



REVISTA HONDUREÑA DEL POSTGRADO DE PSIQUIATRÍA

Enero a Junio 2013



Revista Hondureña del Postgrado de Psiquiatría

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

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

Autoridades del Postgrado

DR. AARON RODRIGUEZ

DIRECTOR DEL HOSPITAL PSIQUIATRICO "DR. MARIO MENDOZA"

COORDINADOR ASISTENCIAL

DR. AMÉRICO REYES TICAS

FUNDADOR DEL POSTGRADO DE PSIQUIATRÍA

COORDINADOR ACADÉMICO

DR. MARIO FRANCISCO AGUILAR

COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN

DR. OCTAVIO LÓPEZ PAREDES

JEFE DE MÉDICOS 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

ORTOGRAFÍA: Dra. Xenia Aguilera

DISEÑO Y ESTILO: Dr. Octavio López Paredes.

COLABORADORES:

Dra. L. Rueda, Dr. E. García, Dra. C. Carias, Dra. X. Regalado, Dra. E. Durón, Dr. A. Alcerro, Dra. M. Figueroa, Dra. S. Olivera y Dra. M. Zelaya.

Índice

I.	EDITORIAL	
	Dr. Mario Aguilar	4
II.	ARTÍCULOS DE REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	
	Terapia Electroconvulsiva: Una revisión al tema Dra. Leticia Rueda, Dr. Mario Aguilar.	5 – 20
	Los Celos desde el Punto de Vista de la Psiquiatría. Dr. Octavio López, Dr. Mauricio Orellana.	21 – 36
	Síndrome de Stevens Johnson Asociado a la Lamotrigina. Dra. Cecilia Carías, Dra. Leticia Rueda y Dra. Yolany Paredes.	37 – 48
	Catonia: Diagnóstico Diferencial y Tratamiento. Dr. Alex Alcerro, Dra. María Elena Solano.	49 – 59
	Síndrome Metabólico: Un Riesgo Fatal en la Práctica Psiquiátrica. Dra. Xenia Regalado, Dr. Mario Mendoza h.	60 – 72
	El Glutamato y los Efectos de Rápida Acción en el Trastorno Depresivo Mayor Resistente al Tratamiento. Dr. Edwing García, Dra. Xarah Meza	73 – 87
	Ácidos Grasos y su Papel en la Función Cognitiva. Dr. Elsee Durón, Dr. José Luis Cruz.	88 – 99
III	POSTERS CIENTÍFICOS	
	Trastornos Mentales asociados al Bullying: Datos en dos institutos de Educación Media de Tegucigalpa. 2013. Dr. Octavio López, Dra. Sarahi Olivera, Dr. Alex Alcerro.	100
	Esquizofrenia de Inicio Temprano. Dr. Leticia Rueda, Dr. Edwing García y Dra. Marta Zelaya	101
	Síndrome de Charles Bonnet: A propósito de un caso. Dra. Cecilia Caria, Dra. Xenia Regalado y Dr. Octavio López	102
	Licantropía: De la Psiquiatría Transcultural a los Trastornos Mentales. Dra. Xenia Aguilera, Dr. Elsee Durón, Dra Maritza Figueroa.	103



TERAPIA ELECTROCONVULSIVA: UNA REVISIÓN

Dra. Leticia María Rueda* - Dr. Mario Aguilar**

*Médico Residente de Segundo Año - Postgrado de Psiquiatría

** Médico Psiquiatra, Coordinador de Investigación Postgrado de Psiquiatría

Resumen

La Terapia Electroconvulsiva (TEC) es un procedimiento ampliamente utilizado en la psiquiatría moderna como tratamiento de diversas enfermedades psiquiátricas. Casi 70 años después de su introducción por Cerletti, la técnica de la TEC ha evolucionado notablemente, sin embargo, el desarrollo e introducción de los fármacos psicotrópicos en la década de los 50's supuso una reducción drástica de su uso, no obstante, las limitaciones del tratamiento farmacológico en la prevención de recidivas observadas en algunos pacientes con trastornos psiquiátricos han propiciado que la TEC recobre vigencia y que en los últimos años se haya recuperado el interés en su utilización y estudio. Hoy en día el tratamiento se realiza bajo un breve control anestésico, con miorelajación, ventilación artificial y mediante uso de la estimulación eléctrica con aparatos computadorizados modulares que monitorizan electroencefalográficamente la ligera convulsión inducida por una onda de pulsos breves.

Palabras claves: terapia electroconvulsiva, depresión, manía, esquizofrenia.

Abstract

Electroconvulsive therapy (ECT) is a procedure widely used in modern psychiatry and psychiatric treatment of various diseases. Almost 70 years after its introduction by Cerletti, the technique of ECT has evolved significantly, however, the development and introduction of psychotropic drugs in the 50s led to a drastic reduction of their use, however, the limitations of drug therapy in preventing recurrences observed in some patients with psychiatric disorders have led to the TEC regain force and that in recent years has been renewed interest in the use and study. Today, the treatment is done under anesthetic control briefly with myorelaxation, artificial ventilation through the use of

electrical stimulation devices which monitor electroencephalographically modular computerized lightly seizure induced by a short pulse wave.

Keywords: Electroconvulsive therapy, depression, mania, schizophrenia.

Introducción

La TEC es un recurso terapéutico no farmacológico. Consiste en el pasaje de una corriente eléctrica de bajo voltaje y de breve duración a través del SNC, para inducir una crisis epiléptica generalizada. Se realiza bajo anestesia general y relajación muscular, de forma tal que no se evidencia la expresión motora de la crisis. Anualmente, aproximadamente un millón de pacientes en todo el mundo reciben TEC, se estima alrededor de 50.000 sesiones de tratamiento, cada año en los EEUU y alrededor de 40.000 tratamientos fueron administrados en Asia. En la actualidad se reconoce como un recurso terapéutico seguro y eficaz, cuya mortalidad es de 1/10.000 pacientes ó 1/80.000 sesiones, la TEC tiene un nivel de riesgo comparable al de una cirugía menor o al de un nacimiento⁽¹⁾

Desde su introducción hace casi 70 años, la TEC ha demostrado una efectividad constante en el

tratamiento de la depresión, la manía y la esquizofrenia.

Durante los años 40's y 50's, la TEC se consideró el principal tratamiento biológico en las enfermedades psiquiátricas. Con el advenimiento de la farmacoterapia, el auge del psicoanálisis y el surgimiento de la "anti-psiquiatría", junto con los efectos secundarios como fracturas y trastornos de memoria, pierde popularidad por mostrarse como "bárbara", difundándose incluso como una técnica punitiva y controladora de la conducta. Desde los años 80's la TEC presenta un resurgimiento debido a los nuevos protocolos, bajo anestesia general y múltiples estudios controlados que se han llevado a cabo demostrando su seguridad y efectividad especialmente en los trastornos psiquiátricos graves.⁽²⁾

La American Psychiatric Association (APA) contempla la TEC como una opción terapéutica en pacientes que

presentan las siguientes características:

- a) La farmacoterapia no ha sido efectiva en el tratamiento del primer episodio o en la prevención de recidivas.
- b) La farmacoterapia no puede administrarse de forma segura.
- c) El paciente prefiere la TEC.⁽³⁾

La TEC puede definirse como lo hizo Max Fink: es la inducción por medio de la electricidad de crisis de gran mal controlada, a intervalos de días, para conseguir un cambio en el estado mental alterado de ciertos pacientes, los aspectos terapéuticos de la misma dependen de la crisis comicial generalizada y no de los mecanismos empleados para producirla (en este caso, la electricidad). Actualmente se utilizan aparatos que mediante dos electrodos emiten una serie de pulsos eléctricos breves que provocan una crisis generalizada de menos de un minuto de duración, sin una convulsión muscular periférica asociada, dado que se realiza bajo anestesia general y relajante muscular. El paciente se recupera a los cinco o diez minutos como en toda cirugía menor.

Las indicaciones para el uso incluyen depresión, esquizofrenia, manía bipolar, y catatonía. El tratamiento se reserva para pacientes en los que la farmacoterapia ha fallado o causado reacciones adversas o aquellos con síntomas graves, como tendencias suicidas, psicosis o trastornos graves funcionales.

Los dispositivos de la TEC están entre los pocos aparatos médicos de clase III (de mayor riesgo). Desde 2009, la FDA ha estado examinando si dichos dispositivos deben ser reclasificados como de clase II (riesgo intermedio) o permanecer en la clase III. En general, los psiquiatras y los anesthesiólogos están a favor de la reclasificación a la clase II, mientras que los neurólogos, psicólogos, bioestadísticos, y representantes del público aconsejan conservar el estatus de clase III. La reclasificación requeriría el establecimiento de medidas de procedimiento y de reglamentación para mitigar el riesgo, principalmente el de la pérdida de memoria retrógrada⁽⁴⁾

Historia

El uso de la electricidad para tratar “los males de la cabeza” se remonta a los tiempos de la antigua Roma; Escribano, el médico del emperador Claudio, solía aplicar un pez torpeda vivo en la cabeza del emperador para curar sus migrañas. A principios del siglo XX el origen se remonta a partir de la hipótesis del psiquiatra Ladislau Joseph von Meduna, quién postulaba que la esquizofrenia y la epilepsia eran entidades antagónicas, refería que si los ataques epileptiformes generaban mejorías en los esquizofrénicos ¿por qué no inducirlos artificialmente?, para tal fin usaba alcanfor para inducir convulsiones. Von Meduna utilizó el alcanfor con éxito por primera vez en 1927, en un paciente esquizofrénico con estupor catatónico, posteriormente sustituyó el alcanfor por el pentilentetrazol (Cardiazol), debido a que el aceite de alcanfor aplicado en forma intramuscular generaba intenso malestar y tenía un inicio de acción muy largo.

En 1933 Ugo Cerletti había investigado aspectos anatomopatológicos en perros a los

que inducía crisis convulsivas, mediante corriente eléctrica de 125 voltios (V). Poco tiempo después del Congreso de Münsingen, el Profesor Vanni le comentó a Cerletti el uso de la electricidad en el matadero de Roma. Cerletti observó que los electrodos los colocaban en las orejas de los cerdos y se dio cuenta de que el paso de la corriente eléctrica no causaba la muerte del animal si no que provocaba una pérdida de conciencia tras la cual era sacrificado. A continuación, Bini y Accornero trabajaron con el director del matadero, el profesor Ettore Torti, y probaron la colocación de los electrodos en las distintas partes del cuerpo de los animales, observando que la muerte se producía cuando la corriente eléctrica pasaba a través del corazón. ⁽⁴⁾

EL 15 de abril de 1938, Ugo Cerletti, con la asistencia científica de Lucio Bini, administra el primer tratamiento electro convulsivo a un paciente psicótico que había sido refractario a las terapias disponibles de la época.

Una primera administración de 70 V durante 0.1 segundos (seg.) fue suficiente para inducir una crisis epiléptica. Se administró una segunda descarga de 110 V y 0.5 seg. El paciente presentó una crisis epiléptica típica de gran mal. Recibió 11 tratamientos completos y 3 incompletos durante 2 meses, tras los cuales fue dado de alta con una remisión completa de la sintomatología⁽²⁾

Técnica

Durante varios años este procedimiento fue realizado sin anestesia; en 1951 se utilizó succinilcolina y en 1959 se describe la administración de metohexital, actualmente la TEC es realizada bajo anestesia general y relajación muscular de muy corta duración. Varias drogas han sido utilizadas como anestésicas incluyendo metohexital, tiopental, propofol, ketamina, etomidato y sevoflurano; algunos de éstos tienen propiedades anticonvulsivantes y podrían disminuir la duración de la convulsión. El metohexital (0,75 a 1,0 mg/kg) es el inductor más utilizado porque tiene mínimo efecto anticonvulsivante y es considerado el "estándar". Sin embargo, el

propofol es también frecuentemente usado por sus propiedades farmacocinéticas favorables en procedimientos de corta duración.

La actividad convulsiva es monitorizada a través del registro de electromiografía (EMG) y registro con electroencefalograma (EEG). Se ha determinado que el rango de efectividad de las convulsiones es entre 25 y 90 segundos. Si la convulsión dura menos de 25 segundos se puede repetir la descarga incrementando la intensidad de la corriente eléctrica en un 20%; si dura más de 180 segundos se considera una convulsión prolongada y se debe manejar con benzodicepinas o barbitúricos de la misma manera que una convulsión de cualquier otra etiología⁽⁵⁾

Un curso de la TEC es típicamente de 6 a 12 tratamientos, administrados tres veces por semana en los Estados Unidos (lunes, miércoles y viernes) o dos veces por semana como en Gran Bretaña. No existe evidencia que el uso más frecuente sea más efectivo, tampoco se ha demostrado que más de 12 a 18 sesiones sea mejor que tratamientos con menor

número de sesiones, se ha visto mejoría con un promedio de 7 tratamientos.

Los dispositivos modernos brindan impulsos bipolares con amperios (A) de hasta 0,9 A durante 8 seg. como máximo. La frecuencia máxima es de 120 Herz lo que implica hasta 240 impulsos por segundo.⁽⁵⁾

Al sustituir el estímulo inicial bitemporal con estimulación unilateral del hemisferio no dominante (generalmente la derecha), D'Elia et al (2007) han demostrado que los resultados unilaterales de estimulación causan menos deterioro de la memoria, pero el efecto antidepresivo mismo que la estimulación bitemporal.

En general, es técnicamente más difícil de inducir crisis máximas con estimulación unilateral que con la estimulación bitemporal⁽⁶⁾

Cuando la estimulación unilateral era sólo 1,5 veces el umbral de convulsiones hasta unos 10,5 tratamientos eran necesarios para alcanzar la remisión en 55% de los pacientes. Además, el efecto de la

estimulación unilateral fue más lenta que la estimulación de bitemporal⁽⁷⁾

TEC de mantenimiento

Los beneficios de la terapia electroconvulsiva desaparecen con el tiempo, eso significa que una vez alcanzada la mejoría clínica se debe continuar el tratamiento con psicofármacos. En algunas circunstancias, se puede dar la TEC de mantenimiento, a razón de una sesión por mes.

Es relevante señalar que más de un 50% de los pacientes depresivos que responden a la TEC y hasta un 95% de los pacientes con depresión psicótica, recaen entre los 6 a 12 meses posteriores a pesar de recibir un adecuado tratamiento farmacológico, se ha sugerido que la TEC de continuación o mantenimiento (TEC-C/M) podría indicarse en algunos de los pacientes. Además, algunos estudios sugieren que la TEC-C/M podría mejorar la capacidad de respuesta al tratamiento farmacológico, e incluso a la propia TEC en recidivas posteriores y que consecuentemente podría reducir los costes sanitarios.

La APA contempla la TEC-C/M como una opción terapéutica para el manejo a largo plazo de los pacientes con depresión mayor que han respondido a la TEC en la fase aguda y define la continuación como el tratamiento realizado durante los 6 meses posteriores a la recuperación del episodio índice y mantenimiento como el tratamiento realizado pasados estos 6 meses, recomendando una sesión por mes.⁽⁸⁾

Mecanismos de acción de la TEC

El mecanismo de acción general de la TEC sigue siendo desconocido, se han propuestos cuatro teorías:

- 1) Efectos sobre el sistema monoaminérgico
- 2) Efectos neuroendocrinos
- 3) Efectos neurotrópicos
- 4) Efectos anticonvulsivantes

1) Efectos sobre sistemas monoaminérgicos:

Se postulan dos mecanismos básicos:

- a) Aumento en la transmisión serotoninérgica. Los efectos serotoninérgicos se ejercerían más a nivel post sináptico que pre sináptico los cambios afectarían a distintas

variedades de receptores serotoninérgicos (tipos 1A y 2A, a nivel hipocámpico y cortical) Los receptores 5HT2A disminuyen después del tratamiento con antidepresivos, mientras que aumentan en la corteza cerebral luego de la TEC.

- b) Inhibición de la transmisión noradrenérgica. La TEC tiene similitud con varios antidepresivos, aumenta el nivel de noradrenalina y la sensibilidad de los receptores adrenérgicos 1 y disminuye los receptores pre sinápticos 2 y la sensibilidad de los receptores adrenérgicos.⁽⁷⁾

2) Efectos neuroendócrinos:

La TEC produce un aumento de la liberación en el período post ictal inmediato de varias hormonas y neuropéptidos: prolactina, ACTH, cortisol, oxitocina, vasopresina y sus proteínas transportadoras y endorfinas.

Aumento en la liberación de prolactina, es el resultado de una disminución aguda de la inhibición dopaminérgica hipotalámica sobre las células lactotrofas hipofisarias.

La atenuación progresiva de esta respuesta parece responder a aumento sostenido de la sensibilidad del receptor dopa post sináptico hipofisario, lo que contribuye a explicar los efectos favorables de la TEC sobre las manifestaciones motoras de la enfermedad de Parkinson.

Se sabe que la enfermedad depresiva se acompaña de elevación de los niveles de cortisol, que disminuyen a lo largo del curso de TEC y cuando mejora el estado depresivo.^(7,8)

3) Efectos neurotróficos:

Las teorías apuntan a los eventos a nivel post receptor, concentrándose en los sistemas de transducción de señales intracelulares: liberación de segundos mensajeros y factores de regulación de la transcripción de genes que podrían ser el blanco de acción de la TEC y las drogas antidepresivas. El trofismo, el tamaño y el número de neuronas que sustentan la anatomía normal del cerebro es mantenido por factores neurotróficos, entre los cuales el que se expresa en mayor cantidad es el "factor neurotrófico derivado del encéfalo" (BDNF). Esta

neurotrofina estaría implicada en la fisiopatología del estrés, la depresión y en el mecanismo de acción de los tratamientos antidepresivos. Existen evidencias de alteraciones de la estructura neuronal y de la expresión de BDNF relacionadas con la depresión (disminución del tamaño del hipocampo y del volumen de la corteza prefrontal). Estas alteraciones estructurales serían consecuencia de la atrofia y muerte neuronal por apoptosis, producidas por activación de la respuesta neuroendócrina de estrés, exceso de glucocorticoides y deficiencia de factores neurotróficos (muerte celular por apoptosis). Se ha propuesto que los efectos terapéuticos de los tratamientos antidepresivos provienen de su capacidad de activar el sistema adenilciclase, aumentando las concentraciones intracelulares del segundo mensajero adenosin monofosfato cíclico lo cual desencadena a su vez otros procesos que conducen al aumento en la expresión del BDNF en determinadas poblaciones neuronales del hipocampo y la corteza, favoreciendo su supervivencia y función. En síntesis,

el tratamiento mantenido con TEC o drogas antidepresivas aumenta la expresión de BDNF y podría prevenir el déficit de BDNF revirtiendo la atrofia de neuronas del hipocampo y protegiéndolas de daños posteriores. ⁽⁸⁾

Efectos anticonvulsivantes:

La TEC por sí misma actúa como anticonvulsivante debido a que su administración está asociada con un incremento en el umbral convulsivo a medida que progresa el tratamiento, así como disminución en la intensidad y duración de la convulsión y es necesario administrar estímulos cada vez más intensos para generar respuestas convulsivas adecuadas. Estudios con tomografía de emisión de positrones (PET) muestran que durante la convulsión el flujo sanguíneo cerebral (FSC), el uso de glucosa, de oxígeno y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica aumentan. Luego de la convulsión, FSC y el metabolismo de glucosa disminuyen, en mayor magnitud en los lóbulos frontales, algunos estudios señalan que el grado de disminución del metabolismo cerebral se correlaciona con la

respuesta terapéutica. Algunas evidencias muestran que la TEC produce aumento de los niveles de ácido gama amino butírico GABA y de los receptores GABA B, lo cual sugiere un posible aumento en la inhibición tónica.

