padres. Las estadísticas inglesas registran 56% de los niños murieron en manos de sus padres.

En otras sociedades, como Fiji, el filicidio es un componente importante de la violencia fatal: 13,9% de todos los homicidios, en el país en el periodo de estudio (13 años) fueron

filicidios; las madres fueron las atacantes en el 72%.

En India el filicidio materno es un fenómeno estrechamente vinculado a la preferencia por el hijo varón y se manifiesta en la utilización masiva del recurso del aborto selectivo para terminar los embarazos de fetos femeninos, como también en la desproporcionada mortalidad de infantes niñas; la dramática preferencia también se vislumbra en el precio inferior que se le adjudica a la partera por asistir un parto de niña y en la tarifa adicional para su exterminación.⁽¹³⁾

Conclusiones:

1. El parricidio es un hecho impactante, que genera múltiples repercusiones en la sociedad, afortunadamente corresponde a un delito poco frecuente. Sin embargo, es un hecho relativamente mayor entre los pacientes psiquiátricos, siendo para el médico psiquiatra y los trabajadores de la salud mental de suma relevancia el conocimiento de este tema, tanto para el tratamiento de estos pacientes una vez ocurrido el hecho, como para la identificación y posible prevención de dichos actos.

2. Los programas de salud mental deben realizar esfuerzos para trabajar con la mujer que padece enfermedad mental establecida y aquellas con antecedentes psiquiátricos no tratados, detectar los hijos en riesgo, trabajar con la red de apoyo y realizar seguimiento a los casos de mujeres

que piensen en embarazarse y con las que efectivamente, lo hagan.

3. El diagnóstico inicial a considerar en una mujer que presenta psicosis postparto es el trastorno bipolar.

Bibliografía:

1. Warner R, Appleby L, Whitton A, Faragher B. Demographic and obstetric risk factors for postnatal psychiatric morbidity. *Br J Psychiatry* 2006; 168(5): 607-11.
2. Riecher-Rossler A, Fallahpour M. Postpartum depression: *Acta Psychiatr Scand* 2008; 108: 51-6.
3. Carter A, Garrity-Rokous E, Maternal depression and comorbidity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 40:18-26.
4. Vesga-López O, Blanco C, Keyes K, Olfson M, Grant BF, Hasin DS. Psychiatric disorders in pregnant and postpartum women in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65:805-815.
5. Canadian Medical Association journal, 2006 January 1; 134(1): 31-37. Postpartum psychiatric disorders.
6. Jones I, Craddock N. Familiarity of the puerperal trigger in bipolar disorder: results of a family study. *Am J Psychiatry* 2006; 158:913-7.
7. Jones I, Craddock N: Familiarity of the puerperal trigger in bipolar disorder: results of a family study. *Am J Psychiatry* 2009;158:913-917

POSTGRADO DE PSIQUIATRIA

REVISTA HONDUREÑA DEL POSTGRADO DE PSIQUIATRIA

8. Am J Psychiatry 166:4, April 2009
Postpartum Psychosis: Detection
of Risk and Management
Margaret G. Spinelli, M.D.
9. Taguchi H. Maternal filicide in
Japan: analyses of 96 cases and
future directions for prevention.
Seishin Shinkeigaku Zasshi 2007;
109 (2): 110-27.
10. Resnick P. Murder of the
newborn: a psychiatric review. Am
J Psychiatry 2010; 126: 1414-20.
11. Bourget D, Gagné P. Maternal
filicide in Québec. J Am Acad
Psychiatry Law 2002; 30: 345-51.
12. Weekes-Shackelford VA,
Shackelford TK. Methods of
filicide: stepparents and genetic
parents kill differently. Violence
Vict 2004; 19 (1): 75-81.
13. Adinkrah M. When Parents Kill:
An Analysis of Filicides in Fiji. Int
J Offender Ther Comp Criminol
2001; 45(2): 144-158



El Rol de los Estrógenos en el Tratamiento de la Esquizofrenia

Dra. Xenia Regalado*

Dr. Mario Mendoza**

*Médico Residente de Segundo año, Postgrado de Psiquiatría, Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

** Presidente de la Sociedad de Psiquiatría Psicósomática y Psiquiatría de Enlace. Docente del Postgrado de Psiquiatría de Honduras y Médico Psiquiatra Asistencial del Hospital Psiquiátrico Dr. Mario Mendoza.

Resumen: La fisiopatología de la esquizofrenia a través de los tiempos ha supuesto una influencia estrogénica en la aparición, curso, pronóstico y respuesta al tratamiento de dicha enfermedad en la mujer. En esta revisión se exploró la relación entre la actividad estrogénica sobre el cerebro y la fisiopatología de la esquizofrenia. La revisión reveló datos que apoyan la hipótesis de que los estrógenos juegan un papel importante en el curso de la enfermedad esquizofrénica, especialmente en la mujer quien muestra una exacerbación sintomática en los períodos de variación estrogénica como lo son la menopausia y el período postparto. Por otra parte los ensayos clínicos de tratamiento coadyuvante con estrógenos han mostrado que éstos son terapéuticamente superiores a los placebos, produciéndose mejoría no solo en la sintomatología de la enfermedad sino también en la cognición, el funcionamiento global y la respuesta al tratamiento con agentes antipsicóticos, e incluso con poco o ningún efecto secundario cuando son usados en pacientes del sexo masculino. Se necesita más investigación en este campo, con metodología que nos de datos que sean de mayor confianza.