Interesa recordar este efecto anticonvulsivante de la TEC porque hay quienes piensan erróneamente que la epilepsia constituye una contraindicación para la TEC. ⁽⁹⁾

Indicaciones de la TEC

La FDA enumera seis indicaciones para el uso de la TEC ⁽⁴⁾

Depresión unipolar y bipolar
Esquizofrenia
Trastorno bipolar maníaco y mixto
Trastorno esquizoafectivo
Trastorno esquizofreniforme
Catatonia

Depresión: la tasa de curación por episodio es del 70%, incluso (y especialmente) en pacientes que no han respondido a los psicotrópicos y/o a la psicoterapia, debe considerarse como el tratamiento de elección en pacientes con depresión mayor y psicosis, pacientes con alto riesgo suicida, pacientes que rehúsan comer o están postrados

en cama, en aquellos casos en que se necesita una mejoría rápida y definitiva ⁽¹⁰⁾

En la depresión mayor psicótica, la tasa de remisión es de 92 a 95%, en comparación con 55-84% en la depresión melancólica, la imipramina en una dosis diaria de 200-350 mg causa remisión en un 40% de los pacientes con depresión psicótica ⁽¹¹⁾

Si la TEC continúa y se combina con fármacos el riesgo de recaída puede reducirse aún más. Gagne y et al. estudiaron a 289 pacientes que recibieron TEC más psicofármacos, el 7% recayeron durante 2 años, comparados con el 52% de los que recibieron medicamentos solamente. Después 5 años, las tasas de recaída fueron del 27% y el 82% respectivamente. ⁽¹²⁾

Un estudio naturalista de 41 pacientes que recibieron antidepresivos, antiepilépticos, neurolepticos, y/o litio, junto con la continuación TEC durante 3 años mostraron un 75% de disminución en atención hospitalaria en

comparación con antes de 3 años ⁽¹³⁾

Manía: en situaciones en que el tratamiento farmacológico para la manía no es tan efectivo ni tan rápido como se necesita (casos con extrema agitación, agotamiento físico extremo) o cuando hay contraindicaciones médicas para el tratamiento farmacológico, la TEC constituye una excelente opción terapéutica que presenta una tasa de respuesta cercana al 80%. ⁽¹⁴⁾

Esquizofrenia: En la esquizofrenia, las tasas de eficacia de la TEC cuando se administra en combinación con antipsicóticos varía significativamente pero se podría estimar que oscila entre el 50-70%. Kupchik et al. evaluaron 36 pacientes que fueron tratados con la combinación de TEC-Clozapina debido a la refractariedad a los agentes antipsicóticos y TEC sola. Según los autores, el 67% de los pacientes mostraron una mejoría clínica satisfactoria lo que sugiere que esta combinación puede ser una opción terapéutica. ⁽¹⁵⁾

TEC y embarazo

La necesidad de un tratamiento psiquiátrico eficaz junto con la

reducción de fármacos psicotrópicos en la mujer gestante ha estimulado el desarrollo de la TEC durante el embarazo en los últimos 50 años. Las guías de la APA sugieren su prescripción como tratamiento primario durante el embarazo en caso de depresión severa o estado maníaco avanzado y reconocen su seguridad durante los 3 trimestres del embarazo

Miller, informó de 300 casos de TEC en el embarazo entre 1942 y 1991. En 28 de ellos (9,33%) hubo algún tipo de complicación: 5 en el primer trimestre, 11 en el segundo trimestre, 8 en el tercero y el resto en una etapa gestacional no especificada. En 5 casos hubo arritmias fetales transitorias. Una paciente que recibió un total de 35 TEC tuvo un parto prematuro. Asimismo se refieren 5 casos de hemorragia vaginal, uno con hipertensión breve y otro con desprendimiento placentario, 2 mujeres presentaron contracciones post ictales breves y 4 pacientes más desarrollaron trabajo de parto prematuro, a pesar de que la musculatura uterina no se contrae como parte de una contracción generalizada tónico- clónica.⁽¹⁶⁾

TEC en niños y adolescentes

En psiquiatría infanto – juvenil el uso de TEC es infrecuente, a pesar de que sus indicaciones son las mismas que para adultos. Las causas de esto van desde el considerarlo un método excesivamente drástico, la falta de experiencia de los psiquiatras infantiles en esta técnica y la preocupación respecto a los efectos de la convulsión en el neurodesarrollo. La APA recomienda que antes de usarla en un menor, se realicen otras interconsultas, a modo de tener 2 opiniones en el adolescente menor de 18 años y 3 en el menor de 12 años, que concuerden en la indicación⁽¹⁷⁾

TEC en ancianos

La TEC en ancianos es un tratamiento eficaz para trastornos afectivos graves y es el tratamiento de elección en la depresión psicótica. Es seguro a pesar de las comorbilidades en esta población. No hay evidencia convincente de daño cerebral o incluso de deterioro prolongado de la memoria, sobre

todo si se usa un breve impulso unilateral derecho.

La TEC se utiliza de seis a siete veces más frecuente en los ancianos que en los jóvenes. La edad avanzada le confiere una mayor probabilidad de alcanzar una remisión con técnica bilateral ⁽⁹⁾

Efectos secundarios

Cardiovasculares: inicialmente hay bradicardia que incluso puede llegar a asistolia; luego, en la fase clónica, hay taquicardia, hipertensión y otras taquiarritmias. Se ha encontrado también signos de isquemia leve especialmente en pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes. ⁽⁴⁾

Daño cognoscitivo: estos efectos tienen variaciones individuales; pero, en general, la mayoría de los pacientes experimentan un período de confusión post ictal (ó post anestésico) que dura alrededor de 30 minutos. Durante este tiempo, aproximadamente el 5% de los pacientes pueden presentar agitación extrema y en esos casos se puede utilizar lorazepam 1-2 mg, diazepam 5-10 mg intravenoso o haloperidol 2-5 mg intramuscular ⁽⁷⁾

La pérdida de memoria es uno de los efectos secundarios más temidos (y desafortunadamente uno de los más publicados); tiene dos componentes: anterógrada y retrograda. Generalmente el compromiso de la memoria anterógrada es más serio; usualmente estos trastornos de memoria se resuelven en el término de 6-8 semanas (y esa mejoría coincide con la normalización del EEG). Con la utilización de electrodos unilaterales se disminuye el compromiso de la memoria.

Hay un gradiente de tiempo con la memoria de los acontecimientos que ocurren más cerca a la terapia electroconvulsiva siendo más afectados, especialmente dentro de los 6 meses antes del tratamiento. Un meta-análisis de 2981 pacientes demostró que los efectos secundarios cognitivos de la TEC eran principalmente en los primeros 3 días después del tratamiento y que todas las funciones cognitivas mejoraron en comparación con las condiciones previas al tratamiento, independientemente de los parámetros de estímulo. ⁽⁹⁾

Convulsiones espontáneas: la incidencia de desarrollar convulsiones espontáneas en pacientes que reciben TEC es entre el 0.1% y el 0.5%, lo que es similar a la incidencia encontrada en la población general. ⁽⁴⁾

Otros Riesgos: cuando no se usa relajación muscular pueden ocurrir fracturas de huesos largos y fracturas por aplastamiento de las vértebras (especialmente en la región lumbar). Las quejas más frecuentes son las mialgias que están relacionadas con el uso de la succinilcolina. Algunos pacientes presentan náuseas, vómitos y cefalea. ⁽⁹⁾

Combinaciones psicotrópicas

Litio: aumenta la confusión y posiblemente incrementa el riesgo de convulsiones espontáneas. También interfiere con la actividad de la pseudo - colinesterasa lo cual produce prolongación del tiempo de parálisis durante la TEC. Produce aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica que conduce a la toxicidad del litio. Thirhalli et al, (2011) compararon pacientes que recibieron TEC con (n =27) o sin (n =28) de litio

concomitante, la combinación resultó ser segura, no hubo casos de delirio o confusión prolongada; casos de convulsiones prolongadas fueron comparables en ambos grupos.

Es conveniente ajustar el nivel de litio en suero en el extremo inferior del intervalo terapéutico en pacientes que son referidos para TEC ⁽¹⁴⁾

Lamotrigina: (Penland y Ostroff, 2006) encontraron que no hubo un aumento de los efectos adversos. El estudio incluyó a 9 pacientes con depresión bipolar que fueron tratados simultáneamente con TEC y lamotrigina como terapia de mantenimiento. ⁽¹⁵⁾

Carbamazepina y Acido Valproico
Virupaksha et al. (2010) estudiaron 201 pacientes con trastorno bipolar que recibieron TEC bilateral. Los que recibieron antiepilépticos concomitante (n =79) tuvieron un mayor umbral de convulsiones y una menor duración de las mismas que aquellos que no estaban con antiepilépticos (n =122). Aquellos que reciben concomitante droga antiepiléptica requieren un mayor

número de sesiones de TEC (n =7,9) que aquellos sin droga antiepiléptica (media: 6,3), lo que sugiere que la droga antiepiléptica puede interferir con la eficacia de la TEC.⁽¹⁵⁾

Inhibidores de la MAO:

especialmente los irreversibles, se han asociado a hipertensión durante el tratamiento.⁽¹⁵⁾

Benzodiazepinas: pueden incrementar el umbral convulsivo y debido a ello es necesario aumentar la cantidad de electricidad para lograr el mismo efecto.⁽¹⁵⁾

Otros: bupropion, clozapina antidepresivos tricíclicos pueden prolongar las convulsiones inducidas por la TEC⁽¹⁵⁾

Contraindicaciones:

Existen pocas contraindicaciones en a la TEC y estas son:

Contraindicaciones absolutas:

- Hipertensión intracraneal
- Lesiones cerebrales ocupantes
- Infarto agudo de miocardio en periodo inferior a 3 meses

- Accidente cerebro vascular reciente
- Feocromocitoma.

Contraindicaciones relativas:

- Paciente en tratamiento anticoagulante
- Glaucoma
- Epilepsia
- Insuficiencia cardiaca congestiva
- Lesión pulmonar grave
- Osteoporosis grave
- Fractura huesos largos
- Desprendimiento de retina.

Las situaciones en que el riesgo aumenta de forma sensible son aquellas que alcanzan grados de riesgo anestésico (American Society of Anesthesiologists)⁽⁹⁾

Conclusiones:

Desde la introducción hace casi 70 años la TEC ha demostrado su efectividad, más allá de las controversias sigue siendo uno de los principales tratamientos disponibles y utilizados en psiquiatría para las enfermedades mentales graves.

Bibliografía

1. Payne NA, Prudic J: Electroconvulsive therapy, part II: a biopsychosocial perspective. *J Psychiatry* 2009; 15:369–390.
2. Taylor S. Electroconvulsive therapy: a review of history, patient selection, technique, and medication management. *South Med J* 2007; 100:494-498.
3. American Psychiatric Association, Task Force on Electroconvulsive Therapy, 2001.
4. Goodman WK. ECT in the spotlight. *N Engl J Med* 2011.
5. Carney S, Geddes J. Electroconvulsive therapy. Recent recommendations are likely to improve standards and uniformity of use. *BMJ*. 2003.
6. D'Elia G. Unilateral electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatry Scand* 2007.
7. Jan-Otto Ottosson, Håkan Odeberg, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, March 2012, Evidence-based electroconvulsive therapy
8. Trevino K, McClintock SM, Husain MM. A review of continuation electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2010;26:186---95.
9. ECT in Treatment-Resistant Depression (*Am J Psychiatry* 2012; 169:1238–1244)
10. Petrides G, Fink M, Husain MM et al. ECT remission rates in psychotic versus non-psychotic depressed patients. A report from CORE. *J ECT* 2001;17:244–253.
11. Birkenhäger TK, Pluijms EM, Lucius SAP. ECT response in delusional versus nondelusional depressed inpatients. *J Affect Disord* 2003;74:191–195.
12. Gagne´ GG Jr, Furman MJ, Carpenter LL, Price LH. Efficacy of continuation ECT and antidepressant drugs. *Am J Psychiatry* 2000;157:1960–1965.
13. 21. Odeberg H, Rodriguez-Silva B, Salander P, Ma´rtensson B. Individualized continuation electroconvulsive therapy and

medication. J ECT 2008;24:183–190.

14. Krishna M., ECT in bipolar disorder, Asian Journal of Psychiatry 5 (2012) 11–17

15. European psychiatry, 2009, ECT reaviva respuesta farmacológica de la esquizofrenia, H. Hustig 1 ,R. Onilov

16. Miller LJ. Use of ECT therapy during pregnancy. Obstet Gynecol Surv. 2005.

17. Cohen D, Flament M, Taieb O, Thompson C, Basquin M. Electroconvulsive therapy in adolescence. European Child Adolescent Psychiatry 2009;9:1-6.



LOS CELOS DESDE UN PUNTO DE VISTA PSIQUIÁTRICO

Dr. Octavio Eduardo López Paredes* Dr. Mauricio Orellana**

*Médico residente de tercer año del Postgrado de Psiquiatría de Honduras.

** Médico Psiquiatra de Enlace.

RESUMEN:

Los celos son una, reacción irracional compuesta de profunda pena, una sospecha o inquietud ante la posibilidad de que la persona amada nos reste atención en favor de otra. Se experimentan por respuesta a una amenaza o a la pérdida real de un valor (sobretudo sexual) debido a un rival real o imaginario. Requiere la presencia de un triángulo de tres personas (el celoso, el celado y el rival) y de esta forma es que se basan los estudios en cada uno de la triada. En el siguiente artículo se presentan las diferencias entre los distintos tipos de celos y una revisión del Síndrome de Otelo, que incluye su neurobiología y tratamiento.

Palabras Claves: Celos patológicos; celos mórbidos; Síndrome de Otelo.

ABSTRACT:

Jealousy is one composed irrational reaction of grief, suspicion or concern about the possibility that we subtract loved attention in favor of another. Are experienced by response to a threat or actual loss of value (especially sexual) due to a real or imaginary opponent. Requires the presence of a triangle of three people (the jealous, the jealous for and rival) and in this way is that the studies are based on each of the triad. The following article presents the differences between the different types of jealousy and a review of Othello syndrome, including its neurobiology and treatment.

Keywords: pathological jealousy; morbid jealousy; Othello syndrome

INTRODUCCIÓN:

Los celos son una, reacción irracional compuesta de profunda pena, el diccionario virtual de WordReference.com lo define como: sospecha o inquietud ante la posibilidad de que la persona amada nos reste atención en favor de otra.

Según Henry Ey, “los celos son una consciencia dolorosa de frustración; una pasión vivida en la angustia, en la cólera, en el despecho, un sufrimiento engendrado y exasperado por la imagen de un rival”.¹

Dicho sufrimiento es independiente del hecho y de la naturaleza del “bien” o “aceptado” celo, es decir: “los celos son ante todo el pesar, el dolor de una frustración de la que el celoso tiene miedo; sea esa frustración, real o no” y que “los celos pueden ejercerse en todos los campos (celos de fortuna, de honores y de amor).²

Los celos se experimentan por respuesta a una amenaza o a la pérdida real de un valor (sobretudo sexual) debido a un rival real o imaginario. Es decir que requiere la presencia de un triángulo de tres personas (el celoso, el celado y el rival) y de esta forma es que se basan los estudios en cada uno de la triada.³

En cuanto a los estudios en el celoso se han encontrado que son sujetos con alto grado de neuroticismo. En cuanto a los rivales se ha logrado demostrar que los sujetos más atractivos tienden a evocar más este sentimiento.³

Con respecto a la conducta que presenta la pareja del sujeto celoso cabe mencionar que esta varía desde una simple mirada hasta un hecho consumado. Al examinar las conductas asociadas que pueden evocar celos, es necesario tener en cuenta los desarrollos tecnológicos de las últimas décadas (p.ej., redes sociales, mensajes de texto, redes

para conseguir parejas, etc.), lo que plantea nuevos retos a las parejas.³

Pero, ¿qué tan grande es el impacto de los nuevos medios “sociales” para los celos? La respuesta a esta interrogante aún no se sabe, pero Mileham y col., nos permite conocer un poco del impacto a través de su señalamiento de que un tercio de los divorcios en EEUU son debidos a asuntos relacionados al uso de internet y cibersexo.⁴

Cabe mencionar que no solo las situaciones relacionadas al internet y cibersexo son situaciones que evocan los celos, en un estudio realizado por Dijkstra y col., se realizó una búsqueda en la literatura, utilizando la base de datos PsychINFO tomando estudios desde 1954 hasta el 2008, utilizando la palabra clave “celos”. La búsqueda produjo 2086 artículos, luego se realizó una depuración de los artículos, omitiendo los que no tenían el tema “celos” como principal, los que se centraban en la “envidia”, los

que sólo se trataban de “celos mórbidos” y los que inducían de forma intencional los celos. De este trabajo se logró obtener 22 mecanismos por lo que se pueden evocar los celos.³

A continuación se enumeran dichos mecanismos:

1. La pareja ha tenido sexo con alguien más.
2. La pareja pasa mucho de su tiempo con alguien del sexo opuesto.
3. La pareja coquetea con alguien más.
4. La pareja tiene una conversación interesante con alguien del sexo opuesto (durante la cual hay contacto físico o risa).
5. La pareja besa a alguien más.
6. La pareja se siente atraída a alguien más.
7. La pareja tiene un deseo sexual por alguien más.
8. La pareja trabaja de forma intensiva con alguien del sexo opuesto.

9. La pareja comparte un fuerte lazo emocional con alguien del sexo opuesto.
10. La pareja comprende a alguien del sexo opuesto.
11. La pareja baila con alguien del sexo opuesto.
12. La pareja le da a alguien del sexo opuesto, un regalo, carta de amor o postal.
13. La pareja llama por teléfono a alguien del sexo opuesto.
14. La pareja comparte sus sentimientos o secretos con alguien del sexo opuesto.
15. La pareja sale sin la persona.
16. La pareja tiene fantasías sexuales con alguien más.
17. La pareja se mira interesada en alguien del sexo opuesto.
18. La pareja tiene sexo con alguien más sin tener coito.
19. La pareja le dice a la persona que tan buena es una persona del sexo opuesto.
20. La pareja se va por alguien más.
21. La pareja tiene una cita romántica con alguien más.

22. La pareja se enamora de alguien más.³

Luego el mismo autor realizó un segundo estudio donde en la primera muestra se obtuvieron 53,455 estudiantes universitarios de la Universidad de Groningen, con una edad media de 19.85 años (R: 17 – 35 y DE: 1.86), los cuales tenían una relación heterosexual con un promedio de 18 meses (R: 2 meses – 11.5 años y DE: 17.07).³

La segunda muestra fue una muestra representativa de la comunidad, con una media de edad de 48.51 años (R: 20 – 84 y DE: 15:47) con una relación heterosexual con un promedio de duración de 21.84 años (R: 10 meses – 60.92 años y DE: 14.99). Se les aplicó un cuestionario de 42 ítems de comportamientos asociados a la evocación de celos, utilizando una escala de Likert, con puntaje 1=no celoso y 5=muy celoso.³

A los resultados se les aplicó la rotación Varimax de ambas muestras. Luego los resultados fueron divididos en factores. Para la primera muestra tenemos, el primer factor marcado como comportamiento sospechoso, el segundo como comportamiento infiel, la tercera infidelidad por internet y el cuarto como pornografía.³

En la muestra de la comunidad se factorizaron de la siguiente forma: primer factor comportamiento infiel, el segundo comportamiento sospechoso y el tercero pornografía.

Dentro de las asociaciones más fuertes encontradas para el factor de comportamiento infiel tenemos las siguientes:³

- La pareja tiene deseo sexual por alguien más (0.90)
- La pareja ha tenido sexo sin coito con alguien más (0.89)
- La pareja ha tenido sexo con alguien más (0.89) y
- La pareja ha tenido sexo oral con alguien más (0.89).

Para el comportamiento sospechoso se asociaron los siguientes datos:³

- Durante una conversación la pareja tiene contacto táctil con otra persona, (0.76)
- La pareja tiene una conversación interesante con alguien del sexo opuesto, (0.76)
- La pareja baila con alguien del sexo opuesto, (0.74) y
- La pareja comprende a alguien del sexo opuesto (0.72).

Para el comportamiento de infidelidad por internet:³

- La pareja comparte sus sentimientos y secretos con alguien del sexo opuesto por chat o e-mail (0,74)
- La pareja comparte una relación sentimental con alguien con el cual se comunica a través de la internet (0.68) y
- La pareja envía un texto romántico o e-mail a una persona del sexo opuesto (0.60).

Para la pornografía:³

- La pareja mira una película pornográfica a solas (0.81)
- La pareja mira imágenes o videos pornográficos en internet (0,78)
- La pareja mira imágenes pornográficas en una revista (0.76) y
- La pareja mira imágenes no pornográficas de gente atractiva del sexo opuesto en una revista (0.71).

CELOS MORBIDOS

Los celos mórbidos o delirantes, también conocidos como Síndrome de Otelo (SO), se refieren a la ilusión de la infidelidad de una pareja.⁵

La celotipia no es un trastorno psiquiátrico, sino un síndrome que se produce en muchas condiciones psiquiátricas.⁶

El SO se ha asociado con una variedad de trastornos neurológicos los cuales incluyen: accidentes

cerebrovasculares, traumatismo cerebral, tumores cerebrales, enfermedades neurodegenerativas, encefalitis, esclerosis múltiple, hidrocefalia de presión normal, trastornos endocrinos y medicamentos.⁷

La celotipia se ha asociado fuertemente con el alcoholismo y por dependencia a múltiples sustancias (anfetaminas, cocaína).⁶

Además se han asociado con la patología psiquiátrica, por lo que debemos tomar en cuenta las siguientes entidades: las esquizofrenias, el trastorno de ideas delirantes. En un estudio realizado en Alemania y citado por Somasundaram, la prevalencia de la celotipia en los diferentes trastornos psiquiátricos en 8,134 pacientes hospitalizados fue de 1.1%. Obteniéndose los siguientes datos: ver cuadro # 1⁶

Cuadro #1: Prevalencia de la celotipia por entidades psiquiátricas.⁶

Entidad psiquiátrica	Porcentaje
Psicosis orgánica	7.0%
Trastornos paranoides	6.7%
Psicosis alcohólica	5.6%
Esquizofrenia	2.5%
Trastornos afectivos	0.1%

TIPOS DE CELOS

Existen numerosas clasificaciones de celos pero hemos encontrado la siguiente que nos llama la atención sobre las demás:

- **Celos normales:** se componen de la pena, el dolor ante la idea de perder al objeto amado y de la herida narcisista. Existe un sentimiento de hostilidad hacia el rival y autocrítica por la pérdida del objeto amado.⁶
- **Celos proyectados:** ocurren a través de la infidelidad real o por impulso a la infidelidad que fueron reprimidos por el sujeto celoso. Tiene un carácter casi delirante, pero se puede realizar

un análisis para determinar los motivos inconscientes de la fantasía.⁶

- **Celos delirantes:** es la forma más grave de celos, también tienen su origen en la base del impulso reprimido a la infidelidad, pero los objetos de sus fantasías pertenecen al mismo sexo. Son conocidos como: “Una homosexualidad perteneciente a las formas clásicas de paranoia”.⁶

NEUROANATOMIA

El SO se ha relacionado con una alteración del lóbulo frontal derecho, lesiones frontales del tálamo e incluso el lóbulo frontal izquierdo.⁸

En un estudio que evaluó la prevalencia de los celos delirantes en pacientes psiquiátricos, se asociaron a una causa orgánica.⁵

En un estudio realizado por Graff–Radford con una muestra de 105 pacientes con SO con edad media de 68 años (R 24–94) y un 61.9% eran hombres.⁵

Algunos de los ejemplos que se encontraron en dicho estudio fueron los siguientes:⁵

1. En un paciente con demencia por cuerpos de Lewy, se reportó de que el paciente mira a su esposa teniendo sexo con otra persona y escucha su voz gimiendo mientras tiene el orgasmo.
2. Un paciente con enfermedad de Alzheimer, refiere que la razón por la que le dan ataques de hambre es porque su esposa está teniendo relaciones con varios pacientes en la enfermería y que los “entretiene” periódicamente.
3. Una paciente con demencia fronto-temporal acusaba de infiel a su pareja en especial con una mujer a la cual no había visto por más de diez años.
4. Una paciente con demencia vascular tenía el delirio de que su esposo estaba teniendo relaciones sexuales con diferentes mujeres. El esposo reportó que tenían discusiones a diario por este delirio, a tal punto que ella llamó en un par de ocasiones al 911 y luego colgaba. Cabe mencionar que el esposo tiene disfunción eréctil desde hace 20 años.
5. Una paciente que utilizaba metanfetaminas declaró: “Cuando estamos haciendo el amor, él se da la vuelta y se va al comedor, baila para ella y vuelve”. Se le preguntó a la paciente si ella había visto a la mujer o hablado con ella, la paciente contestó que no.