Palabras Claves: esquizofrenia; actividad estrogénica; estrógenos;

Abstract: The pathophysiologic understanding of schizophrenia has presumed for a very long time an estrogenic influence on the onset, course, prognosis and response to treatment in this disease in woman. This review explored the relationship between the actions of estrogens in the brain and the physiopathology of schizophrenia. In reviewing appropriate scientific information we found data indicating that estrogens play an important role in the course of the schizophrenic disease, especially in women in whom the symptoms appear or increase during periods of estrogen variation such as the menopause and postpartum. In clinical trials, adjuvant treatment with estrogen has been shown to be superior compared with placebo, improving not only the symptoms of the disease but also cognition, global functioning, and response to treatment with antipsychotic agents; moreover, the adjuvant use of estrogen shows few or no side effects when used in male patients. Further research is needed in this field using methodologies that produce more reliable data.

Keywords: schizophrenia; estrogenic activity; estrogens;

Introducción

La teoría de que muchas enfermedades psiquiátricas, particularmente la esquizofrenia, puedan tener un componente etiológico hormonal ha ganado popularidad y el soporte de la evidencia científica.

Emil Kraepelin (1856-1926), psiquiatra alemán, fue el primer investigador que relacionó el desbalance en las hormonas sexuales con la etiología de la así entonces llamada demencia precoz, y

desde entonces se ha documentado casos de disfunción hormonal en pacientes con psicosis. El estrógeno en particular ha sido substancialmente investigado como un potencial mediador del malfuncionamiento cerebral en la esquizofrenia¹.

Hipótesis de la Protección Por Los Estrógenos

En estudios recientes se ha observado que la incidencia de esquizofrenia en hombres es

aproximadamente 1.5 veces la de las mujeres².

Ha sido mostrado que hombres y mujeres difieren tanto en la edad de inicio como en el curso de la enfermedad. Las mujeres presentan una mayor edad al momento de inicio de los síntomas en comparación a los hombres, con una diferencia de 4 años en la edad. Se ha mostrado que las mujeres son más vulnerables a las crisis psicóticas en los momentos de supresión de estrógenos, por ejemplo inmediatamente después del parto y en la menopausia, y que antes de la menopausia el curso de la enfermedad tiende a ser más benigno que en los hombres de esa misma edad, mostrando las mujeres niveles menos severos de psicopatología e invalidez, y más altos niveles de insight, funcionamiento y respuesta al tratamiento antipsicótico³.

En el caso de la mujer, cuando la enfermedad se inicia después de los 45 años de edad, ello se asocia con sintomatología más grave y con necesidad de dosis más altas de agentes antipsicóticos para inducir una respuesta terapéutica.

Este curso particular de la esquizofrenia en la mujer se correlaciona con una insuficiencia en los niveles de estrógenos después de la menopausia, siendo entonces seguro asumir una acción protectora de esta hormona reproductiva contra la psicosis hasta ese momento de la vida. Esta es la base de la así llamada "hipótesis de la protección por estrógenos"⁴⁻⁶.

Hipoestrogenismo y Esquizofrenia

La hipótesis de que el hipoestrogenismo aumenta el riesgo de desarrollo de esquizofrenia fue introducida a principios del siglo XX cuando otro psiquiatra alemán, Ernst Kretschmer (1888-1964), observó signos de hipofunción gonadal e hipoestrogenismo crónico en pacientes femeninas con esquizofrenia.

En estudios más recientes se ha confirmado esta teoría de disfunción gonadal en mujeres con esquizofrenia, encontrándose irregularidades menstruales, anovulación, infertilidad, signos de hiperandrogenismo y niveles séricos disminuidos de estradiol, progesterona, hormona foliculo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH)⁷.

Estos hallazgos han sido extendidos a los hombres observando no sólo una disminución del estradiol circulante en pacientes psicóticos agudos comparados con controles, sino que también una correlación inversa entre los niveles de estrógenos y la presencia de síntomas negativos⁸.

Estrógenos y Neuroprotección

Es todavía controversial si el uso de estrógenos está indicado o no en el tratamiento de trastornos como la Depresión, la Enfermedad de Alzheimer y la Esquizofrenia, y su uso clínico está limitado por el riesgo de Cáncer de Mama, Enfermedad

Cardiovascular y Evento Cerebrovascular⁹.

Se han encontrado numerosas anomalías anatómicas en los cerebros de pacientes esquizofrénicos: disminución del volumen de las materias gris y blanca en múltiples áreas cerebrales, dilatación ventricular, anomalías en el lóbulo temporal medial, la corteza prefrontal y el cerebelo.

También se ha hallado anomalías en la citoestructura neuronal: disminución del volumen neuronal, organización sináptica irregular, neuronas ectópicas y expresión disminuida de factores neurotrópicos¹⁰.

Investigaciones in vivo e in vitro han confirmado que los compuestos estrogénicos pueden proteger las células cerebrales contra el daño por excitotoxicidad, estrés oxidativo, inflamación, isquemia y apoptosis. Pueden además promover neurogénesis, angiogénesis, incremento de la densidad sináptica, plasticidad y conectividad neuronales, brote axonal, remielinización y expresión de factores neurotrópicos¹¹.

Las propiedades psicoprotectoras de los estrógenos pueden originarse en su acción defensora e intensificadora de la función del sistema mitocondrial, ya que es la mitocondria la pieza celular responsable de la regulación de la viabilidad y la muerte neuronal, y bien podría estar defectuosa en los cerebros de individuos con esquizofrenia¹²⁻¹³.

Los estrógenos influyen en el desarrollo y envejecimiento de las regiones cerebrales que son cruciales para las funciones cognitivas más altas como la memoria. En un estudio con ratas se demostró que los estrógenos aumentan el número de sinapsis y la densidad de las espinas dendríticas en el hipocampo¹⁴.

Otros estudios han demostrado que los estrógenos inducen un aumento en la densidad de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) en neuronas del hipocampo en ratas, las mismas regiones en las que se encontró un aumento en las espinas dendríticas, sugiriendo que estas nuevas espinas inducidas por estrógenos son excitatorias¹⁵⁻¹⁶.

Su relación con la disminución de los déficits cognitivos asociados con la edad y otras enfermedades, puede deberse también a la acción moduladora de los estrógenos sobre el sistema colinérgico en el hipocampo y la neocorteza. En ratas los estrógenos disminuyen los déficits cognitivos relacionados con el envejecimiento mientras que la ooforectomía disminuye la recaptación colinérgica y la actividad de la colina-acetiltransferasa en el hipocampo y la corteza frontal¹⁷. Se ha reportado que la respuesta colinérgica es mayor en mujeres que han recibido terapia de reemplazo con estrógenos¹⁸.

En otro estudio no se encontró diferencias significativas entre los grupos en la densidad del transportador de las vesículas de acetilcolina localizadas en las

terminales presinápticas, sin embargo en el mismo estudio se reportó una relación significativa entre la duración de la terapia de remplazo con estrógenos y las concentraciones sinápticas en las áreas corticales frontal, temporal y parietal. Este importante hallazgo provee evidencia de que los estrógenos pueden influir en la supervivencia y plasticidad de las células colinérgicas¹⁹.

Todos estos hallazgos sugieren que en mujeres mayores postmenopáusicas el estrógeno puede estar involucrado en el mantenimiento normal y la regulación fisiológica de las proyecciones colinérgicas y que la terapia de remplazo con estrógenos pueden mejorar el estado funcional de dichas proyecciones.

Estrógenos Y Neurotransmisores Implicados En La Esquizofrenia

Se ha encontrado que el estradiol interactúa significativamente con el sistema dopaminérgico, serotoninérgico y glutamatérgico, otorgándole a aquél propiedades similares a los antipsicóticos atípicos.

Los efectos de los estrógenos en el sistema dopaminérgico son complicados y aun no son muy bien entendidos. Diferentes estudios reportan extensas variaciones en la dirección, extensión y especificidad de las interacciones entre la dopamina y los estrógenos.

Múltiples estudios en ratas ooforectomizadas muestran que el tratamiento con estrógenos provoca

un aumento en la densidad de receptores de dopamina D2 en el cuerpo estriado. Se ha planteado la hipótesis de que esto podría ser una respuesta compensatoria a una reducción inducida por los estrógenos en los niveles de Dopamina, posiblemente a través de la acción aumentada del transportador de Dopamina (DAT)²⁰.

Un estudio reciente demostró que estas ratas ooforectomizadas tenían niveles del transportador de dopamina considerablemente bajos en el núcleo acumbens en comparación con ratas normales. La cantidad de este transportador aumentaba luego significativamente siguiendo al tratamiento crónico con estradiol²¹.

Varios estudios han iluminado también la relación entre los estrógenos y el sistema serotoninérgico. La amígdala recibe proyecciones 5-HT del núcleo del rafe, y el receptor estrogénico está abundantemente expresado en la amígdala.

En ratas, la densidad de los receptores de serotonina 5-HT2A aumenta durante la etapa proestrogénica en el área frontal y la corteza del cíngulo²². Por tanto, el estrógeno puede modular la densidad del receptor 5-HT2A y esto puede ser de relevancia para la acción de los antidepresivos y los antipsicóticos atípicos²³.

Los estrógenos también aumentan los niveles de triptófano hidroxilasa y disminuyen la actividad de la

monoamino oxidasa en el cerebro de ratas. Lo que significa que puede tanto promover la síntesis de 5-HT como disminuir su catabolismo^{24, 25}.

La neurotransmisión glutamatérgica disminuida también ha sido implicada en la patofisiología de la esquizofrenia debido a la observación de que los antagonistas del receptor NMDA de glutamato, como la fenciclidina, inducen un estado psicomimético en animales y humanos. El estradiol es conocido por regular positivamente los receptores NMDA, cambiando la configuración de su subunidad, y aumentando la unión de sus agonistas en el cerebro de ratas, lo que podría ayudar a revertir la hipoactividad glutamatérgica en la esquizofrenia²⁶.

Estrógenos Como Tratamiento En La Esquizofrenia

Por lo arriba expuesto no es sorprendente que el estrógeno pueda ser visto como un agente terapéutico para la esquizofrenia.

En este sentido dos estudios recientes (2005 y 2007), sin embargo, concluyeron que la terapia coadyuvante con estrógenos no era más ventajosa que el placebo en el tratamiento para esquizofrenia^{27, 28}.

En un estudio aleatorio con 102 mujeres diagnosticadas con psicosis, el tratamiento con 100ug por día de estradiol transdérmico por 28 días llevó a una mejoría en el puntaje total de la escala de síntomas positivos y negativos (PANSS), en los síntomas

positivos, psicopatología general y cognición en comparación con los controles que solo recibieron tratamiento antipsicótico²⁹.

En un estudio aleatorio de dos semanas de duración se trató a 53 hombres, ya sea con 2mg de valerato de estradiol o placebo. El grupo de estradiol mostró mejoría significativamente más rápida en la psicopatología ($p < 0.05$) en comparación con el grupo placebo, sin diferencia en efectos secundarios, indicando que los estrógenos pueden ser un tratamiento viable en hombres y mujeres³⁰.

Usall et al encontraron una mejoría significativa en el grupo tratado, en comparación con el grupo placebo, en la escala PANSS en mujeres postmenopáusicas en tratamiento adjunto con raloxifeno, un modulador de los receptores de estrógenos ($P < 0.05$)³¹.

Conclusiones

Hay evidencia epidemiológica que sugiere que el curso de la enfermedad en la esquizofrenia en las mujeres está condicionado por los estrógenos.

Existe una vulnerabilidad para el desarrollo de esquizofrenia o para un empeoramiento de los síntomas y mala respuesta al tratamiento en los períodos en los que hay disminución en los niveles de estrógenos, como la menopausia y los períodos postparto.

Resultados de las intervenciones clínicas de estudios de investigación han demostrado que al adjuntar el

uso de estrógenos a la terapia con antipsicóticos hay una mejoría más rápida y evidente en la psicopatología general, en la respuesta al tratamiento y en las funciones cognitivas, en comparación con los controles placebo.