6. Una paciente que utilizaba pramipexol para la enfermedad de Parkinson, menciona que ella se había hecho tan escrutinadora de las actividades de su esposo y las sospechas de su infidelidad que ella había empezado a investigar las cuentas bancarias y a darle seguimiento a cosas y situaciones en el internet para probar su infidelidad.

7. Un paciente con trauma de la región frontal derecha tiene rumiaciones sobre la infidelidad de su esposa. El menciona que su esposa es muy egocentrista y malvada y que él no merece estar en una relación donde lo van a tirar a la basura.

De los 105 pacientes tomados en este estudio cabe mencionar que 32 no tenían causas neurológicas asociadas al SO. De los 32 pacientes 14 fueron diagnosticados con un trastorno delirante no especificado, 8 con un trastorno depresivo mayor, 1 caso de trastorno de ansiedad, 1 trastorno psicótico agudo, 1 trastorno

esquizoafectivo, 1 trastorno bipolar tipo 2, además hubo 2 casos de pacientes a los que se les atribuyó el SO a la utilización de metanfetamina, 1 que inició un esquema terapéutico con ácido valproico y 2 casos más por el uso de múltiples fármacos.⁵

AREAS DAÑADAS

Según los diferentes estudios se han podido comprobar las siguientes áreas dañadas mediante varias técnicas de imágenes:

- Lóbulo frontal derecho.^{5,8}
- Lóbulo frontal izquierdo.^{5,8}
- Lóbulo temporal derecho.^{5,9}
- Tálamo.^{7,8}
- Corteza orbitofrontal derecha.⁷
- Corteza frontal ventromedial lado derecho.⁷
- Lóbulo parietal derecho.⁹
- Corteza cingulada posterior.⁹
- Lóbulo temporal izquierdo.¹⁰
- Lóbulo parietal izquierdo.¹⁰
- Lóbulo occipital izquierdo.¹⁰
- Cápsula externa.¹⁰
- Núcleo caudado derecho.¹⁰

NEUROQUÍMICA

La principal causa neuroquímica del SO es la alteración en la dopamina. Existen varios estudios que nos hacen sospechar en el involucramiento de este neurotransmisor.

En un estudio realizado por Nagy y col.,^{11,12} donde el SO apareció en un período relativamente corto de tiempo al administrarse agonistas de dopamina (2.3 años DE: 1.2 años). Este efecto también se ha observado como el gatillo para el inicio o empeoramiento de los síntomas en la esquizofrenia.¹¹ Dentro de las vías dopaminérgicas, es el sistema mesolímbico de la dopamina estratial, la implicada en la conversión de representaciones neurales de los estímulos ambientales en una entidad, que puede ser atractiva o repulsiva, asociándose con la influencia del comportamiento así como con la recompensa o el castigo.¹¹

Otro neurotransmisor que podría estar implicado es la serotonina.

Según Marazziti-Akiskal y col., informaron que el SO se asocia con una anomalía específica del transportador de la serotonina plaquetaria.¹⁴

VÍA DE LOS CELOS

Según Takahashi, es un estudio con imagen por resonancia magnética funcional se logró diferenciar que el hombre y la mujer presentan diferentes vías cuando se tratan de celos.¹⁵

En los hombres la vía inicia con la activación de la corteza visual, luego se activa el sistema límbico y sus estructuras relacionadas (amígdala, hipocampo e hipotálamo), luego las áreas somáticas y viscerales lo que puede llevar al aislamiento.¹⁵

En las mujeres en cambio la activación fue registrada en la red de mentalización (surco temporal posterior y el giro angular) y en la corteza visual, en el medio del giro frontal, el tálamo y el cerebelo, lo que hace pensar que los celos en las

mujeres se relacionan con las emociones, mentalización básica y con la experiencia somática y visceral.¹⁵

NEUROBIOLOGÍA

El análisis de los pacientes con SO sus redes neuronales y los efectos de las drogas dopaminérgicas en ellos nos permiten llegar a comprender la neurobiología implicada en parte para que ocurra dicho síndrome.²⁵

Poletti y Bonuccelli, mencionan que en las primeras etapas de la enfermedad de Parkinson, el funcionamiento del circuito fronto-estriatal (une el cuerpo estriado dorsal y las porciones dorsolaterales de corteza prefrontal), el cual media las funciones ejecutivas de control, se ve afectada por la disminución de dopamina estriatal y por ende se restaura por fármacos dopaminérgicos, como la levodopa y los agonistas dopaminérgicos.¹⁶

Así mismo el funcionamiento de la órbita y del circuito fronto-estriatal (une al cuerpo estriado ventral con las porciones mediales de la corteza prefrontal), encargado del procesamiento de la recompensa se conserva.¹⁶

Se ha analizado el papel de la dopamina en el amor y el deseo sexual, la evaluación de los estímulos como recompensa positiva, así como una expresión aberrante a la relación con la persona amada y un miedo creciente por perder esta relación.¹⁶

Los ganglios basales y sus conexiones en la corteza prefrontal juegan un papel importante en la formación de hábitos.¹⁶ La formación empírica y preliminar sugiere que la estimulación no fisiológica de los medicamentos dopaminérgicos pueden interferir.¹⁶

Hay que investigar si las drogas dopaminérgicas pueden facilitar una transformación progresiva de los

celos en un “hábito” asociado a un cambio de control neural de la corteza prefrontal ventromedial.¹⁶

TRATAMIENTO

El manejo farmacológico se explicó en el estudio de Graff – Radford⁵ la administración de medicamentos por

patología causante y estos fueron los resultados más significativos:

Se utilizaron diferentes medicamentos dependiendo de la patología causante de la celotipia. (Ver cuadro # 2).

Cuadro #2: Relación de pacientes que respondieron al uso de medicamentos en las patologías que producen celotipia.⁵

Medicamento	Mejoramiento del delirio n=() y dosis	Sin mejoramiento del delirio n=() y dosis
Demencia por Cuerpos de Lewy		
Quetiapina	5 pacientes; 25 – 137.5mg	6 pacientes; 25 – 300mg
Mirtazapina	0 pacientes	1 paciente; 15mg
Clozapina	0 pacientes	1 paciente; 12.5mg
Risperidona	0 pacientes	2 pacientes; 1mg
Olanzapina	2 pacientes; 2.5mg	1 paciente; 7.5mg
Demencia por Enfermedad de Parkinson		
Olanzapina	2 pacientes; 6 – 32.5mg	0 pacientes
Quetiapina	2 pacientes; 50 – 150mg	7 pacientes; 50 – 800mg
Ácido valproico	0 pacientes	1 paciente; 125mg
Variante de Enfermedad de Parkinson		
Quetiapina	0 pacientes	2 pacientes; 12.5 – 25mg
Olanzapina	0 pacientes	1 paciente; 17.5mg
Lesiones		
Quetiapina	0 pacientes	3 pacientes; 50 – 200mg
Ziprasidona	0 pacientes	1 paciente; 160mg
Demencia Fronto Temporal		
Risperidona	1 paciente; 1mg	0 pacientes
Quetiapina	0 pacientes	1 paciente; 50mg
Olanzapina	0 pacientes	1 paciente; 20mg
Trastorno Delirante		
Risperidona	3 pacientes; 1 – 4mg	2 pacientes; 0.5 – 1.5mg
Quetiapina	1 paciente; 200mg	2 pacientes; 50mg
Olanzapina	1 paciente; 5mg	0 pacientes
Trastornos Afectivos		
Risperidona	1 paciente; 2mg	0 pacientes
Bupropión	1 paciente; 300mg	0 pacientes
Quetiapina	1 paciente; 50mg	0 pacientes
Litio	1 paciente; 300mg	0 pacientes
Citalopram	1 paciente; 20mg	1 paciente; 20mg
Mirtazapina	0 pacientes	1 paciente; 1mg
Aripiprazol	0 pacientes	1 paciente; 20mg
Ziprasidona	0 pacientes	1 paciente; Dosis desconocida
TOTAL	23 pacientes	36 pacientes

Cabe mencionar que una de las dificultades del estudio es que hubo un grupo de pacientes a las cuales

no se les pudo obtener seguimiento y estos datos se han resumido en el cuadro # 3.

Cuadro #3: Relación de medicamentos por patologías que causan celotipia y su falta de seguimiento.⁵

Medicamento	Patología	Pacientes sin seguimiento
Quetiapina	Demencia por cuerpos de Lewy	1 paciente
	Demencia por enfermedad de Parkinson	3 pacientes
	Variante de enfermedad de Parkinson	1 paciente
	Lesiones	1 paciente
	Trastorno delirante	1 paciente
Olanzapina	Variante de enfermedad de Parkinson	1 paciente
Risperidona	Variante de enfermedad de Parkinson	1 paciente
	Lesiones	1 paciente
	Trastornos afectivos	1 paciente
Citalopram	Variante de enfermedad de Parkinson	1 paciente
Aripiprazol	Trastorno delirante	1 paciente
Depakote	Trastornos afectivos	1 paciente
Tegretol	Trastornos afectivos	1 paciente
TOTAL		15 pacientes

Como conclusión de este estudio⁵ no podemos encontrar un medicamento apto para la disminución de las ideas delirantes en este tipo de patología.

Cabe mencionar que en un reporte de caso se utilizó el donepezil 5mg/día con mejoría de la celotipia.⁹ Aunque en otro no lo hizo.⁷

CONCLUSIONES

El desarrollo del SO es probablemente debido a la compleja interacción de distintos factores de riesgo, tales como los factores de personalidad premórbida, factores

idiosincrásicos (niveles bajos o altos de los celos), factores afectivos (depresión, ansiedad, baja calidad de vida percibida), las enfermedades relacionadas con los efectos físicos

(es decir, disfunción sexual) y los efectos agonistas de dopamina laterales (propensión, engaño y la prominencia anormal de los lazos

sociales, en especial para la relación con la pareja).¹⁶

Se necesitan más estudios para poder protocolizar el manejo de los pacientes con celotipia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ey H. Estudios Psiquiátricos; Vol. 1 Estudio N° 18, Editorial Polemos – Argentina.
2. Mairet A. La jalousie, Étude psychophysiologique (1908), vol. 1.
3. Dijkstra P, Barelds PH, Groothof HA. An inventory an updated of jealousy – evoking partner behaviours in modern society. *Clinical Psychology and Psychotherapy* (2010): 17: 329 – 345.
4. Mileham BL. Online infidelity in internet chat rooms: An ethnographic exploration. *Computers in Human Behavior*, 23: 11 – 31.
5. Graff-Radford J, Whitwell JL, Geda YE, Josephs KA. Clinical Imaging features of Othello's syndrome. *European Journal of Neurology* (2012): 19(1): 38 – 46.
6. Somasundaram O. Facets of morbid jealousy: With an anecdote from a historical Tamil romance. *Indian Journal of Psychiatry* (2010): 52: 284 – 288.
7. Yusim A, Anbarasan D, Bernstein C, Boksay I, Dulchin M, Lindenmayer JP. Normal pressure as Othello syndrome: case presentation and review of the literature. *American Journal of Psychiatry* (2008) 165(9): 1119 – 1125.

8. Luaute JP, Saladini O, Luaute J. Neuroimaging correlates of chronic delusional jealousy after right cerebral infarction. *Journal of Neuropsychiatry Clinical Neuroscience* (2008): 20(2): 245 – 247.
9. Matsuoka T, Narumoto J, Shibata K, Taga C, Fukui K. Jealous delusions and dysfunction of the right parietal lobe in early – onset Alzheimer’s disease. *The Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*(2011):23:E29-30.
10. Kurupparachchi KA, Seneviratne AN. Organic causation of morbid jealousy. *Asian Journal of Psychiatry* (2011): 4(4): 258 – 260.
11. Marazziti D, Poletti M, Dell’Osso L, Baroni S, Bonuccelli U. Prefrontal cortex, dopamine, and jealousy endophenotype. *CNS Spectrums* (2013) 1: 1 – 9.
12. Nagy H, Levy – Gigi E, Somlai Z. The effect of dopamine agonist on adaptive and aberrant salience in Parkinson’s disease. *Neuropsychopharmacology* (2012): 37(4): 950 – 958.
13. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: A framework linking biology, phenomenology and pharmacology in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* (2003): 160(1): 13 – 23.
14. Marazziti D, Akiskal HS, Rossi A. Alteration of platelet serotonin transporter in romantic love. *Psychologic Medicine* (1999): 29(3): 741 – 755.
15. Takahashi H, Matsumara M, Yahata H. Men and women show distinct brain activation during imagery of sexual and emotional infidelity. *Neuroimage* (2006): 32(3): 1299 – 1307.
16. Poletti M, Bonuccelli U. Orbital and ventromedial prefrontal cortex functioning in Parkinson’s

disease: neuropsychological
evidence. *Brain Cognition* (2012):
79(1): 23 – 33.

17. Marzinzik F, Wotka J, Wahl M.
Modulation of habit formation by
levodopa in Parkinson's disease.
PloS One (2011): 6(11): e2765



SÍNDROME DE STEVENS JOHNSON ASOCIADO A LAMOTRIGINA

Dra. Cecilia Carias* - Dra. Yolany Paredes**

* Médico Residente de Segundo Año – Postgrado de Psiquiatría.

** Médico Psiquiatría Asistencial – Clínica San Juan de Dios.

Resumen

La lamotrigina es un nuevo antiepiléptico y estabilizador del ánimo de uso cada vez más frecuente debido a su buena tolerancia, escasos efectos colaterales, ausencia de reportes de teratogenia, y que ha demostrado ser un aporte al arsenal terapéutico en el tratamiento y la prevención de la depresión bipolar, siendo aprobado por la Food and Drug Administration como un tratamiento de mantenimiento para el trastorno bipolar tipo I. En clínica se ha mostrado útil también en ciclación rápida, estados mixtos y como fármaco asociado a otros estabilizadores como el litio y el ácido valproico. Durante los primeros años de su uso en clínica se observó una alta incidencia de rash cutáneo que obligaba frecuentemente a la suspensión del fármaco. Dicho rash formaría parte del síndrome de hipersensibilidad asociada que incluye además fiebre, linfadenopatías, edema facial y anormalidades hematológicas. Con mucho menor frecuencia se detectó rash cutáneo más severo con síndrome de Stevens-Johnson o necrolisis epidérmica tóxica.

Palabras clave: lamotrigina; rash; Stevens-Johnson

Summary

Lamotrigine (LTG) is a new antiepileptic and mood stabilizer used increasingly because of its good tolerance, few side effects, no reports of teratogenicity, and has proven to be a contribution to the armamentarium in the treatment and prevention of bipolar depression, being approved by the Food and Drug

Administration (FDA) as a maintenance treatment for bipolar disorder type I. In clinic also has proved useful in rapid cycling, and mixed states as a drug associated with other stabilizers such as lithium and valproic acid. During the first years of clinical use showed a high incidence of skin rash that often forced the suspension of the drug. This rash would be part of a hypersensitivity syndrome associated further including fever, lymphadenopathy, facial edema and hematological abnormalities. With much less frequently detected more severe skin rash with Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis.

Keywords: lamotrigine; rash; Steven Johnson

Introducción

La lamotrigina (LTG) es un nuevo antiepiléptico y estabilizador del ánimo de uso cada vez más frecuente debido a su buena tolerancia, escasos efectos colaterales, ausencia de reportes de teratogenia, y que ha demostrado ser un aporte al arsenal terapéutico en el tratamiento y la prevención de la depresión bipolar.¹

Indicado como terapia adyuvante para crisis parciales y crisis generalizadas del síndrome de Lennox-Gastaut en adultos y niños de 2 o más años y como monoterapia en adultos con crisis parciales que están recibiendo tratamiento con un solo

medicamento antiepiléptico inductor enzimático o valproato. Existe evidencia de que LTG es eficaz en el tratamiento de las crisis de ausencia y primarias generalizadas tónico-clónicas, dolor neuropático y la depresión así como también para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar tipo I.²

La lamotrigina es un anticonvulsivante aromático, que actúa bloqueando los canales de sodio voltaje dependiente y produce la inhibición de la liberación del glutamato, un neurotransmisor excitatorio, con lo que se estabilizarían las membranas neuronales. Su vida media es de 25 a

30 hs y se metaboliza en hígado, excretándose principalmente por orina como N-Glucurónico.³

Dosificación

Monoterapia con LTG o terapia adjunta en pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben ni inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina. Ejem: litio, bupropion, olanzapina, oxcarbazepina. La dosis inicial de LTG en pacientes que estén tomando litio, bupropión, olanzapina, oxcarbazepina y no están tomando inductores o inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina o están tomando lamotrigina en monoterapia, es 25 mg 1 vez al día por 2 semanas, seguida por 50 mg 1 vez al día por 2 semanas. Posteriormente, se debe aumentar la dosis en un máximo de 50 a 100 mg en lapsos de 1 a 2 semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis de mantenimiento usual para lograr la respuesta óptima es 100 a 200 mg/día administrados 1 vez al día o divididas en 2 dosis para epilepsia y

la dosis usual deseada para lograr la respuesta óptima es 200 mg/día divididas en 2 dosis para trastorno bipolar, sin embargo, en las pruebas clínicas se usó un rango de 100 a 400 mg. Debido al riesgo de exantema no se debe exceder la dosis inicial ni el escalamiento posterior de la dosis.

En los pacientes que toman valproato semisódico, la dosis inicial de lamotrigina es de 25 mg día de por medio (semanas 1 y 2), después 25 mg/día (semanas 3 y 4); posteriormente, 50 mg/día (semana 5), y a partir de la semana 6, 100 mg/día. En los pacientes tratados con carbamazepina (u otros fármacos inductores enzimáticos), la dosis inicial de lamotrigina es de 50 mg/día (semanas 1 y 2), 100 mg/día en dosis fraccionadas (semanas 3 y 4), 200 mg/día en dosis fraccionadas (semana 5), 300 mg/día en dosis fraccionadas (semana 6) y hasta 400 mg/día en dosis fraccionadas a partir de la semana 7.⁴

Efectos Secundarios

Los efectos secundarios de la LTG incluyen mareos, ataxia, cefalea, temblor, visión borrosa, y diplopía. Durante los primeros años de su uso en la clínica se observó una alta incidencia de rash cutáneo que obligaba frecuentemente a la suspensión del fármaco.⁵ Aproximadamente el 8% de los pacientes a los que se administran LTG desarrollan una erupción máculopapular benigna durante los primeros 4 meses de tratamiento. LMT lleva el mandato de advertencia de recuadro negro sobre el aumento del riesgo de erupciones en niños menores de 16 años de edad. Las erupciones en la piel son una importante causa de la interrupción del tratamiento para este medicamento. Estas reacciones cutáneas van desde erupciones máculopapulares comunes y leves a Síndrome De Stevens Johnson (SSJ) y Necrolisis Epidérmica Tóxica (NET). Aunque estas reacciones son raras, son más comunes en niños que en adultos y es difícil predecir si una

erupción progresará a SSJ o NET. Las reacciones graves son raras, pero pueden ser mortales.⁶

Los autores han revisado reportes de rash graves durante las primeras ocho semanas de exposición al fármaco en:

1. Pacientes que aumentan las dosis de lamotrigina más rápido de lo sugerido.
2. Pacientes que siguen las normas de titulación sugerida (menos frecuente).
3. Pacientes con antecedentes de sensibilidad cruzada con carbamazepina, fenitoína y fenobarbital.
4. Pacientes que recibiendo ácido valproico, no respetaron la norma de incorporar más lentamente la lamotrigina, iniciando con 25 mg en vez de 12,5 mg al día.
5. Pacientes que habiendo suspendido el fármaco por algunas semanas, no respetan las normas de titulación sugerida.⁷

Reintroducción de Lamotrigina después de un Rash

Un estudio realizado por Aiken en el cual se investigó la reintroducción de lamotrigina después de un rash, en el que participaron 27 pacientes los cuales habían desarrollado una erupción dentro de los 3 meses de uso de lamotrigina, fueron puestos a prueba nuevamente, se utilizó una escala de valoración de las erupciones dermatológicas causadas por fármacos para clasificar la erupción (la escala utilizada fue desarrollada por los autores como una guía para el juicio clínico). La reintroducción del fármaco no fue considerada para pacientes con eritrodermia o exfoliación debido a la gran semejanza de estas erupciones con el síndrome de Stevens-Johnson. Se requería al menos una semana posterior a la eliminación de la erupción antes de intentar la re-exposición. La reintroducción del fármaco se inició en 5 mg al día (o 5 mg cada dos días para los pacientes tratados de forma concomitante con ácido valproico). La dosis diaria se

aumentó después de 5 mg cada dos semanas hasta una dosis de 25mg/día, en el que se continuó la valoración de acuerdo con las directrices del fabricante.