El uso de terapia con estrógenos en hombres no ha mostrado ser perjudicial en cuando a aumento en los efectos secundarios, pudiéndose considerar una opción terapéutica para la esquizofrenia en ambos sexos.

Es necesario realizar más estudios con el uso de estrógenos para el tratamiento de la esquizofrenia tanto en hombres como en mujeres, utilizando muestras más grandes y una metodología que nos permita obtener un mayor banco de datos para el uso clínico de una manera efectiva y segura.

Bibliografía

1. Hayes E, Et Al. The role of estrogen and other hormones in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Research And Treatment*. 2012; Doi:10.1155/2012/540273.
2. J. Mcgrath, S. Saha, D. Chant, J. Welham, "Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, And Mortality," *Epidemiologic Reviews*, Vol. 30, No. 1, Pp. 67–76, 2008.
3. K. M. Abel, R. Drake, and J. M. Goldstein, "Sex Differences In Schizophrenia," *International Review of Psychiatry*, Vol. 22, No.5, Pp. 417–428, 2010
4. Riecher-Rossler, "Oestrogen Effects In Schizophrenia And Their Potential Therapeutic Implications—Review," *Archives*

Of Women's Mental Health, Vol. 5, No. 3, Pp. 111–118, 2002.

5. Angermeyer Mc. Gender Difference In Age Of Onset Of Schizophrenia: An overview. *European Archive Of Psychiatry And Neurological Sciences*.1988; 237:351-64

6. Hafner H, Van Der Heiden W. *Epidemiology Of Schizophrenia*. Canadian Journal Of Psychiatry - Revue Canadienne De Psychiatrie 1997;42(2):139-51

7. Riecher-Rossler And J. Kulkarni, "Estrogens and Gonadal Function In Schizophrenia and Related Psychoses," *Current Topics In Behavioral Neurosciences*, Vol. 8, Pp. 155–171, 2011.

8. Y. Kaneda And T. Ohmori, "Relation Between Estradiol And Negative Symptoms In Men With Schizophrenia," *Journal Of Neuropsychiatry And Clinical Neurosciences*, Vol. 17, No. 2, Pp. 239–242, 2005.

9. Writing Group for the Women's Health Initiative. Risks and Benefits Of Oestrogen Plus Progesterin In Healthy Postmenopausal Women. *JAMA* 2002; 288:321–33.

10. L. A. Flashman and M. F. Green, "Review Of Cognition and Brain Structure In Schizophrenia: Profiles, Longitudinal Course, And Effects Of Treatment," *Psychiatric Clinics Of North America*, Vol. 27, No. 1, Pp. 1–18, 2004.

11. M. A. Arevalo, M. Santos-Galindo, N. Lagunas, I. Azcoitia, and L. M. Garcia-Segura, "Selective Estrogen Receptor Modulators As Brain Therapeutic Agents," *Journal Of Molecular Endocrinology*, Vol. 46, No. 1, Pp. R1–R9, 2011.

12. J. W. Simpkins, K. D. Yi, S. H. Yang, And J. A. Dykens, "Mitochondrial Mechanisms Of Estrogen Neuroprotection," *Biochimica Et Biophysica Acta*, Vol. 1800, No. 10, Pp. 1113–1120, 2010.

13. G. T. Rezin, G. Amboni, A. I. Zugno, J. Quevedo, And E. L. Streck, "Mitochondrial Dysfunction And Psychiatric Disorders,"

POSTGRADO DE PSIQUIATRIA

REVISTA HONDUREÑA DEL POSTGRADO DE PSIQUIATRIA

- Neurochemical Research, Vol. 34, No. 6, Pp. 1021–1029, 2009.
14. Gould E, Woolley Cs, Frankfurt M, Et Al. Gonadal Steroids Regulate Dendritic Spine Density In Hippocampal Pyramidal Cells In Adulthood. *J Neurosci* 1990; 10:1286–91.
15. Gazzaley Ah, Weiland Ng, Mcewen BS, Et Al. Differential Regulations of Nmdar1 Mrna and Protein By Estradiol In The Rat Hippocampus. *J Neurosci* 1996; 16:6830–8.
16. Woolley Cs, Weiland Ng, Mcewen Bs, Et Al. Estradiol Increases the Sensitivity Of Hippocampal Ca1 Pyramidal Cells To NMDA Receptor-Mediated Synaptic Input: Correlation With Dendritic Spine Density. *J Neurosci* 1997; 17:1848–59
17. Gibbs Rb, Burke Am, Johnson Da. Estrogen Replacement Attenuates Effects Of Scopolamine And Lorazepam On Memory Acquisition And Retention. *Hormones Behav* 1998; 34:112–25
18. Van Amelsvoort T, Murphy Dgm, Robertson D, Et Al. Effects Of Long-Term Estrogen Replacement Therapy On Growth Hormone Response To Pyridostigmine In Healthy Postmenopausal Women. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28:101–12.
19. Smith Yr, Minoshima S, Kuhl De, Et Al. Effects Of Long-Term Hormone Therapy On Cholinergic Synaptic Concentrations In Healthy Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:679–84.
20. Sanchez Mg, Bourque M, Morissette M, Di Paolo T. Steroids-Dopamine Interactions In The Pathophysiology And Treatment Of CNS Disorders. *CNS Neurosci Ther* 2010; 16:E43–E71
21. Chavez C, Hollaus M, Scarr E, Et Al. The Effect of Estrogen on Dopamine And Serotonin Receptor and Transporter Levels In The Brain: an Autoradiography Study. *Brain Res* 2010; 1321:51–59.
22. Hall Jm, Couse Jf, Korach Ks. The Multifaceted Mechanisms Of Estradiol And Estrogen Receptor Signaling. *J Biol Chem* 2001; 276:36869–72.
23. Sumner Be, Fink G. The Density Of 5-Hydroxytryptamine2a Receptors In Forebrain Is Increased At Pro-Oestrus In Intact Female Rats. *Neurosci Lett* 1997; 234:7–10.
24. Pecins-Thompson M, Brown Na, Kohama Sg, Et Al. Ovarian Steroid Regulation Of Tryptophan Hydroxylase Mrna Expression In Rhesus Macaques. *J Neurosci* 1996; 16:7021-9.
25. S. Lokuge, B. N. Frey, J.A. Foster, C. N. Soares, and m. Steiner, "The Rapid Effects Of Estrogen: A Mini-Review," *Behavioural Pharmacology*, Vol. 21, No. 5-6, Pp. 465–472, 2010.
26. V. Bubenikova-Valesova, J. Horacek, M. Vrajova, And C. Hoschl, "Models Of Schizophrenia In Humans and Animals Based On Inhibition Of NMDA Receptors," *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Vol. 32, No. 5, Pp. 1014–1023, 2008.
27. W. L. Chua, S. A. De Izquierdo, J. Kulkarni, and A. Mortimer, "Estrogen For Schizophrenia," *Cochrane Database Of Systematic Reviews*, No. 4, Article Id Cd004719, 2005.
28. A. M. Mortimer, "Relationship between Estrogen and Schizophrenia," *Expert Review of Neurotherapeutics*, Vol. 7, No. 1, Pp. 45–55, 2007.
29. J. Kulkarni, A. De Castella, P. B. Fitzgerald Et Al., "Estrogen In Severe Mental Illness: A Potential New Treatment Approach," *Archives Of General Psychiatry*, 2008; Vol. 65, No. 8, Pp. 955–960
30. J. Kulkarni, A. De Castella, B. Headey Et Al., "Estrogens and Men with Schizophrenia: Is There A Case For Adjunctive Therapy?" *Schizophrenia Research*, Vol. 125, No. 2-3, Pp. 278–283, 2011
31. J. Usall, E. Huerta-Ramos, R. Iniesta Et Al., "Raloxifene as an Adjunctive Treatment for Postmenopausal Women with Schizophrenia: A Double-Blind, Randomized, Placebo controlled Trial," *Journal Of Clinical Psychiatry*. 2011:Vol. 72, No. 11, Pp. 1552–1557.



Cambios Neurocognitivos por Uso de Cannabis y Riesgo de un Primer Episodio Psicótico

Dra. Elsee Carolina Durón*

Dr. Carlos Sosa Mendoza**

*Médico Residente de Segundo año, Postgrado de Psiquiatría, Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

** Médico Especialista en Psiquiatría, Docente del Postgrado de Psiquiatría de Honduras y Asistencial en Instituto Hondureño para la Prevención del Alcoholismo, Drogadicción y Fármacodependencia.

Resumen: Las preparaciones de Cannabis se obtienen de la planta india del cáñamo, Se ha empleado en China, India y Oriente Medio desde hace aproximadamente 8,000 años. Es la droga ilegal consumida más frecuentemente a nivel mundial. Es una droga con efectos adversos psiquiátricos, incluyendo aumento del riesgo de cuadros psicóticos. Es una de las drogas de mayor consumo entre pacientes con trastornos mentales graves que afecta negativamente la evolución de los mismos. El uso de esta sustancia ha sido asociada a alteraciones cognitivas, conductuales y afectivas.

Palabras claves: cannabis, cambios cognitivos, psicosis

SUMMARY: Cannabis preparations are obtained from the Indian hemp plant. It has been used in China, India or the Middle East for about 8,000 years. It is the most frequently consumed illegal drug in the world. Is a drug with adverse psychiatric side effects, including a higher risk of psychotic symptoms. It is also one of the most consumed drugs among patients with serious mental disorders that affect negatively their evolution. The use of this substance has been associated with impairment in cognition, behaviour and mood.

Keywords: cannabis, cognitive changes, psychosis.

Introducción:

Culturas orientales del subcontinente Indio recurrían al cannabis como fuente de felicidad (vijohia) y vida (ananda), los budas al bangha lo utilizaban como instrumento de meditación, en Babilonia y Egipto se utilizó al cáñamo como medicina o medio de placer.

Después de la I Guerra Mundial Estados Unidos lideró los primeros pasos del prohibicionismo, que defendió en las Convenciones de Ginebra de 1931 y 1936 y posteriormente con el Marihuana Tax Act de 1937. Limitó el uso médico y la investigación científica con el cannabis, y derivó en unos años de

ausencia de avances científicos en el estudio de esta sustancia.

Los años 60 proporcionan la base científica de la investigación posterior en el campo del cannabis. En 1964 Gaoni & Mechoulam aíslan el 9-Tetrahidrocannabinol (THC), principal principio activo de la marihuana. Devane et al y Gerard et al identifican y clonan (respectivamente) la diana de dicha sustancia, el receptor CB1 del Sistema Endocanabinoide. Munro et al. de 1993 caracterizan el segundo receptor CB2.¹

Desde hace tiempo se sabe que existe una estrecha y compleja relación entre los trastornos

psiquiátricos y el uso indebido de sustancias. Un trastorno psiquiátrico puede ser un factor que conduce a un uso indebido de sustancias, mientras que abuso de sustancias pueden causar o exacerbar una enfermedad mental.²

El trastorno bipolar y los trastornos del espectro bipolar (TBP) son, a nivel mundial, la sexta causa principal de discapacidad, 20 a 50% de los sujetos con trastorno bipolar (BD) presenta alguna forma de discapacidad relacionada con el uso de cannabis.²

Es bien sabido que la marihuana es la droga ilegal más consumida en el mundo y esto no es una excepción en el continente americano. Según datos de UNODC (2010), a nivel mundial existen entre 129 y 191 millones de personas, de entre 15 y 64 años, que han consumido esta droga en algún momento durante el último año.³