La reintroducción del fármaco no tuvo éxito en 5 (18%) de los pacientes que desarrollaron: dos erupciones graves, dos con erupciones cutáneas benignas, y quien desarrolló signos de inflamación sin erupción. Ningún paciente desarrolló el síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica durante el inicio o re titulación con lamotrigina.

Los resultados de este estudio consideraron que para erupciones benignas (nominal 0), la titulación se puede reducir un paso (por ejemplo, la reducción de la dosis de 25-50mg) con una estrecha monitorización clínica hasta que la erupción se resuelva. Después de la resolución de la erupción, la titulación se puede continuar con una dosis más alta si todavía es clínicamente necesaria. Si la reducción de la dosis no resuelve

la erupción, la lamotrigina debe interrumpirse y la re titulación lenta puede considerarse después de que a pasado al menos cuatro semanas sin erupción.

Para erupciones moderadas, la re-exposición sigue siendo una opción viable, pero cuyos riesgos justifican un examen más cuidadoso. La reintroducción del fármaco después de una erupción cutánea grave, calificada superior a 2 en la escala, no ha sido suficientemente probada.⁸

Síndrome de Stevens Johnson

Se desconoce si los cambios dermatológicos anuncian la aparición de erupciones graves⁹, sin embargo en la literatura se registran 13 casos publicados de NET por LMT y se estima que existieron más 43 casos de SSJ.⁸ Por los efectos anteriores en 1994 se introduce un programa de ajuste gradual incrementando semanalmente la dosis, lográndose con dicho esquema de titulación, un control casi total de los efectos dermatológicos severos, pero con

menor impacto sobre las reacciones menos graves. La tasa de erupciones graves con LTG se ha reducido de 1 a 0.1-0.01%. Sin embargo, no hubo una reducción sustancial de la tasa de erupciones cutáneas benignas, se recomienda suspender lamotrigina ante la presencia de cualquier rash.⁹

La incidencia de SSJ se estima de 1 a 6 casos por millón de personas-año y de las redes transeuropeas en 0,4-1,2 casos por millón de personas año. Dentro de los fármacos más frecuentemente implicados son los antibióticos (sulfonamidas) como el trimetopin - sulfametoxazol, seguidos de los antiepilépticos, los anti inflamatorios no esteroideos (AINES) y el alopurinol. Se lo ha asociado a la administración de carbamazepina, ácido valproico, LMT (con una incidencia del 1 % en chicos y 0,3% en adultos), Gabapentina, Oxcarbacepina, Difenilhidantoína y Fenobarbital, también se han reportado casos de SSJ con la administración de Venlafaxina, Sertralina y Clordiazepóxido. Varios

fármacos se informan, se asocia con un alto riesgo de SSJ y NET. Puede afectar a sujetos de todas las edades aunque es más frecuente en niños y adultos jóvenes, seguidos de ancianos y pacientes con enfermedades del tejido conectivo, así como en pacientes oncológicos.¹⁰

Factores de Riesgo para Síndrome de Steven Johnson asociado a Lamotrigina

Los factores de riesgo conocidos para este tipo de reacciones incluyen el aumento rápido de la dosis, uso concurrente de ácido valproico, historia previa de rash asociado a anticonvulsivantes, género femenino, edad menor de 13 años.¹¹

En un estudio retrospectivo reciente, Alvestad y col. encontraron una asociación significativa entre LTG-erupción y la edad, los niños son más susceptibles a desarrollar una erupción cutánea que los adultos.

Según Hirsch y col. una historia de erupciones relacionadas con drogas antiepilépticas aromáticas es el

predicador más fuerte de la erupción causada por LTG (14% frente al 5% en pacientes sin historia).

El rash parece ocurrir con más frecuencia en los pacientes tratados con lamotrigina y ácido valproico, porque éste prolonga la vida media de la lamotrigina. Fitton y col. sugiere que la incidencia de erupciones, SSJ y NET, se puede reducir al iniciar el tratamiento con una pauta de dosificación de titulación lenta. Sin embargo, estas observaciones no fueron confirmadas por un multinacional de casos y controles realizado en Europa entre 1997 y 2000. En este estudio, LTG se asoció con un alto riesgo de SSJ y NET, incluso si las recomendaciones de dosis fueron seguidas, lo que sugiere que una titulación lenta ni reduce el riesgo ni influye en la gravedad de las reacciones cutáneas; el riesgo se limitaba a las primeras 8 semanas de administración de drogas.¹²

Presentación clínica

El SSJ suele aparecer 1 a 3 semanas tras la administración del fármaco. La afección muco-cutánea es menor al 10%, y se caracteriza por las apariciones bruscas de “lesiones diana” atípicas, de coloración rojo oscura y centro necrótico. También aparecen ampollas que tienden a coalescer, afectando principalmente tronco y cara. Las erosiones deben afectar al menos dos zonas mucosas, siendo la mucosa oral y la conjuntival las más frecuentemente afectadas. Suelen presentarse quemazón y dolor. Las lesiones mucosas de tipo exfoliativo también pueden detectarse en el aparato gastrointestinal y en el aparato respiratorio.

En el 10-30% de los casos se detecta la presencia de fiebre y un cuadro similar al gripal 1 a 3 días previo a la aparición de las lesiones, las cuales alcanzan su pico máximo a los 4 días. La estomatitis es un síntoma precoz, con vesículas sobre los labios, lengua y mucosa bucal, se agrava con pseudomembranas, pérdida de

sangre, salivación y ulceraciones que hacen difícil la alimentación e ingestión de bebidas, se desarrolla una conjuntivitis bilateral, úlceras en las córneas. Aparece una conjuntivitis catarral, purulenta e incluso pseudomembranosa, también aparece epistaxis, rinitis y formación de costras en los orificios nasales. La cara, manos y pies están invadidos por una erupción hemorrágica, vesícula-ampollar o petequeial, con inflamación de algunos o todos los orificios, boca, nariz, conjuntivas, uretra, vagina y ano. Se muestran lesiones diseminadas por el cuerpo. Las vaginitis erosivas pueden ser graves.¹³

Patogenia

Se desconoce la secuencia de eventos que llevan a desarrollar el síndrome de Steven-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Se han asociado con una alteración de la capacidad para degradar productos intermedios tóxicos de los medicamentos, que inducen una apoptosis masiva de queratinocitos

en pacientes con un sistema regulador defectuoso de la apoptosis.

Las apoptosis de los queratinocitos se produce mediante ligandos y receptores de muerte miembros de la familia del factor de necrosis tumoral (factor de necrosis tumoral, FAS (CD95) y el ligando de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral), o mediante de granzimas. Ambos sistemas tienen una vía común de señalización, que es la de las caspasas.

Normalmente, los queratinocitos tienen una expresión débil del ligando FAS (Fas-L) y lo localizan en el espacio intracelular previniendo la unión del ligando con el receptor. Bajo condiciones patológicas, el receptor se expresa en la superficie de los queratinocitos, favoreciendo la unión con el ligando y la activación de la apoptosis. Esta unión se puede bloquear selectivamente con anticuerpos monoclonales de tipo inmunoglobulina G (IgG).

Aparte de los queratinocitos, los leucocitos pueden jugar un papel importante en la patogenia. Luego de la exposición a los medicamentos, se cree que los leucocitos pueden expresar y producir mayores cantidades de Fas-L, perpetuando la apoptosis. Además, se activa una respuesta inmunitaria con expansión de clones de linfocitos T CD8+ citotóxicos y liberación de citocinas, principalmente, interferón gamma que favorece la expresión de Fas-L por los queratinocitos.¹⁴

Pronóstico

La mortalidad es de 5% para el síndrome de Stevens Johnson y de 25% a 50% para la necrólisis epidérmica tóxica, y la principal causa son las infecciones cutáneas secundarias por *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, principalmente.¹⁵

Conclusiones

1. Se debe suspender lamotrigina ante el primer signo de cualquier erupción cutánea (a menos que esté

claramente no relacionada con el fármaco) con el fin de reducir al mínimo el riesgo de erupciones graves o que pongan en peligro la vida del paciente

2. No es posible determinar con fiabilidad si una erupción cutánea llegará a ser grave o pondrá en peligro la vida de quien la presenta

3. Aunque la mayoría de los casos de erupción grave han tenido lugar en las semanas 2-8 tras el inicio del tratamiento, han aparecido casos aislados después de períodos de tratamiento más largos.

4. El mejor tratamiento se basa en la suspensión del fármaco y las medidas de soporte.

5. Se recomienda evitar al máximo los medicamentos de alto riesgo para desarrollar SSJ y NET buscando otras posibilidades terapéuticas¹⁵.

6. Se sugiere el uso de quetiapina en monoterapia o la combinación de

olanzapina con fluoxetina, aprobados por la FDA para el tratamiento de la depresión bipolar aguda, su uso se justifica cuando se han presentado efectos adversos graves con lamotrigina. Sin embargo, la olanzapina-fluoxetina en combinación y el tratamiento con quetiapina se ha demostrado que causan aumento de peso significativo.¹⁶

Bibliografía

1. Yatham L. Newer anticonvulsants in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65 Suppl 10: 28-35.
2. Andreoli M. Tellez M. Guglielmone A. Velázquez A. Dilsizian V. Progresión a necrólisis epidérmica tóxica por uso de lamotrigina. A propósito de un caso. *Rev. Argent. Dermatol.* v.89 n.3 Ciudad Autónoma de Buenos Aires jul. /sep. 2008.
3. Wong I, Mawer G, Sander J. Factors influencing the incidence of lamotrigine-related skin rash.

- Ann Pharmacother 1999; 33: 1037-1042.
4. Prescribing information: Lamictal® (lamotrigine) (*online*). Disponible en: http://us.gsk.com/products/assets/us_lamictal. Pdf.
 5. Aiken C. Orr C. Rechallenge with Lamotrigine after a Rash, Psychiatry (Edgmont). 2010 May;7(5):27-32
 6. Serrani D. Retratamiento con lamotrigina después de reacción cutánea de rash. Estudio de casos abiertos y metaanálisis combinados. Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.). 2012.
 7. Correa E. Martínez J. Síndrome de Stevens-Johnson asociado a brusco reinicio de lamotrigina. Trastor. ánimo 2006; Vol 2, Nº 1: 72-74
 8. Aiken C. Orr C. Rechallenge with Lamotrigine after a Rash, Psychiatry (Edgmont). 2010 May; 7(5):27-32.
 9. Hee-Jong Tak, Joon-Ho Ahn, Kun-Woo Kim, Rash in Psychiatric and Nonpsychiatric Adolescent Patients Receiving Lamotrigine in Korea: A Retrospective Cohort Study, Psychiatry Investig. 2012 June; 9(2): 174–179.
 10. Roldán M. Rebok F. Insuficiencias cutáneas debidas a psicofármacos. Alcmeon, Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiatría, Año XVII, Vol. 14, Nº 3, marzo de 2008, págs. 5 a 10.
 11. Gaeta F. Alonzi C. Valluzzi R. Viola M. Elia M. Romano A. Hypersensitivity to Lamotrigine and Nonaromatic Anticonvulsant Drugs: A Review. Current Pharmaceutical Design, 2008, 14, 2874-2882.
 12. Hernández C. Restrepo R. Mejía M. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, Rev Asoc Colomb Dermatol. 2011; 19: 67-75.
 13. García-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: Does early withdrawal of causative drugs decrease the risk

- of death? Arch Dermatol. 2000; 136:323-7.
14. Pacheco L. Sánchez M. Sánchez D. Síndrome de Stevens-Johnson. Presentación de 1 caso. Rev Cubana Pediatr v.73 n.4 Ciudad de la Habana oct.-dic. 2001.
15. Castaño J. Ros Montalbána S. Rodríguez A. Lamotrigina en psiquiatría; Psiq Biol. 2005; 12(1):22-32.
16. Crismon M. Argo T. Bendele S. Suppes T. TEXAS MEDICATION ALGORITHM PROJECT PROCEDURAL MANUAL; BIPOLAR DISORDER ALGORITHMS. Texas Department of State Health Services, 2007, pag 15.



CATATONIA: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y TRATAMIENTO

Dr. Alex Alcerro* – Dra. María Elena Solano**

*Médico Residente de Primer Año Postgrado de Psiquiatría

** Medio Psiquiatra – Docente Postgrado de Psiquiatría – Asistencia en Ministerio Público.

Resumen.

La catatonía es un importante síndrome neuropsiquiátrico, multi etiológico que causa una alteración específica de la función motora, que pasa frecuentemente desapercibida y no se trata de forma adecuada. La catatonía se observa a cualquier edad por lo que es importante que los clínicos identifiquen y traten de manera óptima los síntomas en estos pacientes. En este artículo se realiza una breve revisión sobre la catatonía, epidemiología, fisiopatología, cuadro clínico, diagnóstico, y sobre todo el diagnóstico diferencial, así mismo se revisan las complicaciones y el tratamiento actualizado de esta enfermedad neuro psiquiátrica.

Palabras clave: Catatonía; síndrome catatónico; diagnóstico diferencial.

Summary.

Catatonía is a neuropsychiatric syndrome multietiological important causes specific disruption of motor function, but often goes unnoticed or not properly treated. Catatonía is observed in all patients whether they are children, adults or elderly and it is important that clinicians identify and optimally treat their symptoms in these patients. This article is a brief review of catatonía, its epidemiology, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis, differential diagnosis, complications and treatment date.

Keywords: Catatonía; catatonic syndrome; differential diagnosis..

INTRODUCCION.

Karl Ludwig Kahlbaum es el médico que mejor ha descrito la catatonía. Presentó su primera descripción de catatonía en Innsbruck en 1869 y más tarde escribió la monografía titulada *Katatonía* en 1873.

Kahlbaum describió a la catatonía como un síndrome de *anormalidades motoras incluyendo mutismo, negativismo, estereotipias, catalepsia (flexibilidad cérea) y verbigeración.*¹

La catatonía ha sido interpretada de diferentes maneras a lo largo de la historia de la Ciencia Médica. Si bien, el término catatonía lo introdujo Karl Ludwig Kahlbaum, el origen del concepto lo tenían los griegos a través de la denominación de catalepsia.

En el año 100 a.C., el médico griego, Asclepiades de Bitinia llegó a Roma no fue bien recibido y no se le permitió ejercer la Medicina, ya que por ese entonces se rechazaba todo lo griego. Ocurrió, un acontecimiento notable: Asclepiades detuvo un cortejo fúnebre que pasaba por las

calles de Roma. Luego de observar al difunto aseguró que ese hombre no estaba muerto, y ante el asombro de todos, así era. Posiblemente se trataba de un enfermo catatónico acinético e hipotérmico.

Tal fue el prestigio ganado por Asclepiades y sus discípulos que, en el año 46 a.C., Julio Cesar les otorgó la carta de ciudadanía a todos los médicos griegos y, de este modo, pudieron ejercer libremente su profesión. Es notable el poder de observación de los griegos en ese entonces, pues han pasado más de 2000 años y el diagnóstico de catatonía se continúa haciendo por la simple observación.²

EPIDEMIOLOGIA.

La catatonía es una enfermedad poco común, se observa con mayor frecuencia en enfermedades primarias avanzadas del estado de ánimo o enfermedades psicóticas. Entre los pacientes hospitalizados con catatonía, del 25 al 50% tienen un trastorno del estado de ánimo (Episodio depresivo mayor recurrente con rasgos catatónicos) y

aproximadamente el 10% se asocia a esquizofrenia. Los datos sobre la tasa de aparición de catatonía debida a enfermedades médicas o sustancias son escasos.³

ETIOLOGIA

Los trastornos del afecto, las condiciones médicas y neurológicas y las anormalidades genéticas pueden estar asociados con la catatonía, aunque hasta el momento no existen pruebas concluyentes que apoyen una asociación directa de causa-efecto. En la actualidad, se reconoce que la naturaleza de la catatonía sigue siendo desconocida y que faltan marcadores biológicos que apoyen su existencia como un trastorno aislado.⁴

Trastornos del afecto.

Comúnmente, los síntomas catatónicos se relacionan con la presencia de un trastorno afectivo bipolar de base, en particular con episodios de manía.

Trastornos psicóticos.

Los pacientes con catatonía, sin presencia o antecedentes de

episodios afectivos, cumplen los criterios para esquizofrenia. La catalepsia, el mutismo, las posturas extrañas y los movimientos estereotipados son signos característicos del subtipo catatónico de la esquizofrenia.⁵

Condiciones médicas y neurológicas.

A pesar de que existe la tendencia a considerar la catatonía una condición puramente psiquiátrica sobre todo consecuencia de la esquizofrenia, es un síndrome clínico asociado con una amplia variedad de trastornos médicos y neurológicos.^{5, 3}

Genéticos.

Un estudio reciente de la Universidad de Wurzburg, Alemania, describe subformas (o subtipos) de la catatonía, basándose en la hipótesis etiológica de un defecto genético mayor (subtipo familiar). Sin embargo, el hecho de que los pacientes estudiados hayan sido, en su gran mayoría, catatónicos con un trastorno afectivo bipolar de base un trastorno con un alto grado de

expresión genética- hace que se cuestionen los hallazgos del estudio.⁶

FISIOPATOLOGIA.

Inicialmente, la catatonía fue considerada parte de la esquizofrenia. En consecuencia, se estudió como un trastorno motor extra piramidal y llevó a los investigadores de la época a centrarse en los *ganglios basales*, aunque sí se observaron en algunos casos alteraciones menores en los ganglios basales, nunca se obtuvieron hallazgos consistentes.

Northoff postula la alteración de la neurotransmisión GABAérgica en la catatonía aguda, debido a que el loracepam – potenciador de receptor GABA-A, es terapéuticamente eficaz en un 60%- 80% de los pacientes catatónicos.

En un estudio anterior, Northoff y colaboradores investigaron la densidad de los receptores GABA-A en diez pacientes catatónicos por medio de SPECT y la compararon con diez controles psiquiátricos no catatónicos y veinte sanos. Los

pacientes catatónicos mostraron menor unión a receptores GABA-A y alteración de la relación derecha izquierda en la corteza sensorio motora izquierda, en comparación con los controles. Adicionalmente, también presentaron menor unión a receptores GABA-A en la corteza orbito frontal lateral derecha y parietal posterior derecha, lo que se correlacionaba con los síntomas catatónicos motores y afectivos.

También se ha propuesto un papel del sistema serotoninérgico, que estaría dado por un desequilibrio entre regulación «hacia-arriba» (up-regulated) de receptores 5HT1a y «hacia-abajo» (down-regulated) de receptores 5HT2a, aunque el mecanismo exacto no es claro.

En resumen, los síntomas conductuales y afectivos parecen estar relacionados con una disminución significativa de la actividad de la corteza orbito frontal, y los síntomas motores, con la actividad del área premotora/motora. La conectividad funcional entre la corteza orbito frontal y la

premotora/motora también se ha encontrado anormal.⁷

CUADRO CLINICO.

Kahlbaum describe la catatonía como un síndrome de disfunción motora que incluye:

1. Mutismo.
2. Inmovilidad.
3. Mirada fija.
4. Negativismo.
5. Conducta estereotipada.
6. Flexibilidad cética.
7. Verbigeration.⁸

La catatonía se presenta de dos formas: una variedad estuporosa (lentificada) y una variedad de excitación (delirante).

A pesar de la diferencia en las poblaciones de estudio y de la

heterogeneidad de los métodos utilizados, los análisis coinciden en identificar estos dos tipos de patrones: uno, que consiste en catalepsia, posturas extrañas, mutismo y negativismo (estuporosa), y otro, en ecolalia o ecopraxia, obediencia automática y movimientos estereotipados (delirante).

Algunos estudios sugieren la correlación de la manía con el primer patrón descrito, y de la esquizofrenia con el segundo, aunque de pobre significancia estadística^{1,3}

DIAGNOSTICO.