Según el informe sobre el consumo de drogas en las Américas 2011 los países con la prevalencia más baja de consumo de marihuana en el último año, entre estudiantes secundarios, son Perú (1,9%), **Honduras (1%)**, República Dominicana (1%), República Bolivariana de Venezuela (0,9%) y Haití (0,7%).⁴

Hasta el momento nuestro país no cuenta con estudios a nivel nacional,

pero sí tenemos algunas investigaciones parciales localizadas en comunidades determinadas, principalmente en poblaciones cautivas de alto riesgo, como hospitales, hogares de infantes y cárceles, así como en colegios de secundaria y algunas en grupos poblacionales abiertos. En 1991 se realizó un estudio con niños y jóvenes en situación de calle de Tegucigalpa, San Pedro Sula y La Ceiba, principales ciudades del país, encontrando que hasta un 50.7% ha usado alcohol y otras drogas, consumiendo en su mayoría pegamento de contacto y marihuana.⁵

El consumo de cannabis con fines médicos es legal con receta médica en 15 estados, y muchos estados están en la proceso de la despenalización del consumo de marihuana en Estados Unidos. Más de 97,5 millones de estadounidenses mayores de 12 años han usado de manera ilícito marihuana. Sin embargo, existe evidencia significativa de que es perjudicial para algunas personas, 1 de cada 10 usuarios desarrolla dependencia de cannabis. Además, el 16% de todas las admisiones a tratamiento por abuso de sustancias en los Estados Unidos fueron por trastornos relacionados con el cannabis. Se estima que más de 4 millones de estadounidenses cumplen con criterios para diagnóstico Manual Diagnóstico y Estadístico de

Trastornos Mentales-IV para el diagnóstico de la dependencia de cannabis. Es así, que la comprensión de los efectos del cannabis sobre las funciones ejecutivas es de extendida relevancia clínica.³

Cannabis

La Cannabis sativa es una planta que contiene más de 400 componentes químicos, de las cuales se conocen al menos 60 cannabinoides que son únicos de la especie. Los tres cannabinoides más importantes, por sus efectos psicoactivos, son el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), el cannabidiol y el cannabinalol.

El THC y los demás cannabinoides se unen a unos receptores llamados cannabinoides (CB1 y CB2). Estos receptores se encuentran en la membrana de algunas células y están acoplados a la proteína G como sistema de transducción. El receptor CB1 está presente fundamentalmente en el sistema nervioso central y en menor densidad en sistema nervioso periférico mientras que el receptor CB2, de localización fundamentalmente periférica, se encuentra principalmente en células del sistema inmunológico. Los receptores cannabinoides están ampliamente distribuidos en el cerebro.⁶

Delta 9-tetrahidrocannabinol (THC) es el principal constituyente psicoactivo de la planta *Cannabis sativa* y se cree

que es el principal responsable de los efectos cognitivos y el potencial adictivo de cannabis fumado. La intoxicación por THC ha demostrado que altera la función cognitiva en un número de niveles, desde la coordinación motora básica hasta tareas más complejas, tales como la capacidad de planificar, organizar, resolver problemas, tomar decisiones, recordar, el control de las emociones y el comportamiento. Las funciones cognitivas de nivel superior, denominada las funciones ejecutivas son de vital importancia para las respuestas primordiales y la inhibición de estas se vuelve automática con el abuso continuado de la sustancia.¹²

THC es soluble en grasa y, por tanto, fácil de almacenar y liberados en el torrente sanguíneo. Por esta razón tiene una vida media larga y pueden ser detectados en la orina en cualquier momento del 1 día a más de un mes después. Los efectos psicoactivos del cannabis se experimentan inmediatamente después de fumar, con los niveles máximos de intoxicación se producen después de aproximadamente 30 minutos y con una duración de varias horas.⁸

El THC es una molécula muy lipofílica por lo que atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica (BHE) y la placentaria. El THC se acumula en la leche materna (8 veces más que en el plasma). Por esta

afinidad a los lípidos se une a la grasa corporal, lo que provoca una prolongación de sus efectos y de su acumulación en el organismo.

Algunos déficits ejecutivos relacionados con el cannabis mejoran después de la cesación del consumo de la sustancia pero la evidencia creciente sugiere que otros déficit persisten después de la interrupción y puede obstaculizar en el individuo la capacidad de hacer el mejor uso de las terapias de conducta y de ponerlo en mayor riesgo de recaída el consumo de cannabis.

Efectos sobre la cognición humana

Fumar marihuana produce los niveles de THC en la sangre plasma que pueden ser detectados casi inmediatamente y que llegar a las concentraciones máximas en pocos minutos.

Los principales efectos subjetivos son sensación de bienestar y euforia, relajación, risa fácil, locuacidad, sensación de lentitud en el paso del tiempo, cambios leves en la percepción de los colores, sonidos, tacto, pero casi nunca alucinaciones. Poco después aparece sedación, somnolencia y sueño.

Aparece dificultad para llevar a cabo procesos mentales complejos, una disminución de la capacidad de juicio, una distorsión sensorial (sobre todo si

se consume por vía oral) y un deterioro de la actividad motora. Profundizando en los efectos sobre la memoria, la administración aguda de cannabis o de THC empeora la recuperación inmediata y retardada de la información proporcionada tras el consumo, aumentado especialmente los errores de intrusión. Los cannabinoides empeoran todas las etapas de la memoria incluyendo la codificación, consolidación y recuperación de información.⁷

Se ha discutido si estos cambios puedan persistir con el consumo crónico del cannabis se han postulado varias teorías que proponen que los cambios son consecuencia del consumo crónico acumulado o de un estado de intoxicación aguda persistente tras un consumo diario. Los estudios más consistentes han demostrado que las alteraciones neurocognitivas descritas normalizan progresivamente si los individuos dejan de consumir, mejorando con el paso de los días. Parece que la afectación observada puede revertir casi en su totalidad a las 4 semanas de cesar el consumo de cannabis. Hay estudios que relacionan la persistencia de algunas alteraciones con el consumo de cannabis temprano (antes de los 17 años).⁶