Se realiza haciendo uso de criterios de clasificación internacional de enfermedades (CIE 10), y El manual de diagnóstico y estadísticas médicas DSM IV TR).^{9,10}

TABLA N° 1 Criterios diagnósticos para esquizofrenia catatónica según la CIE-10 y el DSM-IV.

<u>Criterios diagnósticos del CIE-10 para esquizofrenia de tipo catatónico.</u>	<u>Criterios diagnósticos del DSM- IV para esquizofrenia de tipo catatónica.</u>
<ol style="list-style-type: none">1. Estupor (marcada disminución de la capacidad de reacción al ambiente y reducción de la actividad y de los movimientos espontáneos) o mutismo.2. Excitación (actividad motriz sin propósito aparente, no influida por estímulos externos).3. Catalepsia (adopción y mantenimiento voluntarios de posturas inadecuadas o extravagantes).4. Negativismo (resistencia, aparentemente sin motivo, a cualquier instrucción o intento de ser movilizado o presencia de movimientos de oposicionismo).5. Rigidez (mantenimiento de una postura rígida contra los intentos de ser movilizado).6. Flexibilidad cética (mantenimiento de los miembros y del cuerpo en posturas impuestas desde el exterior).7. Obediencia automática (cumplimiento automático de las instrucciones).	<p>Un tipo de esquizofrenia en el cual el cuadro clínico está dominado por, al menos, dos de los siguientes síntomas:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Inmovilidad motora manifestada por catalepsia (incluida flexibilidad cética) y estupor.2. Actividad motora excesiva (que aparentemente carece de propósito y no está influida por estímulos externos).3. Negativismo extremo (resistencia aparentemente inmotivada a todas las ordenes o mantenimiento de una postura rígida en contra de los intentos de ser movido) o mutismo.4. Peculiaridades del movimiento voluntario, manifestadas por la adopción de posturas extrañas (Adopción voluntaria de posturas raras o inapropiadas), movimientos estereotipados, manierismos marcados o muecas llamativas.5. Ecolalia o ecopraxia.

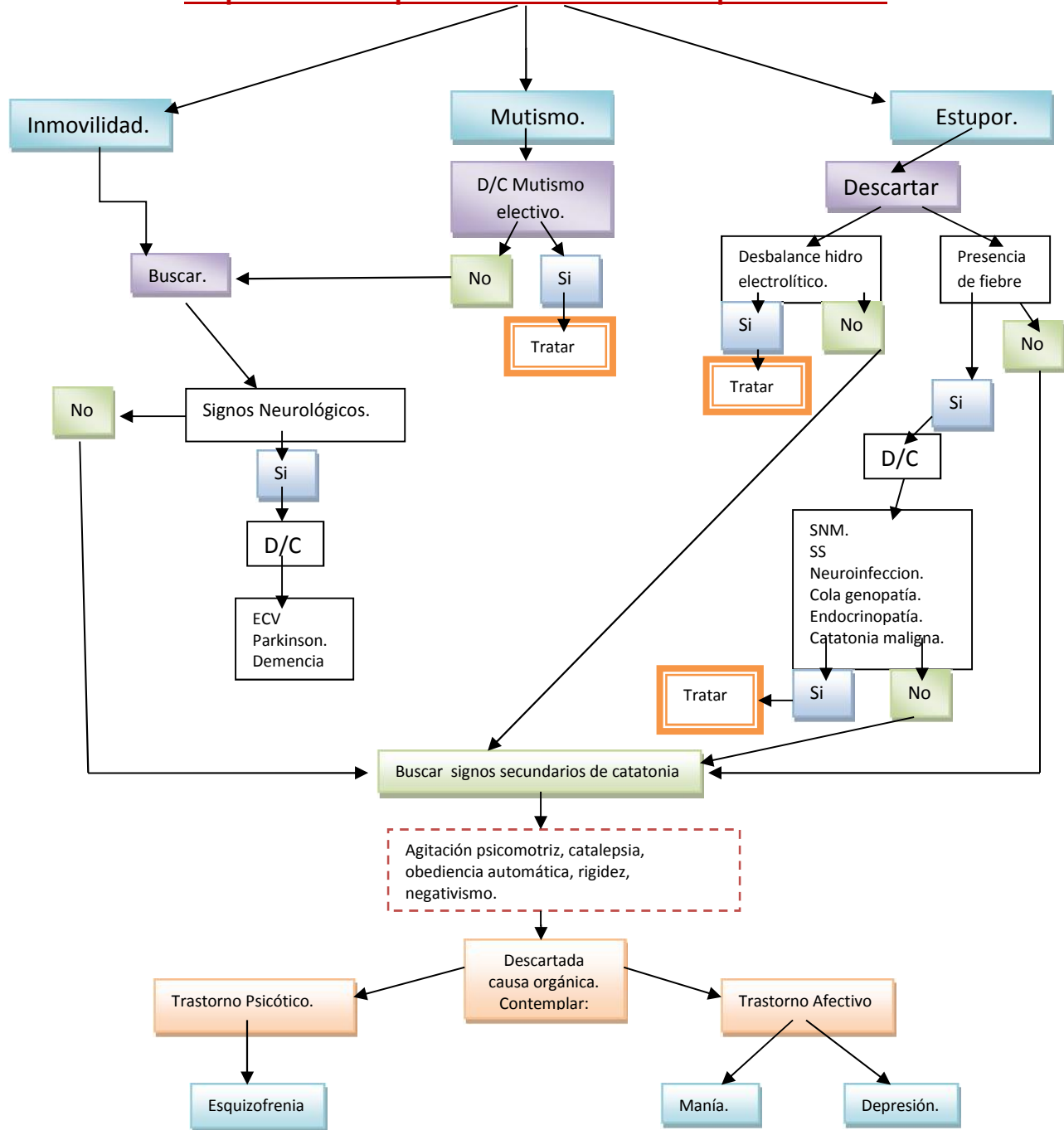
TABLA N° 2 Criterios diagnósticos para: Trastorno Catatónico Orgánico debido a enfermedad médica, según la CIE-10 y el DSM-IV.

<u>*Criterios diagnósticos del CIE -10 para trastorno catatónico orgánico.</u>	<u>*Criterios diagnósticos del DSM-IV para trastorno catatónico orgánico debido a enfermedad médica.</u>
<p>A. Deben satisfacerse los criterios generales para trastorno mental de origen orgánico.</p> <p>B. Uno de los siguientes síntomas deben estar presentes:</p> <p>1). Estupor, definido como disminución o ausencia total de los movimientos voluntarios y del lenguaje, así como de la respuesta normal a la luz, al ruido y al tacto, todo ello con conservación del tono muscular, de la postura estática y de los movimientos respiratorios; o negativismo, definido como resistencia activa a los movimientos pasivos de los miembros o del cuerpo o por la presencia de posturas rígidas o mantenidas.</p> <p>2) Agitación catatónica (gran inquietud de movimientos de aspecto caótico con tendencias agresivas o sin estas).</p> <p>3) Alternancia rápida e imprevisible de estupor y agitación.</p>	<p>A. Presencia de catatonía manifiesta por inmovilidad motora, actividad excesiva (aparentemente sin propósito y que no es influida por estímulos externos), negativismo extremo o mutismo, movimientos voluntarios peculiares, ecolalia o ecopraxia.</p> <p>B. Demostración, a través de la historia, exploración física o de las pruebas de laboratorio, de que la alteración es un efecto fisiológico directo de una enfermedad médica.</p> <p>C. La alteración no se explica mejor por la presencia de otro trastorno mental.</p> <p>D. La alteración no aparece exclusivamente en el transcurso de un delirio.</p>

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.¹¹

ALGORITMO PARA EL DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE CATATONIA EN EMERGENCIAS MÉDICAS.

En presencia de por lo menos un síntoma por una hora.



TRATAMIENTO.

1. Tratamiento de la Catatonía en Trastornos del humor y Esquizofrenia.

Estudios en el pasado han utilizado benzodiazepinas, BZD (lorazepam 6 a 16 mg /día.), también se pueden utilizar diazepam y midazolam para resolver catatonía.

La terapia electro convulsiva (TEC) también es eficaz como la estrategia de tratamiento de primera línea para aliviar la catatonía o como tratamiento de segunda línea si un BZD falla.

Bush et al. Fink, mostró que la terapia electro convulsiva es eficaz en el alivio de catatonía tras el fracaso de la utilización de 6-16 mg / día de lorazepam por hasta 5 días.⁸

2. Otros autores postulan el siguiente manejo.

El tratamiento de la Catatonía requiere el siguiente manejo:

1. Identificar y tratar cualquier condición médica subyacente

(nerológica, toxicológicas) que sean los responsables de los síntomas clínicos.

2. Tomar medidas higiene-dietéticas para reducir la morbi-mortalidad asociada a la inmovilidad y la malnutrición que son comunes en la catatonía independiente de su etiología (ulceras de presión, trombosis venosa profunda con embolia pulmonar, fiebre, infecciones, retención de orina y neumonía por aspiración).

3. **R-EMT** (Repetida-Estimulación magnética transcraneal), Ha habido algunos informes de casos que sugieren que la rTMS pueden ser eficaces en el tratamiento de la catatonía, y también se ha propuesto en pacientes resistentes al lorazepam.

4. **Antagonistas de receptores glutamato NMDA N-metil-D-aspartato** son una alternativa

terapéutica en el tratamiento de la catatonía resistente o en presencia de contraindicaciones para la BZD y ECT.

Varios informes de casos han sugerido que la amantadina y memantina son eficaces en el tratamiento de la catatonía. Sin embargo, debe ser considerada que la amantadina puede tener efectos secundarios anti colinérgicos, y también puede aumentar el tono dopaminérgico.

En una revisión de reciente, el uso eficaz de la amantadina (200-500mg por vía oral o parenteral) y memantina (5-20 mg oral) fue descrito como terapia adjunta a la norma BDZ / ECT tratamiento. El efecto de los antagonistas de NMDA es generalmente más lento que BZD: los primeros signos de respuesta se observa generalmente dentro de las 24 horas, aunque una respuesta más completa ocurre esto en aproximadamente 3 semanas.

5. Antiepilépticos Hay alguna evidencia de que antiepilépticos

tales como topiramato y ácido valproico, se pueden utilizar en los casos en que son resistentes a BZD. Su eficacia puede atribuirse a las propiedades GABAérgicas de los anticonvulsivos.

6. Los anti psicóticos atípicos El papel de los anti psicóticos atípicos en el tratamiento de la catatonía sigue siendo controversial. Estos medicamentos, además de que ejercen bloqueo de los receptores de dopamina D2, tienen débil acción GABAérgica y antagonismo sobre receptores 5-Ht2 serotoninérgicos que puede estimular la liberación de dopamina en la corteza pre frontal, lo que mejora manifestaciones catatónicas.

Aunque muchos informes de casos han descrito la eficacia de los anti psicóticos atípicos en la esquizofrenia catatónica, otros estudios indican que los mismos fármacos pueden inducir el síndrome catatónico. Anti psicóticos atípicos está

contraindicado en el tratamiento de la catatonía.

7. Benzodiazepinas (BDZ) y el zolpidem Se ha planteado la hipótesis de que las BDZ, debido a su acción agonista hacia receptores GABA-A, puede corregir el déficit en la neurotransmisión GABA-érgico .en la corteza orbito frontal que se han asociado con la alteración de los síntomas motores catatónicos afectivos.

La respuesta a BDZ parece ser mejor en estado catatónico agudo, asociado con estupor, especialmente si se asocia con trastornos del estado de ánimo.

El loracepam es la BDZ más comúnmente usada en el tratamiento de la catatonía, aunque otros como el diazepam y Clonazepan se han utilizado con éxito. Incluso aun no hay un consenso sobre la posología del tratamiento con loracepam, muchos autores recomiendan una dosis inicial de 1-2 mg (parenteral) cada 4-10 horas, con el consiguiente

aumento en los próximos días hasta la resolución de los signos y síntomas catatónicos, evitando sin embargo la sedación excesiva y reducir el riesgo de neumonía por aspiración. La dosis de lorazepam se puede incrementar hasta 24 mg / día. En algunos casos, con el fin de obtener una remisión completa de las manifestaciones catatónicas, puede ser necesario asociar un ciclo de la TEC, como para potenciar el efecto sinérgico entre los dos terapias. Zolpidem, un agonista no-benzodiazepinico del receptor GABA-A, ha sido utilizado como una alternativa al lorazepam. La administración de zolpidem, caracterizado por un inicio de acción rápida (15-30 minutos), también se ha propuesto como una prueba de diagnóstico (Prueba de Desafío zolpidem) similar a lorazepam, sin embargo, su uso en el tratamiento de la catatonía se limita a una duración corta, a partir de 3-4 horas, y por lo tanto requiere administración frecuente.¹²

BIBLIOGRAFIA.

1. Brendan T Carroll, Kirkhart Rob, Ahuja Niraj, Katatonia, A new conceptual understanding of catatonia and a new rating scale, Psychiatric MMC, vol, 5 Dec 2008, pág. 42-50.
2. Fassolino Gerardo Hugo, Evolución histórica del término catatonia, Vertex Rev Arg de Psiquiatría, vol. XIII, 2002, pág. 145-150.
3. Crespo María Luisa, Pérez Verónica, Catatonia: Un síndrome neuropsiquiátrico, Revista Colombiana de Psiquiatría, Vol. 34, n° 2, Bogotá, Abril 2005. Pág. 10-12.
4. Sadock J Benjamin, Sadock Virginia, Trastorno catatónico debido a una enfermedad medica, Kaplan y Sadock Sinopsis de Psiquiatría, 10 edición, 2009, pág. 357.
5. Van Den Eede F, Sabbe B, Catatonia in Psychiatric classification, Am J Psychiatry, 2004, Dec, pág. 161.
6. Harvey William M, Stewart Jonathan T, Catalano Glenn, Dianosis and management of periodic catatonia, J Psychiatry Neurosci, 2013, pág. 7.
7. Northoff G, Catatonia and neuroleptic malignant síndrome: Psychopatology and pathophysiology. J Neural Transm, 2002. Pag 67-72.
8. Yu Chi Huang, Chin Chuen Lin, Yi Yung Hung, Rapid relief of catatonia in mood disorder by lorazepan and diazepam, Biomed Journal, 2013, pág. 36.
9. Clasificación Internacional de Enfermedades. CIE -10, OMS, 1992, pág. 86, 118.
10. Manual de Diagnostico y Estadísticas Medicas. DSM IV. 1995. Pág. 98.
11. Romero Tapín Álvaro Enrique, Escobar Córdoba Franklin,

Algoritmo para el diagnóstico diferencial de catatonia en emergencias médicas, Medigraphic Artemisa, Vol. 3, N° 2, agosto 2006, pág. 115.

12. Bartolomei N, Lattanzi L, Callari A, Catatonia a critical and therapeutic recommendations, Journal of Psychopathology, 2012, vol. 18, pág. 234-246.



Síndrome Metabólico: Un Riesgo Fatal En La Práctica Psiquiátrica

Dra. Xenia Regalado* - Dr. Mario Mendoza**

***Médico Residente de segundo año Postgrado de Psiquiatría.**

****Médico Especialista en Psiquiatría – Docente del Postgrado de Psiquiatría –
Médico Asistencial Hospital Psiquiátrico Dr. Mario Mendoza – Presidente del
Capítulo de Psiquiatría Psicósomática y de Enlace.**

Resumen

Desde hace aproximadamente 80 años se reconoce en el ámbito médico la existencia de la condición patológica ahora llamada Síndrome Metabólico pero no fue sino hasta en 1988 que fue descrita como tal. Desde entonces varias hipótesis han sido planteadas para su patogénesis y variados criterios clínicos han sido propuestos para su diagnóstico; estos últimos han sido modificados conforme progresa la investigación en el tema. En la práctica clínica psiquiátrica el reconocimiento de factores de riesgo en pacientes propensos a desarrollarlo es de vital importancia para poder realizar una aproximación terapéutica que beneficie al paciente sin producir colateralmente esta patología y sus fatales complicaciones. El presente estudio describe los factores de riesgo, hace especial énfasis en la relación entre el uso de agentes antipsicóticos de segunda generación y el desarrollo de esta condición, y explora abordajes terapéuticos que pueden beneficiar a los pacientes que necesitan de dichos agentes farmacológicos pero que tienen un riesgo elevado preexistente de sufrir las alteraciones que conforman el Síndrome Metabólico.

Palabras Claves: Síndrome metabólico; antipsicóticos; Síndrome X.

Abstract

The Metabolic Syndrome has been recognized in the medical field for about 80 years now but it was not until 1988 that it was described as it is now known. Since then several theories have been proposed to explain its pathogenesis and varied

clinical criteria have been put forward for its diagnosis although, as it is only natural to happen, they have been modified over the years as new knowledge emerges from ongoing research. The recognition of the importance of the Metabolic Syndrome in clinical psychiatric practice and the screening for risk factors is of vital importance if we are to provide a therapeutic approach that benefits the patient and avoids precipitating the emergence of this complication and its deadly consequences. This study describes risk factors, emphasizes the relationship between the use of second generation antipsychotics and the collateral causation of Metabolic Syndrome, and its expression in subjects at high risk who are in need of effective therapeutic approaches that benefit them without causing them deleterious metabolic abnormalities.

Keywords: Metabolic syndrome; antipsychotic; X syndrome.

Introducción

El Síndrome Metabólico, conocido también como Síndrome Plurimetabólico, Síndrome de Resistencia a la Insulina o Síndrome X, es una entidad clínica controvertida que se manifiesta con amplias variaciones fenotípicas en personas con una predisposición endógena genéticamente predeterminada y condicionada por factores ambientales¹.

Este síndrome fue reconocido hace más de 80 años en la literatura médica y descrito por primera vez por Reaven en 1988². Desde entonces

ha recibido diversas denominaciones a través del tiempo. No se trata de una única enfermedad sino de una asociación de problemas de salud que pueden aparecer de forma simultánea o secuencial en un individuo, y son causados por la interacción de factores genéticos y factores ambientales asociados al estilo de vida (por ejemplo sobrealimentación e inactividad física) que favorecen el desarrollo de resistencia a la insulina¹.

La definición más aceptada del Síndrome Metabólico es la propuesta por El Panel de Tratamiento del Adulto III (ATP III), la cual considera

cinco componentes en este síndrome: obesidad abdominal, alteraciones en el metabolismo de la glucosa, hipertensión arterial y dislipidemia (hipertrigliceridemia, altos niveles de colesterol tipo LDL y bajos niveles de colesterol tipo HDL)³.

La detección de éste síndrome es importante porque facilita la identificación de pacientes en riesgo de desarrollar aterosclerosis, diabetes mellitus tipo 2 y comorbilidades asociadas, y que están sujetos a un riesgo mayor de mortalidad por dichas causas⁴.

Las personas con enfermedad mental severa son más propensas a padecer de sobrepeso, tabaquismo, hiperglicemia, diabetes, hipertensión arterial y dislipidemia. Estos factores de riesgo cardio-metabólico son atribuibles a una dieta inadecuada y sedentarismo. Al parecer los agentes antipsicóticos pueden tener un impacto negativo en algunos factores de riesgo de Síndrome Metabólico que son modificables⁵.

En la presente revisión se tratan aspectos relacionados con su epidemiología, clínica, diagnóstico, y su relación con el uso de agentes antipsicóticos en trastornos psiquiátricos. Se revisó información comunicada en publicaciones médicas.

Epidemiología

La prevalencia del Síndrome Metabólico varía en función de la definición empleada para determinarla, así como de la edad, el sexo, el origen étnico y el estilo de vida.

El estimado de la prevalencia en Estados Unidos de Norte América es del 22 % en la población general con una variación del 6.7 % en las edades de 20 a 43.5 años, hasta 43.5 % en los mayores de 60 años. No han sido reportadas diferencias por sexo (23,4 % en mujeres y 24 % en hombres)⁶.

En Latinoamérica la prevalencia de Síndrome Metabólico reportada ha sobrepasado la de otros países desarrollados donde alrededor del

25% de la población mayor de 20 años padece de este síndrome⁷.

Las personas con enfermedad mental severa tienen una expectativa de vida reducida comparada con la población general, hasta tres veces más el riesgo de muerte y hasta dos veces más el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular. Esto posiblemente es debido a que son más propensos a padecer de sobrepeso, tabaquismo, diabetes, dislipidemia y pobre acceso y calidad de atención de salud⁸.

La prevalencia del síndrome metabólico entre los pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar es de hasta 63% y 49% respectivamente. Se ha identificado que el uso de agentes antipsicóticos de segunda generación (ASG) aumenta el riesgo de padecer de SM⁸.

Factores De Riesgo Asociados Al Síndrome Metabólico En Personas Con Trastornos Mentales

En las personas con trastornos mentales severos existen tres

factores de riesgo que interactúan entre si y aumentan el riesgo de esta patología: factores del estilo de vida, características del trastorno mental y uso de medicación antipsicótica. En general estos sujetos tienen un estilo de vida que incrementa el riesgo de padecer este síndrome: sedentarismo, dieta inadecuada, tabaquismo y uso de sustancias adictivas. Parte de estos estilos de vida son influenciados por aspectos de la enfermedad tales como los síntomas negativos y la vulnerabilidad al estrés⁸.

Hay también estudios que muestran en personas con enfermedad mental la tendencia a desarrollar trastornos metabólicos en ausencia de medicación antipsicótica, habiéndose descrito por ejemplo presencia de adiposidad visceral, hiperglicemia, y niveles de cortisol elevados en sujetos en su primer episodio de enfermedad mental y antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento⁸.