Neuroanatomía

Los estudios de neuroimagen han permitido conocer las áreas cerebrales que resultan afectadas tras el uso de cannabis.⁷

- ✓ Durante la intoxicación aguda por cannabis se ha observado un incremento de la actividad cerebral en áreas frontales, límbicas (cingulado anterior, ínsula, hipocampo) y cerebelo. Además produce un incremento en el flujo cerebral regional en áreas prefrontales, especialmente la derecha y el cerebelo, las cuales presentan una densidad elevada de receptores cannabinoides.
- ✓ En la abstinencia se observa una disminución de la actividad en estas zonas.
- ✓ En consumidores crónicos, el metabolismo de glucosa se incrementa en la corteza prefrontal, corteza orbitofrontal y estriado tras el consumo agudo de marihuana o de THC

Riesgo de Psicosis

La relación entre el consumo de cannabis y la psicosis es uno de los temas de discusión más candentes en la actualidad debido a la elevada prevalencia del consumo de cannabis y a la gravedad clínica propia de la psicosis.¹²

El uso de cannabis puede causar cuadros de ansiedad y angustia, sobre todo tras el consumo de dosis elevadas en sujetos predispuestos.

Los consumidores de cannabis presentan reacciones psicóticas transitorias derivadas de los efectos directos del THC, con alucinaciones, ilusiones, confusión, amnesia, paranoia, hipomanía, o labilidad del estado de ánimo y que pueden presentarse en sujetos sin ninguna historia clínica previa, tras consumir grandes cantidades y remitiendo en unos días. Esta psicosis inducida por el cannabis no es fácilmente distinguible de la sintomatología esquizofrénica, aunque se ha caracterizado por una mayor conducta bizarra, violencia, pánico, más síntomas hipomaniacos y agitación, y menos alucinaciones auditivas, aplanamiento del afecto, incoherencia del habla e histeria.^{1, 13}

En la mayoría de los casos la sintomatología desaparece progresivamente al bajar las concentraciones sanguíneas de THC, con una recuperación completa en horas o pocos días.

El punto clave está en la naturaleza de la asociación del consumo de cannabis y la aparición de psicosis. Algunos autores apuntan a que el consumo de cannabis precipita psicosis en sujetos vulnerables, mientras que otros estudios defienden que esta relación es debida

a factores de confusión no controlados o a que el cannabis es utilizado para automedicar los síntomas de la psicosis incipiente.

Neurobiología

Se han descrito una serie de mecanismos biológicos que pueden explicar esta asociación. Los más probables implican los efectos del THC en la regulación de la dopamina en el cerebro. La hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia propone que los síntomas psicóticos están causados, al menos en parte, por un aumento en la transmisión dopaminérgica por las terminales nerviosas que proyectan en el sistema límbico y en el neocortex. Hay evidencias de que la estimulación de los receptores cannabinoides por el THC pueden aumentar la liberación de dopamina.^{10, 13}

Estudios en experimentación animal han observado que el tratamiento cannabinoide crónico durante la pubertad induce cambios conductuales y cognitivos que no se encuentran si la exposición ocurre en animales adultos. Estos hallazgos pueden estar en las bases neurobiológicas de los trastornos psicóticos, pudiendo determinar el riesgo de aparición de estos trastornos en los adultos. Otro mecanismo implicado puede ser la sensibilización dopaminérgica inducida por el consumo regular de

cannabis, en la que los sujetos se hacen progresivamente más vulnerables a las alteraciones cognitivas y perceptivas inducida por la dopamina y progresan a síntomas psicóticos completos. En general se puede afirmar que los estudios neurobiológicos sobre los efectos del cannabis en el SNC sugieren claramente que esta sustancia afecta el sistema dopaminérgico, el cual tiene un papel clave en el desarrollo de los síntomas psicóticos.

Cuando se estudia la causalidad de esta asociación, la mayoría de los estudios sugieren que el consumo de cannabis lleva a la aparición de la psicosis, aunque otros han demostrado que sujetos potencialmente psicóticos tienen mayor probabilidad de consumir cannabis.^{13,16}

Esta relación bidireccional entre factor de riesgo y enfermedad es frecuente en las enfermedades psiquiátricas como la psicosis. Independientemente de la dirección de la relación, la coexistencia de consumo de cannabis y psicosis aumenta la gravedad del cuadro clínico.^{14, 15}

Estudios Genéticos

Puesto que no todos los sujetos con psicosis han estado expuestos al cannabis y no todos los consumidores de cannabis desarrollan psicosis, el cannabis no

es una causa necesaria ni suficiente, sino que actúa sobre otros factores para tener una influencia causal sobre el riesgo de psicosis.⁹

Diversos estudios sugieren que el factor con el que el cannabis puede combinarse para ejercer la influencia causal es la vulnerabilidad genética del individuo para la psicosis. En este sentido, se dispone de diversas pruebas indirectas de este riesgo genético:

- ✓ Mayor frecuencia de esquizofrenia en los familiares de los pacientes con psicosis aguda que consumen cannabis, que en los que no lo consumen.
- ✓ Mayor frecuencia de experiencias psicóticas tras el consumo de cannabis en sujetos con propensión a la psicosis.
- ✓ y una mayor sensibilidad de los pacientes con esquizofrenia a las alteraciones cognitivas inducidas por el cannabis

El resultado de algunos estudios avalan esta predisposición genética. Así pues, con los datos disponibles se puede afirmar la asociación entre el consumo de cannabis y la aparición de psicosis se explica por un mecanismo de interacción genética- ambiente.

Conclusiones

1.- El cannabis es la droga ilegal más consumida en todo el mundo y su

consumo está aumentando a lo largo de los últimos años con una tendencia creciente.

2.- El consumo de cannabis produce alteraciones a nivel del SNC y de otros órganos y sistemas, siendo éstas de peor pronóstico cuando el consumo es precoz.

3.- El uso diario y durante periodos prolongados de cannabis puede producir deficiencias en la memoria, la atención, la capacidad psicomotora y otros trastornos mentales.

4.-La intoxicación aguda por cannabis produce un incremento de la actividad cerebral en áreas frontales, límbicas (cingulado anterior, ínsula, hipocampo) y cerebelo.

5.- La estimulación de los receptores cannabinoides por el THC aumenta la transmisión dopaminérgica por las terminales nerviosas que proyectan en el sistema límbico y en el neocortex.

6.- El consumo de cannabis puede aumentar el riesgo de aparición de psicosis sobre todo en sujetos vulnerables.

Bibliografía

1.- Sergio Fernández-Artamendi, José R. Fernández-Hermida, Roberto Secades-Villa, Paz García-Portilla” Cannabis y Salud Mental” Actas Esp Psiquiatr 2011; 39(3):180-90

POSTGRADO DE PSIQUIATRIA

REVISTA HONDUREÑA DEL POSTGRADO DE PSIQUIATRIA

- 2.- Christine Healey, Sarah Peters, Peter Kinderman, Cherie McCracken, Richard Morriss “Reasons for substance use in dual diagnosis bipolar disorder and substance use disorders: A qualitative study” *Journal of Affective Disorders* 113 (2009) 118–126.
3. - Arpana Agrawal, John I. Nurnberger Jr., Michael T. Lynskey, and The Bipolar Genome Stud “Cannabis involvement in individuals with bipolar disorder” *Psychiatry Research* 185 (2011) 459–461
- 4.- Rebecca D. Crean, PhD, Natania A. Crane, BA, and Barbara J. Mason, PhD “An Evidence-Based Review of Acute and Long-Term Effects of Cannabis Use on Executive Cognitive Functions” *J Addict Med* • Volume 5, Number 1, March 2011
5. Inter-American Drug Abuse Control Commission Report on drug use in the Americas, 2011.
6. Dagoberto Espinoza Murra, Gertrudis Ramos Suazo, Enio Alvarenga “Consumo de Drogas en Honduras” *Rev Med Hond* 2001; 69:75-79
- 7.- Abanades S, Cabrero A, Fiz J, Farré M.: *Farmacología clínica del cannabis* 2005. “Aspectos cognitivos del consumo de cannabis” cap. 6 pag 93-105
8. - Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, Perto G, Munk-Jorgensen P. Cannabis induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *Br J Psychiatry* 2005; 187:510-15.
- 9.- Petter Andreas Ringen, Anja Vaskinn, Kjetil Sundet, John Engh, Halldara Jansdottir, Carmen Simonsen, Svein Friis, Stein Opjordsmoen, Ingrid Melle and Ole Andreassen “Opposite relationships between cannabis use and neurocognitive functioning in bipolar disorder and schizophrenia” *Psychol Med* 2010 Aug; 40 (8) :1337-47
10. - S. Dragt¹, D. H. Nieman, F. Schultze-Lutter, F. van der Meer, H. Becker, L. de Haan, P. M. Dingemans, M. Birchwood, P. Patterson, R. K. R. Salokangas, M. Heinimaa, A. Hein, G. Juckel⁷, H. Graf von Reventlow, P. French, H. Stevens, S. Ruhrmann, J. Klosterkötter, D. H. Linszen, on behalf of the EPOS group “Cannabis use and age at onset of symptoms in subjects at clinical high risk for psychosis” *Acta Psychiatr Scand* 2012; 125: 45–53
11. - K. Donoghue, R. Mazzoncini, J. Hart, J. Zanelli, C. Morgan, P. Dazzan, K. D. Morgan, R. M. Murray, P. B. Jones, G. A. Doody “The differential effect of illicit drug use on cognitive function in first-episode psychosis and healthy controls” *Acta Psychiatr Scand* 2012; 125: 400–411

POSTGRADO DE PSIQUIATRIA

REVISTA HONDUREÑA DEL POSTGRADO DE PSIQUIATRIA

12. - Nicole Pesa, Nadia Solowij "Cognitive abnormalities and cannabis use" Brazilian Journal of Psychiatry, 32 (Suppl 1), 2010; S31-S40. psychosis and functional outcome" Psychological Medicine
- 13.- Juan A. Gálvez-Buccollin, Ashley C. Proal, Veronica Tomaselli, Melissa Trachtenberg, Cristinel Coconcea, Jinsoo Chun ,Theo Manschreck ,Jerry Fleming, Lynn E. Delisi "Association between age at onset of psychosis and age at onset of cannabis use in non-affective psychosis" Schizophrenia Research Vol 139, issue 1-3 , agosto de 2012, Pages 157-160
14. - M. Di Forti "Patients with first episode psychosis take more and stronger cannabis than controls" European Psychiatry Vol 24, Supplement 1, 2009, Pages S144
- 15.- Matthew Large, BSc(Med), MBBS, FRANZCP; Swapnil Sharma, MBBS, FRANZCP; Michael T. Compton, MD, MPH; Tim Slade, PhD; Olav Nielssen, MBBS, MCrim, FRANZC "Cannabis Use and Earlier Onset of Psychosis A Systematic Meta-analysis" Arch Gen Psychiatry. 2011; 68(6)
- 16.- A. M. Authera, D. McLaughlina, R. E. Carrióna, P. Nagachandrana, C. U. Corrella and B. A. Cornblatt "Prospective study of cannabis use in adolescents at clinical high risk for psychosis: impact on conversion to

POSTGRADO DE PSIQUIATRIA

REVISTA HONDUREÑA DEL POSTGRADO DE PSIQUIATRIA