El alto riesgo de desarrollar Síndrome Metabólico bajo tratamiento con agentes antipsicóticos está

relacionado con la inducción del aumento de peso que producen. Aunque todos los antipsicóticos pueden inducir aumento de peso, el riesgo relativo de hacerlo en grado clínicamente relevante (>7% de aumento) varía entre los diferentes tipos de ellos. 25% de los pacientes en tratamiento con antipsicóticos no presentan aumento de peso ni adiposidad abdominal, pero si presentan otros cambios metabólicos característicos de este síndrome⁸.

Los antipsicóticos de segunda generación han sido relacionados con un mayor riesgo para desarrollar este síndrome en comparación a otros; entre estos la clozapina y la olanzapina son los que tienen el riesgo más alto de inducir aumento de peso, diabetes y dislipidemia. La risperidona y quetiapina tienen un riesgo moderado y la ziprasidona y aripiprazole un riesgo bajo o neutral en aumento de peso y cambios metabólicos.

Algunos autores vinculan el perfil de interacción de los antipsicóticos de segunda generación con una

variedad de receptores con su capacidad de inducir aumento de peso y cambios metabólicos⁹.

El posible mecanismo por medio del cual los antipsicóticos de segunda generación producen aumento del peso corporal incluye el bloqueo en el hipotálamo de los receptores de histamina H₁ y de serotonina 5HT_{2c}, lo cual aumenta el apetito. También alteran el metabolismo de la glucosa aumentando la resistencia a la insulina (por un mecanismo aun no claro aunque se ha postulado competencia con los receptores de ésta) y disminuyendo la secreción de insulina mediante el bloqueo de receptores muscarínicos M₃ a nivel de las células beta del páncreas⁹.

Existe evidencia de que poco tiempo después del inicio del tratamiento con antipsicóticos pueden presentarse anomalías en el metabolismo de la glucosa y de que esta alteración puede ser reversible con la discontinuación de la medicación, indicando un efecto directo sobre la función pancreática⁹.

Múltiples estudios recientes han identificado un rol de los receptores de tipo 5HT_{2c} de la serotonina y un polimorfismo en el gen de la Leptina en el aumento de peso y las alteraciones metabólicas. Este último componente genético podría ayudar a identificar a individuos con mayor vulnerabilidad a estos efectos adversos⁹.

Niños y adolescentes con este tipo de tratamiento médico presentan mayor riesgo de aumentar de peso y de desarrollar alteraciones metabólicas en comparación con adultos que toman el mismo agente antipsicótico⁹⁻¹⁰.

El uso de otros fármacos como los corticosteroides, los antidepresivos y los antihistamínicos podrían también tener como efecto adverso el Síndrome Metabólico porque conducen a dos de sus características: obesidad e intolerancia a la glucosa. Otros como los inhibidores de las proteasas, usados en pacientes con infección por VIH usualmente generan un SM

secundario a la lipodistrofia e Insulinorresistencia⁹⁻¹⁰.

Patogenia del Síndrome Metabólico

Su patogenia no es bien conocida. La resistencia a la insulina se considera la responsable de la mayor parte de las anomalías presentes en éste, fundamentalmente de la hiperglucemia, la hipertensión arterial, el aumento en la producción hepática de VLDL y triglicéridos, y la estimulación de la proliferación endotelial por acción sobre receptores endoteliales causante del inicio del proceso de aterosclerosis.

La resistencia a la insulina se define como la incapacidad de una cantidad conocida de insulina endógena o exógena para incrementar la entrada y utilización de la glucosa por parte de los tejidos periféricos, especialmente hígado, músculo esquelético y tejido adiposo. Los mecanismos causantes de la IR y del SM no están claros pero entre ellos se propone los siguientes^{10,11}:

- Malnutrición fetal

- Incremento en la adiposidad visceral
- Anomalías genéticas de una o más proteínas en la cascada de acción de la insulina
- Niveles reducidos de receptores de la insulina
- Defectos en receptores insulínicos

Alteraciones en la estructura, función y regulación de factores de transcripción genética parecen ser esenciales en la patogénesis del SM, en especial los receptores nucleares de hormonas PPAR y SREBPs, los cuales son blanco de acción para hormonas como insulina y Leptina, factores de crecimiento, y señales de inflamación, que al parecer actúan como punto de convergencia de señales a un nivel de regulación genética^{10,11}.

Los hallazgos individuales de componentes del Síndrome Metabólico están parcialmente determinados por factores genéticos. Poulsen estudió el impacto relativo de factores genéticos vs ambientales para el desarrollo de los componentes del síndrome

metabólico en 303 pares de gemelos masculinos y femeninos de edad avanzada. La concordancia para intolerancia a la glucosa, obesidad y disminución de colesterol HDL resultó significativamente más elevada entre los gemelos monocigóticos que entre los dicigóticos lo cual indica que existe una influencia genética en el desarrollo de estos fenotipos¹².

En función del fondo genético del individuo, este síndrome puede conducir al desarrollo de Diabetes Mellitus Tipo 2, HTA, Aterosclerosis acelerada o Síndrome de Ovarios Poliquísticos.

La disfunción endotelial es señalada como uno de los factores relacionados con la patogenia de la IR. El endotelio vascular representa un órgano metabólico y endocrino intensamente activo por la producción de péptidos hormonales vasoactivos, factores de crecimiento, citoquinas, etc. Regula el equilibrio entre vasoconstricción y vasodilatación, coagulación y fibrinólisis, proliferación y apoptosis, adhesión y diapédesis de

leucocitos, y otros fenómenos difásicos^{10,11}.

El síndrome metabólico se asocia con cambios en la proliferación de células de la musculatura lisa y disfunción endotelial, se señala que la hiperinsulinemia anula la vasodilatación dependiente del endotelio en grandes arterias, probablemente por incremento del estrés oxidativo.

La microalbuminuria, marcador de daño endotelial renal y aterosclerosis temprana está asociada con diabetes, IR y adiposidad central. Signos de disfunción endotelial temprana, manifestados por microalbuminuria están asociados con adiposidad central y se deben considerar en el contexto de este síndrome^{10,11}.

La producción del péptido leptina, derivado del adipocito, ha sido relacionada con adiposidad, insulina y sensibilidad a la insulina, y se afirma que variaciones interindividuales en las concentraciones de leptina plasmática están fuertemente relacionadas con los principales

componentes del síndrome metabólico^{10,11}.

Datos epidemiológicos indican que la hiperleptinemia desempeña, sinérgicamente con la hiperinsulinemia, una función central en la génesis de los factores componentes del Síndrome Metabólico, se observa una correlación entre hiperleptinemia e IR, independientemente de los cambios en el peso corporal^{10,11}.

Diagnóstico Del Síndrome Metabólico

En 1998 la Organización Mundial de la Salud (OMS)^{10,13} propuso criterios de clasificación según los cuales, para poder hacer el diagnóstico de síndrome metabólico, debe existir al menos uno de los dos parámetros principales y dos de los restantes.

Criterios propuestos por la OMS para el diagnóstico del síndrome metabólico.

Parámetro principal:

- Intolerancia a la glucosa o Diabetes Mellitus Tipo 2 (Glicemia

de ayuno >110 mg/dl y/o 2hr post-carga 140 mg/dl.)

Otros parámetros

- Hipertensión arterial: 140/90 mm Hg
- Triglicéridos: 150 mg/dl
- Colesterol HDL (C-HDL):
- Hombres <45 mg/dl
- Mujeres < 35 mg/dl
- Obesidad abdominal:
 - Circunferencia abdominal (a nivel de cresta ilíaca):
 - Hombres > 102 cm
 - Mujeres > 88 cm
 - O bien Índice de Masa Corporal (IMC) >30 kg/m²
- Microalbuminuria: Excreción urinaria de albúmina 20 µg/min

Criterios mayores:

- Resistencia a la Insulina
- Acantosis nigricans.
- Obesidad abdominal
- Dislipidemia

Criterios menores:

- Hipertensión arterial
- Intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo II
- Hiperuricemia

- Hipercoagulabilidad
- Síndrome de Ovarios Poliquísticos
- Disfunción endotelial
 - Microalbuminuria
 - Enfermedad cardíaca coronaria^{10,13}

Complicaciones Terminales Del Síndrome Metabólico

La combinación de los elementos fundamentales del SM puede terminar finalmente en aterosclerosis, complicaciones de placa, y finalmente, eventos cardiovasculares.

El estado protrombótico y proinflamatorio contribuye también a desarrollar eventos aterotrombóticos y ateroscleróticos. La microalbuminuria, o, la presencia de proteínas en orina, es un predictor de mortalidad cardiovascular según la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁰.

Manejo del Sobrepeso Y Alteraciones Metabólicas en Pacientes en Tratamiento con Antipsicóticos de Segunda Generación.

Un estudio de meta-análisis demostró la eficacia de intervenciones no farmacológicas para la prevención y la disminución del sobrepeso en comparación con otros tratamientos en pacientes con antipsicóticos de segunda generación. Las modalidades de intervención utilizadas incluían regímenes dietéticos, actividad física y terapia cognitivo-conductual. La pérdida de peso media fue de 2.6kg en 3-4 meses de tratamiento y de hasta 4kg en intervenciones de 6 a 18 semanas⁹.

Algunas terapias farmacológicas tienen eficacia para atenuar la ganancia de peso y los cambios metabólicos del tratamiento con antipsicóticos de segunda generación. Entre estos fármacos se incluyen el topiramato, la amantadina, la sibutramina y la metformina. Un meta-análisis de ensayos que monitorearon la eficacia de la metformina en este respecto mostró que los pacientes que recibieron tratamiento con metformina junto a su antipsicótico de segunda generación

habitual mostraron menor ganancia de peso en comparación con los controles. También mostraron menor aumento de insulina en suero y menores niveles de triglicéridos sin cambios en niveles de colesterol HDL o LDL en comparación con el grupo placebo (diferencias estadísticamente significativas)⁹.

Hay información limitada acerca del uso de la metformina como agente preventivo para mitigar la ganancia de peso y cambios metabólicos en los pacientes que reciben tratamiento con antipsicóticos de segunda generación.

En un estudio aleatorio 40 pacientes sin tratamiento antipsicótico quienes fueron hospitalizados en su primer episodio psicótico, recibieron tratamiento antipsicótico con olanzapina junto a metformina 750mg/día vs. placebo. Fueron aplicados controles de ingesta calórica y actividad física similares para ambos grupos. A las 12 semanas, los pacientes que recibieron metformina mostraron un aumento de peso significativamente

menor que los pacientes en el grupo placebo (1.9kg vs. 6.9kg) y no desarrollaron cambios metabólicos en la insulina ni resistencia insulínica en contraste con el placebo⁹.

El cambio a un antipsicótico con un perfil metabólico más favorable como el aripiprazole y la ziprasidona podría ser una intervención efectiva, especialmente en aquellos pacientes cuyas alteraciones de peso y metabólicas están relacionadas al uso del antipsicótico previo. Sin embargo este tipo de intervención no sería tan favorable en pacientes en quienes se demuestra obesidad y alteraciones metabólicas preexistentes al inicio de su terapia antipsicótica. La decisión de cambiar el antipsicótico debe ser individualizada y el beneficio potencial de la mejoría metabólica debe ser contrapuesto a la eficacia y tolerabilidad del nuevo antipsicótico⁸.

Conclusiones

- La obesidad, el Síndrome Metabólico y las enfermedades cardiovasculares continúan siendo un desafío en la atención médica

a los pacientes con enfermedad mental severa.

- El sedentarismo, dieta inadecuada, tabaquismo, uso de sustancias y uso de antipsicóticos de segunda generación son los factores de riesgo modificables más significativos que predisponen a padecer de Síndrome Metabólico.
- Entre los antipsicóticos de segunda generación con mayor riesgo para inducir Síndrome Metabólico esta la clozapina y la olanzapina.
- El uso de metformina junto a la terapia antipsicótica podría prevenir o disminuir el riesgo de desarrollar este síndrome, así como intervenciones no farmacológicas que incluyen dieta, actividad física y terapia grupal e individual.

Bibliografía

1. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive

- perspective based on interactions between obesity, diabetes and inflammation. *Circulation*. 2005; 111: 1448–1454.
2. Raeven G Role of insuline resistanse in human disease *Diabetes* 1988 37 12 1595 1607
 3. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA*. 2001; 285: 2486–2497.
 4. Isomaa B, Almare P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001; 24: 683–689
 5. Fleischhacker W, Cetkovich-Bakmas M, De Hert M et al. Comorbid somatic illnesses in patients with severe mental disorders: clinical, policy, and research challenges. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:514-9
 6. Aschner Chávez M, Izquierdo J, Sole J, Tarazona A, Pinzón JB, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in a rural and urban population in Colombia. *Diab Res Clin Pract*, 2002;57(suppl) 1:532.
 7. Marquez f, et al. The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: a systematic review. *Public Health Nutrition*. 2011; 14(10): 1702–1713
 8. Hert M, et al. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry*. 2009; 8(1): 15-22
 9. Pramyothin P, et al. Metabolic syndrome with the atypical antipsychotics. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity* 2010, 17:460–466
 10. Bruce K, Hanson M. The Developmental Origins, Mechanisms, and Implications of Metabolic Syndrome. *J. Nutr*. 2010; 140(3): 648-652
 11. Norris J, Rich S. Genetics of Glucose Homeostasis: Implications for Insulin Resistance and Metabolic Syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2012; 32: 2091-2096
 12. Poulsen P, Vaag A, Kyvik K, Beck-Nielsen H. Genetic versus environmental aetiology of the

metabolic syndrome among male
and female twins.

Diabetologia. 2001;44(5):537-43

13. Eckel RH, Grundy SM,
ZimmetPZ. The metabolic
Syndrome. The Lancet 2005;
365:1415-1428.



EL GLUTAMATO Y LOS EFECTOS ANTIDEPRESIVOS DE RAPIDA ACCION EN EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR RESISTENTE AL TRATAMIENTO

Dr. Edwing Octavio García Toro* - Dra. Xarah Meza**

***Médico Residente de Segundo Año del Postgrado de Psiquiatría**

**** Médico Psiquiatra Asistencial Instituto Hondureño de Seguridad Social – Médico Asistencial
Ministerio Público.**

RESUMEN: El trastorno depresivo mayor (TDM) es una enfermedad mental crónica, recurrente que afecta a millones de personas en todo el mundo. Es conocido que los antidepresivos disponibles en la actualidad afectan a los sistemas monoaminérgicos en el cerebro (por ejemplo, la serotonina, la norepinefrina y la dopamina). La evidencia acumulada sugiere que la neurotransmisión glutamatérgica a través del aminoácido excitador, glutamato también juega un papel importante en la neurobiología y el tratamiento de esta enfermedad. Los estudios clínicos han demostrado que el receptor antagonista de la ketamina N-metil-D-aspartato (NMDA) no competitivo, tiene efectos antidepresivos rápidos en pacientes resistentes al tratamiento con TDM, lo que sugiere el papel del glutamato en la fisiopatología del TDM resistente al tratamiento.

PALABRAS CLAVES: Glutamato; Kainato; Ketamina.

ABSTRACT: Major depressive disorder (MDD) is a chronic and recurrent mental illness that affects millions of people worldwide. It's known that currently available antidepressants affect the monoaminergic systems in the brain (such as serotonin, norepinephrine and dopamine). Accumulating evidence suggests that glutamatergic system through the excitatory amino acid glutamate plays an important role on the treatment and neurobiology of this disorder. Clinical studies have demonstrated that the non-competitive antagonist receptor ketamine N-methyl-D-aspartate (NMDA), has rapid antidepressant effects suggesting the role of glutamate in the pathophysiology of MDD resistant to treatment.

KEYWORDS: Glutamato, Kainato; Ketamine.

INTRODUCCION

El Trastorno Depresivo Mayor es una, enfermedad mental crónica y recurrente que

afecta la vida de aproximadamente 120 millones de personas en todo el mundo. Hasta la fecha, los sistemas monoaminérgicos

(serotoninérgico, noradrenérgico y dopaminérgico) en el cerebro han recibido la mayor atención en los estudios neurobiológicos. Sin embargo, hay una creciente evidencia de que el sistema glutamatérgico es central para la neurobiología y el tratamiento de estos trastornos ¹.

La mayoría de los antidepresivos ejercen sus efectos farmacológicos iniciales mediante el aumento de los niveles extracelulares de monoaminas en la hendidura sináptica. Sin embargo, los pacientes con trastorno depresivo mayor deben tomar dosis regulares durante al menos tres a cuatro semanas antes de que sean propensos a experimentar un efecto terapéutico completo, lo que sugiere que la adaptación neural aguas abajo (por ejemplo, la vía de señalización del receptor del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)-TrkB) en lugar de la elevación en los niveles de monoamina sinápticas en sí puede ser responsable de sus efectos terapéuticos².

SISTEMA GLUTAMATERGICO

El glutamato es un neurotransmisor excitador importante en el cerebro humano y se sabe que juega un papel importante en la plasticidad celular y la resistencia celular¹. Diversos estudios clínicos han apoyado un papel crítico para el sistema glutamatérgico en la

fisiopatología del trastorno depresivo mayor, y que se cree que es un objetivo clave en la regulación del estado de ánimo³.

Receptores de Glutamato El glutamato actúa pre y post- sinápticamente a través de la activación de receptores de diversas características estructurales:

GLUTAMATO Y ACCION DE ANTIDEPRESIVOS

La despolarización dependiente de la liberación de glutamato es selectivamente regulada por estrés agudo con respecto a la liberación de GABA, y el tratamiento crónico con antidepresivos (desipramina, fluoxetina o venlafaxina) suprimió completamente la tensión inducida sobre regulación de la liberación de glutamato, lo que sugiere que esto puede ser un componente relevante de la acción terapéutica de los antidepresivos. ⁴

La administración crónica (4-semanas) de la fluoxetina causó upregulation de las subunidades (por ejemplo, NR2A, GluR1, GluR2) de receptores de glutamato en la corteza retrosplenial del cerebro de rata, y estos cambios en la niveles de subunidades se asocian con una regulación al alza de la densidad de la espina dendrítica y grandes espinas. ⁴

Se ha sugerido que la administración crónica de fármacos antidepresivos podría inducir adaptaciones estructurales y moleculares tardías en las sinapsis glutamatérgicas del cerebro anterior que pueden estar implicados en las acciones antidepresivas.⁴

Teniendo en cuenta estos resultados, junto, parece probable que la neurotransmisión glutamatérgica está implicada en la acción de los antidepresivos.⁴

CANALES IÓNICOS	METABOTRÓPICOS (mGluRs)
<p>1.- Ionotrópicos de glutamato – NMDA</p>	<p>Grupo I: estimulan la hidrólisis fosfolípidos, fosfoinositida en membrana plasmática de la célula.</p> <ul style="list-style-type: none"> - mGluR1 - mGluR5
<p>2.- Alfa – amino – 3 – hidroxil – 5 – metil – 4 – isoxazolpropiónico (AMPA)</p>	<p>Grupo II: evitan la formación de monofosfato de adenosina tricíclico (AMPC), mediante la activación de una proteína G que inhibe la enzima adenilil ciclasa, que forma AMPC a partir de trifosfato de adenosina (ATP).</p> <ul style="list-style-type: none"> - mGluR2 - mGluR3
<p>3.- Kainato (KA):</p>	<p>Grupo III: (incluyendo los mGluRs 4, 6,7,7 y 8.</p>

GLUTAMATO EN LA FISIOPATOLOGIA DEL TDM

Existe una correlación positiva entre los niveles de glutamato en plasma y la gravedad de los síntomas depresivos en pacientes con TDM. Curiosamente, 5-semanas de tratamiento con antidepresivos se ha demostrado que

disminuye significativamente los niveles de glutamato en el suero, lo que sugiere el posible papel del glutamato en la acción de los antidepresivos.⁵

En comparación con el grupo control, el grupo de pacientes con depresión- en un estudio realizado por Levine et

al. (2000) fueron significativamente más altos niveles de glutamato en LCR, lo que se correlaciona positivamente con los niveles de magnesio LCR.

Por el contrario, un informe posterior por Frye et al. (2007) mostraron bajos niveles de LCR de glutamato en los pacientes con trastorno afectivo refractario (12 pacientes con trastorno bipolar I, 12 con trastorno bipolar II, y 8 con trastorno unipolar), aunque todas las muestras se combinaron.⁵

Tomados en conjunto, estos hallazgos sugieren una anomalía del ciclo cerebro glial-neuronal glutamina / glutamato asociados con sistemas de receptores de glutamato en pacientes con trastorno depresivo mayor, y que la determinación de la sangre (o LCR) los niveles de glutamato puede ser un posible biomarcador para el TDM⁵.

FISIOLOGIA DEL GLUTAMATO

Es aceptado como el principal neurotransmisor excitador en el sistema nervioso. En el sistema nervioso central (SNC), la síntesis de glutamina a partir de glutamato y amoníaco se produce exclusivamente en las células gliales^{4,5}

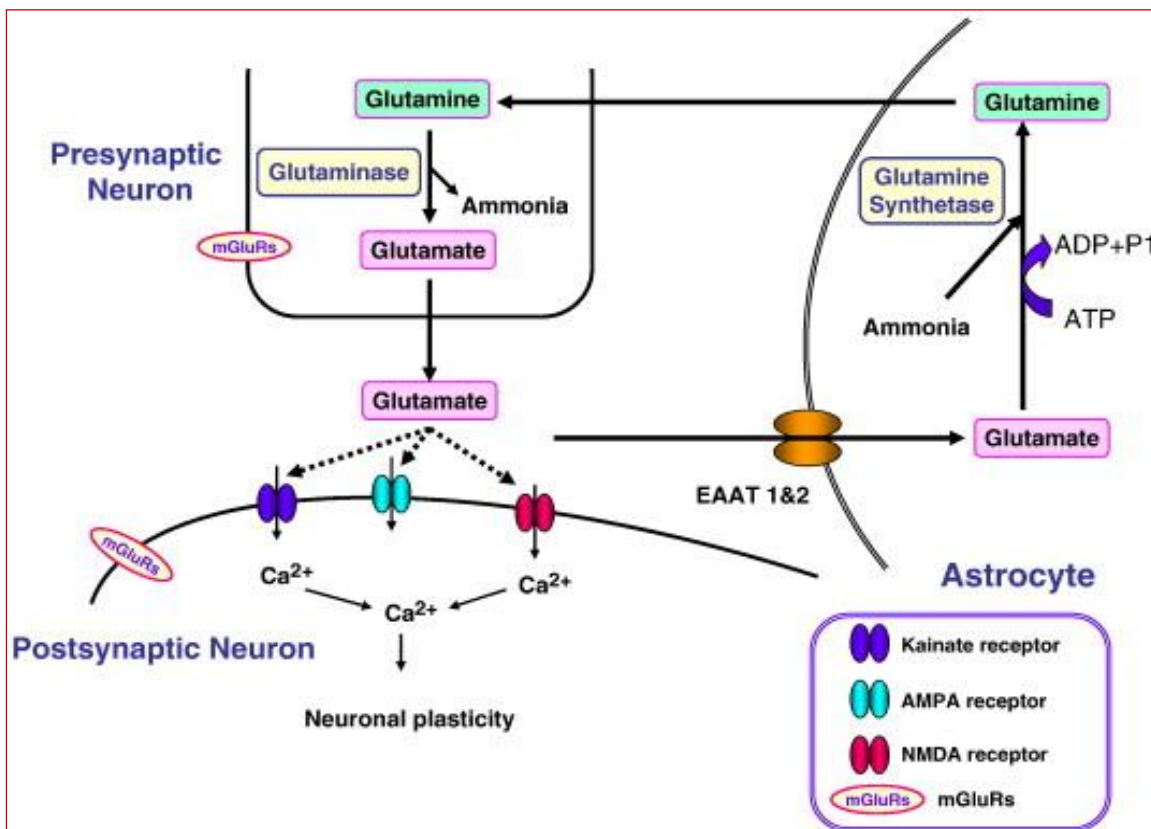
La Glutamina desempeña papeles importantes en la homeostasis de nitrógeno y carbono, en la desintoxicación de amoníaco, y como un precursor para la síntesis del neurotransmisor glutamato y ácido -aminobutírico (GABA) en especializadas neuronas excitatorias e inhibitorias (Fig. 1)

El Glutamato liberado por las neuronas presinápticas pueden interactuar con los receptores de glutamato postsinápticos, incluyendo kainato, -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico (AMPA), y N-metil- D -aspartato (NMDA).

Además, el glutamato también pueden interactuar con los receptores de glutamato metabotrópicos (mGluRs) en las neuronas presinápticas y postsinápticas.

El Glutamato liberado es absorbido por las células gliales circundantes mediante el transportador de glutamato, donde se convierte en glutamina, que se transportan de nuevo a las neuronas presinápticas, y reconvertido a glutamato^{4,5}.

Figura No.1. Hashimoto K, *Brain Research Reviews*, 2009



La figura. 1. El ciclo glutamato-glutamina en la comunicación glía-neurona. La glutamina se recoge principalmente a través del excitador amino-ácido transportador (EAAT 1/2) presente predominantemente en los astrocitos. En los astrocitos, la glutamina sintetas convierte el glutamato en glutamina utilizando amoníaco y ATP. Con la acción de la glutaminasa, que hidroliza glutamina a glutamato y amoníaco dentro de las neuronas, se completa el ciclo de glutamato-glutamina en el cerebro. Varios receptores de glutamato están presentes en las neuronas presinápticas y postsinápticas, así como en las células gliales. Estos incluyen tanto los receptores ionotrópicos⁶ (AMPA, NMDA, kainato) y un cuarto subtipo iGluR cuarto, denominado delta, es un "huérfano" subtipo, ya que no forman canales funcionales iónicos y tiene funciones celulares desconocidos, así como los receptores de glutamato metabotrópicos (mGluRs). Aunque estos canales de glutamato tienen distintas propiedades fisiológicas y farmacológicas, comparten similitudes estructurales.

RECEPTORES AMPA

Los receptores de AMPA se componen de cuatro subunidades (GluR1-4) que son codificadas por cuatro genes diferentes (Tabla I). Los animales con alteraciones específicas de los genes de la subunidad del receptor de AMPA se ven seriamente

perjudicados en transmisión basal sináptica excitatoria, son incapaces de inducir cambios dependientes de la actividad en la transmisión sináptica, y tienen defectos de memoria en tareas de aprendizaje espacial. ⁷

RECEPTORES DE KAINATO

A diferencia de los receptores AMPA y NMDA, receptores de kainato se encuentran en ambos lados presináptica y postsináptica de la sinapsis, donde

modulan la liberación presináptica del neurotransmisor así como la transmisión sináptica. Receptores de kainato⁷ se componen de cinco subunidades (GluR5-7, KA1-2), cada una codificada por un gen separado (Tabla I).

RECEPTORES NMDA

Se dividen en tres grupos separados- NR1, NR2, y NR3. Subunidades NR1⁷ están codificadas por un único gen; subunidades NR2 son codificadas por cuatro genes (NR2A-D), y NR3 subunidades están codificadas por dos genes (NR3A-B) (Tabla I). NR1 y NR2B subunidades son esenciales.

Huérfanos () Receptores: Sin función conocida

Tabla I. Diversidad Molecular de Subunidades de receptores ionotrópicos de glutamato/
Abreviaturas: aa, aminoácido; Q / R, glutamina / arginina; R / G, arginina / glicina.

Receptor	Subunidades	Montajes	Diversidad Molecular de / isoformas alternativas
AMPA	GluR1GluR2	• Montajes homoméricos entre todas las subunidades observado	GluR1-4: flip / flop: 38 secuencia de aa cerca de M4
	GluR3GluR4	• GluR2 heterómeros predominan <i>in vivo</i>	GluR2 y GluR4: los rendimientos de empalme 2 terminales diferentes intracelulares C (corto y largo) GluR2: RNA editado en el dominio de poro (Q / R) GluR2-4: ARN editado en el dominio S2 (R / G) GluR5: los rendimientos de empalme diferente 4 intracelular C terminiGluR5 y GluR6: RNA editado en el dominio de poro (Q / R) GluR6: RNA editado en el dominio M1 en 2 sitios GluR6: los rendimientos de empalme 2 termini diferentes intracelulares C GluR7: los rendimientos de empalme 2 termini diferentes intracelulares C
Kainato	GluR5	• homoméricos GluR5-7 observado	
	GluR6GluR7KA1	• KA1-2 no forman canales homoméricos	
	KA2		
NMDA	NR1NR2A	Estricta heteromeros: NR1/NR2 heterómeros más abundantes, también NR1/NR2/NR3	NR1: splicing alternativo de 5 aa cerca de terminal N
	NR2B NR2C	NR1/NR3	NR1: los rendimientos de empalme 4 terminales diferentes intracelulares C
	NR2D NR3A		NR1: total de ocho diferentes variantes de empalme
	NR3B		
Receptores huérfanos	1	Desconocido	Desconocido
	2		Una mutación espontánea en 2 canales formas funcionales en <i>Lurcher</i> ratones

ANTIDEPRESIVOS DE EFECTO MÁS RAPIDO

En años recientes, se ha hecho cada vez más claro que existe una necesidad urgente de desarrollar tratamientos farmacológicos para la MDD que ejercen efectos antidepresivos rápidos y sostenidos

dentro de horas o incluso unos pocos días. En este contexto, el hallazgo de que la *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA) ketamina antagonista induce una respuesta rápida antidepresivo dentro de horas ha conducido a una nueva investigación emocionante en

mecanismos celulares que afectan la acción antidepresiva rápida.⁸

Rápida acción antidepresiva de Ketamina

La regulación de la formación de sinapsis o sinaptogénesis es una alteración neuronal subcelular que contribuye a la plasticidad sináptica, una función fundamental del cerebro. Plasticidad sináptica es la capacidad de procesar información de otros insumos neuronales, almacenar esa información y las respuestas apropiadas de adaptación futuras. La plasticidad sináptica y sinaptogénesis han sido estudiados principalmente en modelos de aprendizaje y la memoria en el hipocampo, pero este proceso crítico también juega un papel importante en múltiples funciones en otras regiones del cerebro. Un aumento en la sinaptogénesis funcional normalmente es acompañado por un aumento en el número de espinas dendríticas, el sitio físico de conexiones sinápticas.⁹

Espinas dendríticas pueden visualizarse por tinción de Golgi o rellenando las neuronas individuales con un tinte que se

difunde en todo el eje dendrítico, permitiendo análisis de la densidad de espinas. La forma de espinas también proporciona información acerca de la función sináptica: formas van desde estrecho y forma de afilado redondo o setas, correlacionar con bajos a altos niveles de madurez sináptica, la estabilidad y la actividad funcional del neurotransmisor.⁹

Estas acciones rápidas de ketamina se observan en los pacientes que son resistentes a dos o más típicos antidepresivos (es decir, considerada tratamiento resistente). La muy baja dosis de ketamina utilizada para estos estudios primero produce efectos psicotomiméticos y disociativos leves 30–40 min después de la administración, efectos que son transitorios y disipan completamente en 80 min. Después de esta fase inicial de psicotomiméticos, los efectos antidepresivos se observan en el minuto 110 y se mantienen por aproximadamente 7 días después de una dosis única de ketamina. Estos hallazgos indican que la ketamina inicia una cascada de eventos

que resulta en una respuesta rápida que se mantiene incluso después de que la droga ha sido metabolizada.⁹

1. Ketamina

Por antagonizar NMDARs, la ketamina impide la entrada de calcio excesiva y el daño celular. In vitro, la ketamina mejora la tasa de disparo de las neuronas glutamatérgicas, así como la liberación presináptica de glutamato. Algunas de estas propiedades se cree que están involucrados en los efectos antidepresivos de la ketamina.¹⁰

Diversos modelos animales han señalado que la ketamina tiene importantes efectos antidepresivos y ansiolíticos. En los estudios clínicos, un ensayo inicial en siete sujetos con TDM resistente al tratamiento encontró que la ketamina mejora los síntomas depresivos dentro de 72 horas después de la infusión. Posteriormente, un estudio doble ciego, controlado con placebo, cruzado, mostraron un rápido (primera 2 h después de la infusión) y relativamente sostenido efecto antidepresivo (1-2 semanas) después de

una sola inyección de ketamina en pacientes con resistencia al tratamiento MDD. Más del 70% de los pacientes respondieron 24 h después de la infusión y 35% mostraron una respuesta sostenida al final de una semana. En particular, las tasas de respuesta con ketamina después de 24 h (71%) fueron similares a los descritos después de seis a ocho semanas de tratamiento con monoaminérgicos tradicionales a base de antidepresivos (65%). Este hallazgo ha sido replicado ya en varios estudios aunque no controlados. La magnitud y marco de tiempo de respuesta a la ketamina en estos estudios fueron similares a los anteriores estudios controlados.¹⁰

Efectos antidepresivos ketamina también fueron recientemente evaluados en sujetos con depresión bipolar. En ese estudio, una mejora significativa en los síntomas depresivos se observó en los sujetos que recibieron ketamina en comparación con los que recibieron placebo dentro de los 40 min después de la infusión; estos efectos sigue siendo significativa hasta el Día 3, y hasta el día 7 en los que completaron

ambas fases de la estudio. Setenta y uno por ciento de todos los sujetos respondieron a la ketamina en algún momento durante el estudio. De los 17 pacientes tratados con ketamina, el 56% cumplía los criterios de respuesta a 40 min después de la inyección, y el 44% cumplieron con los criterios de respuesta y el 31% cumplieron con los criterios de remisión el día después de la infusión de ketamina.¹⁰

La ketamina también demostró tener efectos significativos antisuicidas. En el estudio de Price y colegas, 26 pacientes con tratamiento resistente MDD tenían reducciones significativas en el elemento de suicidio de la MADRS 24 h después de una sola infusión de ketamina. En el estudio de Diazgranados y colegas, 33 sujetos con tratamiento resistente MDD recibieron una única etiqueta abierta infusión de ketamina y se calificaron al inicio y al min 40, 80, 120, y 230 después de la infusión. Los puntajes de ideación suicida disminuyeron significativamente en la Escala de Ideación Suicida (SSI) y artículos de tendencias suicidas de las escalas de calificación de la depresión

dentro de 40 minutos después de la infusión, y este efecto se mantuvo significativo a través de las primeras 4 horas después de la infusión. Las medidas de depresión, ansiedad y desesperanza se mejoraron significativamente en todos los tiempos. El segundo estudio confirmó las conclusiones del primero demostrando que la ideación suicida se ha mejorado 40 minutos después de la infusión, un hallazgo con enormes implicaciones para la salud pública.¹⁰

La infusión de ketamina ha demostrado inducir rápidos efectos antidepresivos en pacientes con síntomas depresivos durante los estados de pre-y post-operatorio, así como en el TDM comórbido con el síndrome de dolor y / o la dependencia del alcohol. Debido a la tendencia mencionada inherente de la ketamina para producir déficits cognitivos y efectos psicotomiméticos, su uso en este momento queda limitada a entornos de investigación. La exposición repetida a la infusión de ketamina también parece aumentar el riesgo de psicosis severa y más efectos disociativos y psico mimeticos

en los pacientes y sujetos sanos, lo que podría limitar su uso a largo plazo. Sin embargo, otro ensayo pequeño, reciente evaluó 10 pacientes con trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento que recibió repetidas infusiones de ketamina (seis infusiones durante 12 días).¹⁰

Los criterios de respuesta fueron recibidos por nueve pacientes después de la primera hasta la sexta infusión con la correspondiente reducción en los síntomas psicotomiméticos con cada infusión posterior, lo que sugiere que el bloqueo repetido NMDA es un enfoque viable para el tratamiento agudo, resistente al tratamiento MDD.¹⁰

Sin embargo, es importante destacar que los efectos a largo plazo sobre la anatomía y función del cerebro de utilización de la ketamina siguen siendo desconocidos. También es interesante observar que varias variables se han encontrado para predecir la respuesta inicial antidepresiva a la ketamina.¹⁰

2. Riluzol

El riluzol (2-amino-6-trifluorometoxi benzotiazol), que tiene propiedades tanto neuroprotectores y anticonvulsivo, es un modulador glutamatérgico aprobado por la FDA para el tratamiento de la ELA. Otros efectos potenciales incluyen la estimulación del factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF), y la síntesis de otros factores neurotróficos en astrocitos cultivados.¹⁰

En estudios clínicos, el riluzol ha demostrado efectos antidepresivos en pacientes con trastorno depresivo mayor. En el primer estudio abierto, 13 pacientes con trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento (68%) completaron el ensayo y todos habían mejorado significativamente en la semana seis. Un resultado similar se obtuvo con riluzol como tratamiento complementario para MDD; riluzol (50 mg / dos veces al día) los efectos inducidos por antidepresivos después de una semana de tratamiento, con una disminución significativa (36%) en la Escala de Depresión de Hamilton (HAM-D) las puntuaciones observadas entre quienes completaron el estudio.¹⁰

En un ensayo abierto de 14 pacientes con depresión bipolar, el riluzol se usa conjuntamente con el litio, los pacientes experimentaron una disminución del 60% en general en Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) las puntuaciones en las ocho semanas de tratamiento y una mejora significativa en la MADRS por cinco semanas. Un reciente estudio de etiqueta abierta que evaluó el uso conjunto de riluzol (100-200 mg / día durante seis semanas) en 14 pacientes con depresión bipolar encontró una reducción significativa en las puntuaciones HAM-D.¹⁰

Se encontró que el riluzol, también tiene importantes efectos terapéuticos en dos ensayos abiertos del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) y el trastorno compulsivo (TOC). Un pequeño estudio piloto (n = 14) de los pacientes con trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento que habían respondido a la ketamina evaluó el papel potencial del riluzol en la prevención de recaídas en el primer mes. El riluzol no fue más eficaz que el placebo en la prevención de recaídas en

este grupo de pacientes. Sin embargo, esta falta de respuesta puede en parte ser debido al pequeño número de sujetos asignados al azar. A pesar de su eficacia en el TDM y la depresión bipolar, no hay ninguna indicación de que el riluzol actúa más rápidamente que los antidepresivos existentes, sin embargo, puede representar una opción terapéutica importante en los casos resistentes al tratamiento.¹⁰

El Riluzol induce al NMDARs a pesar que no se conocen sus efectos directos sobre éste. También inhibe la liberación de glutamato mediante la inhibición de los canales de sodio dependientes de voltaje en las neuronas, su mejor mecanismo conocido. En la superficie de la membrana, aumenta el número de receptores AMPA así como GluR1y GluR2 aumentando la recaptación de glutamato.^{10, .11}

3. Citidina y Memantina

Citidina, un componente de pirimidina de ARN que regula disfuncion neuroglial de glutamato se ha evaluado clínicamente en la depresión bipolar. Un reciente estudio doble ciego, controlado con placebo evaluó

35 sujetos con depresión bipolar que recibieron valproato más citidina o placebo durante 12 semanas.^{10, 12}

Citidina más Valproato mejora los síntomas depresivos antes de Valproato más placebo; los efectos antidepresivos observados en el grupo de citidina se asocia positivamente con menores niveles de glutamato / glutamina frontal medial, lo que sugiere que los efectos terapéuticos de la administración de suplementos de citidina en la depresión bipolar se producen mediante la reducción de glutamato cerebral / niveles de glutamina.^{10, 12}

La memantina es un medicamento efectivo para tratar el deterioro cognitivo moderado a severo asociado con la enfermedad de Alzheimer y hay publicaciones de casos de depresión bipolar resistente al tratamiento que mejoraron tanto de los síntomas cognitivos y depresivos con su uso en estos pacientes.^{10, 13}

CONCLUSIONES

El glutamato es el principal neurotransmisor en el cerebro humano por lo que se se

podría esperar agentes que actúan sobre el sistema glutamatérgico tengan eficacia terapéutica en algunos trastornos psiquiátricos.

Los parámetros biológicos y biomarcadores son necesarios para determinar la relevancia clínica de los moduladores glutamatérgicos que se dirigen a receptores particulares / subunidades, en particular aquellos que puedan tener un perfil más sutil de efectos secundarios.

Por ahora riluzol y ketamina siguen representando los agentes mejor probados

Una estrategia farmacológica que podría ejercer un efecto antidepresivo rápido y sostenido en cuestión de horas o incluso días, podría tener un impacto sustancial beneficioso en la calidad de vida del paciente, así como la salud pública.

BIBLIOGRAFIA

1. Sanacora et al. *Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. Nature Reviews Drug Discovery. 2008, 7: 426-437*
2. Hashimoto K., Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: an historical overview and future directions. *Psychiatry Clin Neurosci, 64 (2010), p. 590*
3. Maeng S, Zarate C. The role of glutamate in mood disorders: Results from the ketamine in major depression study and the presumed cellular mechanism underlying its antidepressant effects. CURRENT PSYCHIATRY REPORTS, 2007, 9: 467-474.
4. Hashimoto K, The role of glutamate on the action of antidepressants. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2011, 35: 1558-1568*
5. Hashimoto K, Emerging role of glutamate in the pathophysiology of major depressive disorder. *Brain Research Reviews, 2009; 61: 105-123*
6. Scott Derek, Ehlers M. Glutamate Receptors, Ionotropic Encyclopedia of Biological Chemistry, 2004, Pages 213-219
7. David SM et al, AMPA Receptors: Molecular Biology and Pharmacology, Encyclopedia of Neuroscience 2009, 311–318
8. Machado R et al, Ketamine and the next generation of antidepressants with a rapid onset of action. *Pharmacology & Therapeutics, 2009; 123: 143-150*
9. Duman et al. Signaling pathways underlying the rapid antidepressant actions of ketamine. Neuropharmacology. 2012, 62: 35–41
10. Machado-Vieira et al, Novel glutamatergic agents for major depressive disorder and bipolar disorder. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 2012, 100: 678–687
11. Du Jing et al. *The Anticonvulsants Lamotrigine, Riluzole, and Valproate Differentially Regulate AMPA Receptor Membrane Localization: Relationship to Clinical Effects in Mood Neuropsychopharmacology (2007) 32, 793–802.*
12. Yoon et al. *Decreased Glutamate/Glutamine Levels May Mediate Cytidine's Efficacy in*

Treating Bipolar Depression: A Longitudinal Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study. Neuropsychopharmacology (2009) 34, 1810–1818

13. Teng and Demetrio. Memantine may acutely improve cognition and have a mood stabilizing effect in treatment-resistant bipolar disorder. *Rev Bras Psiquiatr*, 28 (2006), pp. 252–254



ACIDOS GRASOS Y SU PAPEL EN LA FUNCION COGNITIVA

Dra. Elsee Carolina Durón Suárez* – Dr. José Luis Cruz**

* Médico Residente Segundo año del Postgrado de Psiquiatría

** Médico Psiquiatra Docente Postgrado de Psiquiatría – Médico Asistencial
Instituto Hondureño de Seguridad Social.

RESUMEN

Los ácidos omega-3 ejercen una acción muy importante en las membranas neuronales, especialmente en las regiones sinápticas de las mismas (en áreas de sustancia gris), donde se acumulan en mayor proporción (representan el 15% de la composición total de ácidos grasos en el cerebro). Los efectos beneficiosos para la salud de los ácidos grasos omega-3, el ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) fueron descritos por primera vez en los esquimales de Groenlandia que consumían una dieta alta de pescado y tenía bajas tasas de enfermedad coronaria, asma, diabetes mellitus tipo 1, y esclerosis múltiple. Desde esa observación, el beneficio en la salud de los efectos de los ácidos grasos omega-3, se han extendido, e incluyen beneficios relacionados con el cáncer, la enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, psoriasis, y la salud mental.

PALABRAS CLAVES: ácidos grasos; Omega 3; membrana neuronal; cognición;

ABSTRACT

Omega-3 acids exert a very important role in neuronal membranes, particularly in the synaptic regions thereof (in areas of gray), where they accumulate in a greater proportion (representing 15% of the total composition of fatty acids in the brain). The beneficial health effects of omega-3 fatty acids, eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) were described for the first time in Greenland Eskimos who ate a diet high in fish and had low rates of coronary heart disease,

asthma, type 1 diabetes mellitus, and multiple sclerosis. From this observation, the health benefit of the effects of omega-3 fatty acids, have spread, and include benefits related to cancer, inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, psoriasis, and mental health.

KEYWORDS: fatty acids, Omega 3, neuronal membrane; cognition

INTRODUCCION

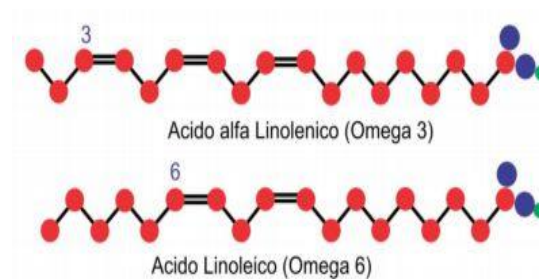
El cuerpo humano requiere de aproximadamente 50 nutrientes que son indispensables para su funcionamiento y desarrollo, dentro de los cuales se encuentran las vitaminas, los minerales, los aminoácidos (proteínas), los hidratos de carbono y los lípidos. Los lípidos forman parte de los tejidos de plantas y animales, estos se ven a) esteroides b) fosfolípidos c) esfingomielinas, d) ceras y e) grasas. Los principales componentes de todas las grasas son los ácidos grasos, que pueden ser saturados, monoinsaturados (AGMI) o poliinsaturados (AGPIs).¹

Existen dos AGPIs que el organismo no puede sintetizar, el ácido linoleico (AL) y el ácido alfa linolénico (ALN), que deben obtenerse de la dieta y se les conoce como *ácidos grasos indispensables (AGIs)*. También

conocidos como omega-6 (-6) u omega-3 (-3), respectivamente.

El AL es una molécula de 18 átomos de carbonos con dos dobles ligaduras, la primera su nomenclatura es 18:2 n6. El ALN también es una molécula de 18 átomos de carbonos con tres dobles ligaduras, la primera su nomenclatura es 18:3.

Figura 1 Estructura Química



Dentro del organismo, los AGIs se pueden convertir en otros AGPIs de cadena más larga (AGPIs-CL) con más insaturaciones, como el ácido araquidónico (AA), el ácido eicosapentaenoico (AEP) y el ácido docosahexaenoico (ADH).

Los ácidos grasos esenciales son aquellos de cadena larga que el cuerpo no puede sintetizar o que sintetiza en escasa cantidad, por lo que requieren ser suplementados en la dieta para cubrir las funciones metabólicas que desempeñan, como formar parte importante de las membranas celulares.

En la actualidad, según la Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de los Alimentos (AFSSA), la dieta en los países desarrollados proporciona suficiente concentración de omega 6 y muy baja de omega 3, con una relación omega 6/omega 3 insuficiente para el adecuado funcionamiento de la neuroconducción.

Aunque la Cantidad Diaria Recomendada (CDR) no está establecida, sí que se conoce que factores como el estrés, las alergias, las enfermedades y las dietas ricas en alimentos fritos incrementan las necesidades de AGEs. Se estiman unos requerimientos diarios de ácido linoleico entre 3 y 6 gramos o el 1-2%

del consumo calórico total diario para prevenir los síntomas debidos a su deficiencia.²

Tabla. 1 Requerimiento de ácidos grasos para una dieta de 2,000 calorías

Ácidos grasos	Requerimiento en gramos
Ac. linoleico (omega 6)	9 grs
Ac. alfa- linolenico (omega 3)	2 grs
Eicosapentaenoico (EPA)	1 gr
Docosahexaenoico (DHA)	0,2 grs
Ac. Oleico (omega 9)	33 grs

Los ácidos grasos polinsaturados de cadena larga son metabólicamente muy activos. La mayor concentración se encuentra en el sistema nervioso, predominantemente en las membranas neuronales. Los más abundantes son el ácido docosahexaenoico (DHA) —que participa principalmente en las sinapsis neuronales, donde interviene en la señalización neuronal y

formación de neurotransmisores, aumentando la permeabilidad neuronal mediante la activación de los canales de sodio— y el ácido eicosapentaenoico (EPA), que es precursor del DHA y un importante activador de metabolismo en el SNC, además de que favorece la generación de eicosanoides y citosinas.^{1,3,4}

EFFECTOS BIOLÓGICOS Y LA RELACION OMEGA 6\ OMEGA 3

El cerebro se considera particularmente sensible al daño oxidativo, y es así como el envejecimiento es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de trastornos neurológicos degenerativos. Diferentes ensayos clínicos en enfermedades neurodegenerativas realizados recientemente, han demostrado la eficacia de los ácidos grasos polinsaturados de cadena larga (AGPICL) omega-3 y de diversos antioxidantes naturales en la prevención y/o el tratamiento de estas enfermedades, siendo la prevención del daño causado por el estrés oxidativo a nivel cerebral una de las

hipótesis hasta ahora más estudiadas.⁵

Estudios realizados en roedores han demostrado que una ingesta deficiente de ácidos grasos polinsaturados de cadena larga (AGPICL omega-3) produce pérdida de la memoria, dificultades en el aprendizaje, y alteraciones cognitivas y de la agudeza visual. La suplementación de la dieta con aceite de origen marino con alto contenido de AGPICL omega-3 revierte la totalidad de esas alteraciones.^{2,5,6}

Las patologías psiquiátricas, como la depresión o la demencia cognitiva y las patologías neurodegenerativas, como la Enfermedad de Alzheimer y la Esclerosis Múltiple, se caracterizan por la presencia en los pacientes de una baja concentración plasmática y cerebral de ácidos grasos polinsaturados de cadena larga (AGPICL omega-3). Estudios epidemiológicos han demostrado que individuos que presentan un consumo frecuente de pescados grasos y/o de suplementos nutricionales con ácidos grasos polinsaturados de cadena

larga (AGPICL omega-3), presentan un menor riesgo de presentar este tipo de enfermedades en comparación con aquellos que acusan una baja ingesta de estos ácidos grasos.⁶

La ingesta de ácidos grasos polinsaturados de cadena larga (AGPICL omega-3 y omega-6) afecta la composición lipídica de las membranas celulares, particularmente la composición de los fosfolípidos de las membranas neuronales. Los ácidos grasos de cadena larga pueden modular las señales eléctricas y los mecanismos de transducción a nivel de membrana, principalmente a través de interacciones con canales iónicos, transportadores y/o sus receptores. El ácido docosahexaenoico (ADH), junto con el ácido araquidónico (AA), se incorpora a los fosfolípidos de las membranas neuronales otorgándole a éstas propiedades estructurales y físico-químicas esenciales para su funcionamiento. Además, la composición de ácidos grasos determina las propiedades biofísicas de las membranas neuronales,

influyendo directamente en el proceso de neurotransmisión. Una mayor concentración de omega-3 le otorga una mayor fluidez a las membranas plasmáticas, facilitando a su vez el transporte de neurotransmisores. El ácido docosahexaenoico (ADH), junto con el ácido araquidónico (AA) son los principales ácidos grasos polinsaturados de cadena larga presentes en las membranas de las células cerebrales y de la retina.^{2,3}

La relación en el consumo (en peso) de ácidos grasos omega-6/omega-3 a principios del siglo XX era 5:1 a 10:1 en promedio, mientras que en la actualidad esta relación ha aumentado a razones cercanas a 20:1 en muchos países de occidente. En las últimas décadas el consumo de omega-3 a través de la dieta, ha disminuido considerablemente, especialmente en los países occidentales. Situación que ha sido generada, en gran parte, por un aumento considerable en el consumo de aceites vegetales (soya, maravilla y maíz) ricos en ácidos grasos omega-6, específicamente ácido linoleico (AL) y carne (vacuno y

cerdo) las que aportan cantidades importantes de ácido araquidónico (AA). Ninguno de estos alimentos aporta ácido eicosapentaenoico (EPA) y/o ácido docosahexaenoico (DHA).⁴

DETERIORO COGNITIVO Y ACIDOS OMEGA 3

Con el envejecimiento, especialmente en ancianos con la enfermedad de Alzheimer, parece que los niveles de ácido docosahexaenoico (DHA) en el cerebro tienden a disminuir; este dato sugiere que este descenso contribuye tanto al deterioro de la memoria como a la afectación de otras funciones cognitivas.^{6,7}

Los ácidos grasos de cadena larga omega-3 poseen múltiples mecanismos de acción en el cerebro y el sistema vascular que podrían generar cierta protección contra el declive cognitivo y la demencia.

Estos son un componente esencial de la membrana fosfolipídica, por lo que su importancia es vital para la estabilidad de la estructura dinámica y la actividad funcional de las

membranas neuronales, por lo que pueden alterar la fluidez de la membrana lipídica (desplazando al colesterol de la misma) y promover la plasticidad sináptica, que es esencial para los procesos de aprendizaje, memoria y otros procesos cognitivos.^{7,8}

Asimismo, actúan como fuentes de comunicación para segundos mensajeros entre neuronas, mejoran el acoplamiento de las proteínas G que intervienen en muchas vías de transducción de señales e intervienen en funciones de transcripción directa relacionada con los lípidos.⁴

Existen procesos inflamatorios implicados en el desarrollo de la demencia. Los ácidos grasos omega-3 podrían figurar como agentes protectores por su acción antiinflamatoria, reduciendo la producción de ácido araquidónico y sus metabolitos, del factor de necrosis tumoral o de ciertos tipos de interleuquina.

FISIOLOGIA

Los AG Omega-3 ingeridos en la dieta se incorporan rápidamente a los depósitos grasos y fosfolípidos del organismo que debido a su falta de capacidad de síntesis dependen íntegramente de la dieta.

Estos ácidos grasos son utilizados para la síntesis de moléculas como los eicosanoides. La ruta metabólica de síntesis comienza con la toma de un ácido graso de los fosfolípidos de membrana usando la fosfolipasa A2. Dependiendo del tipo de ácido graso polinsaturado de cadena larga (Omega-3 versus Omega-6) que ingrese en la ruta metabólica de síntesis de los eicosanoides se obtendrán moléculas con muy diferente actividad.⁸

Cuando el precursor es Omega-6 el resultado es la síntesis de tromboxano A2, prostaglandina E2 y leucotrieno B4, C4 y D4, moléculas con potente efecto agregante plaquetario y mediadores de la inflamación. Mientras que si el precursor de la ruta metabólica es un Omega-3 (EPA o DHA) se produce

tromboxano A3, prostaglandina E3 y leucotrieno B5, C5 y D5 con un débil efecto agregante plaquetario y una menor actividad como medidores de la inflamación. El efecto final de esta ruta metabólica es un efecto antiinflamatorio por modulación de sus mediadores inflamatorios al sustituirlos por otra serie de moléculas de menor actividad pro-inflamatoria.^{2,8}

Los ácidos grasos Omega-3 también tienen la capacidad de modular muchos otros procesos del sistema inmunitario como la producción de citoquinas, expresión de receptores de membrana, respuesta a mitógenos por parte de las células inmunes, producción de especies oxidantes, producción y tipo de eicosanoides, capacidad de fagocitosis, quimiotaxis, apoptosis, ejerciendo un efecto inmunomodulador.²

Los tejidos neuronales como el cerebro, la retina y las membranas sinápticas particularmente contienen cantidades elevadas de ácidos docosahexaenoicos. Esto implica la acción de los ácidos grasos de este

tipo en las funciones de sinapsis, además conduce a que la deficiencia del ácido araquidónico altere la transmisión dopaminérgica en la corteza frontal y también a que la presencia de ácidos grasos omega-3 afecte la actividad celular de la bomba y los canales de sodio. También la composición lipídica de las membranas afecta la estructura terciaria y cuaternaria de los receptores (colinérgicos, dopaminérgicos, adrenérgicos) y la función asociada a la transmisión de impulsos nerviosos.^{2,4,9,10}

Los ácidos grasos polinsaturados también tienen influencia sobre la migración celular y la apoptosis, contribuyen en la sinaptogénesis y están involucradas en las vías de transmisión colinérgica, serotoninérgica y la transmisión catecolaminérgica.¹¹

FISIOPATOLOGIA

Los estudios en animales han demostrado que los ácidos omega-3 puede desempeñar un papel en el desarrollo cognitivo y la deficiencia de ácidos grasos omega-3 deteriora la

capacidad para responder a la estimulación ambiental en ratas, lo que sugiere que la disposición de Omega-3 y omega-6 para el cerebro en desarrollo puede ser necesario para el crecimiento normal y el desarrollo funcional normal.¹⁰

Estudios epidemiológicos muestran disminuciones asociadas de ácido docosahexaenoico (DHA) en plasma con el deterioro cognitivo en personas sanas de edad avanzada y en pacientes con enfermedad de Alzheimer (AD). Las poblaciones con alta la ingesta de DHA y una mayor concentración en plasma de DHA tienen un menor riesgo de deterioro cognitivo o enfermedad de Alzheimer.¹¹

La deficiencia de omega-3 en el cerebro de rata se ha asociado con la biosíntesis de catecolaminas reducida y disminución de la capacidad de aprendizaje, con un menor densidad de vesículas sinápticas en el hipocampo, mientras que la administración crónica de los omega-3 ayuda a mejorar el aprendizaje de referencia relacionado con la

memoria, probablemente debido a la neuroplasticidad (aumento de las membranas neuronales).^{5,8}

Los estudios clínicos muestran que el rendimiento cognitivo mejora con el omega-3 y los diferentes mecanismos que se han propuesto para explicar este efecto, tales como aumento los niveles de acetilcolina del hipocampo, el efecto antiinflamatorio de los ácidos grasos omega-3, la disminución del riesgo de enfermedad cerebro vascular (ECV) o una mayor neuroplasticidad.

Sobre la base de estos mecanismos, se han comunicado efectos positivos de omega-3 en la demencia, la esquizofrenia y de otras enfermedades del sistema nervioso.¹²

En un estudio publicado por He C, et al.¹³ se enfatiza que en modelos animales la deficiencia de DHA se traduce en un pobre desempeño de las distintas pruebas cognoscitivas y conductuales, mientras que la suplementación lleva a una recuperación de la capacidad de

aprendizaje y habilidades relacionadas con la memoria.^{13,14}

La descripción de los efectos sobre la depresión, aunque controversial, ha llevado a la conclusión de que los ácidos grasos omega-3 pueden afectar no sólo las funciones cognitivas, sino también el estado de ánimo por lo que puede actuar como un estabilizador del estado de ánimo.¹⁰

La hipótesis con respecto al uso de ácido graso Omega-3 como un tratamiento potencial para los trastornos afectivos se originó a partir de similitudes entre la acción de los estabilizadores del estado de ánimo comunes (Litio y el valproato (VPA) y el ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) en transducción de las vías de señal moduladora.

El Litio, VPA, y los ácidos grasos O-3 (EPA y DHA) ejercen acciones inhibitorias en varios sitios en la cascada del segundo mensajero, lo que puede explicar los efectos de

estos medicamentos estabilizadores del ánimo.

En particular, los cuatro compuestos afectan la actividad de la proteína quinasa C (PKC). La actividad de la PKC es dependiente de calcio, es un enzima dependiente que es abundante en el cerebro, y desempeña papeles importantes en la regulación de pre-y post-sináptica de la transmisión sináptica a través de efectos sobre liberación de neurotransmisores, expresión de receptores y canales iónicos, excitabilidad neuronal, y la expresión génica.^{6,10}

En consecuencia, los omega-3 son capaces de modular la señal de muchos mecanismos de transducción que operan a nivel sináptico. La Infancia y la vejez son dos periodos críticos y vulnerables en los que el suministro de ácidos grasos omega-3 (PUFAs) sería fundamental para un funcionamiento cerebral adecuado. En estos períodos, la deficiencia se asocia con déficit de aprendizaje y memoria, sistemas sensoriales y estado de ánimo. Además, la

deficiencia en infancia podría producir retraso en el desarrollo del cerebro, y producir efectos irreversibles, mientras que la misma deficiencia en envejecimiento podría implicar aceleración en el deterioro de la función cerebral.⁵

CONCLUSIONES

1.- La importancia de las funciones a nivel central de los ácidos omega-3 tiene sustento desde el plano neurobiológico, especialmente en sus acciones como estabilizador de las membranas neuronales y, en consecuencia, optimizando diversos sistemas de comunicación.

2.- Los ácidos omega-3 presentan acción neuroprotectora (por mecanismos antiinflamatorios, antioxidativos, antiapoptóticos y cardioprotectores), participando también en la neurogénesis e incluso interviniendo positivamente en ciertos procesos neurodegenerativos.

3.- El rendimiento cognitivo mejora con la administración de suplementos de omega-3 debido al aumento de los

niveles de acetilcolina del hipocampo, los efectos antiinflamatorios de los ácidos grasos omega-3, la disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular o neuroplasticidad mayor.

4.- Dado las similitudes entre los mecanismos de acción entre los ácidos grasos O-3 y los estabilizadores del estado de ánimo estándar (litio y VPA), los ácidos o-3 grasos pueden proporcionar una alternativa a estándar de tratamiento farmacológico para BD.

BIBLIOGRAFIA

1.- Systematic review of the efficacy and safety of omega 3 and omega 6 fatty acid supplementation in developmental neurological disorders. Bol Med Hosp Infant Mex 2012;69(4):265-270

2.- Z.S. Tan, MD, MPH, W.S. Harris, PhD, A.S. Beiser, PhD. Et al. Red blood cell omega-3 fatty acid levels and markers of accelerated brain aging. Neurology vol 2; 28, 2012

3.-Omega-3 Fatty Acids, Neurodegenerative And Psychiatric Diseases: A New Preventive And Therapeutic Approach. Rev Chil Nutr Vol. 36, N°4, Diciembre 2009

4.- Evolutionary Aspects of Diet: The Omega-6/Omega-3 Ratio and the Brain. Artemis P. Simopoulos. Mol Neurobiol (2011) 44:203–215

5.- Arab-Tehrany E., M. Jacquot, Gaiani C. et all. Beneficial effects and oxidative stability of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids. Trends in Food Science & Technology 25 (2012) 24e33

6.- The omega-3 fatty acids in the prevention of Alzheimer's disease. Alzheimer. Real Invest Demenc. 2011;49:12-18.

7.- Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cognition throughout the lifespan: A review. Nutritional Neuroscience 2011 VOL. 14 NO. 5.

8.- Molecular mechanisms of action polyunsaturated fatty acids and their

health benefits. Invest. Clinical Rew. Vol. 57 No 3 pp. 457-472.

9.- Omega-3 Fatty Acid Deficiency during Brain Maturation Reduces Neuronal and Behavioral Plasticity in Adulthood. Journal of Physiology Vol 590 , No 10 , pp 2485-2499 , May 2012

10.- S. Shina, Dixona E. , Oral fish oil restores striatal dopamine release after traumatic brain injury. Neuroscience Letters 496 (2011) 168–171

11.- G.P.Eckert,etal.,Omega-3 fatty acids in neurodegenerative diseases: Focus on mitochondria, Prostaglandins Leukotrienes Essent. Fatty Acids (2012)

12.- Omega-3 fatty acids in bipolar disorder: Clinical and research considerations. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 75 (2010) 315–321

13.- K. Yurko-Mauro et al. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive

decline. Alzheimer's & Dementia 6 (2010) 456–464

14.- N. Gholamian*, M. Noorbakhshnia et al. Effects of omega-3 oil, on calmodulin kinase II gene expression in the hippocampus of rat during memory formation. Research in Pharmaceutical Sciences, 2012; 7 (5)

15.- Leyva-Rendón A. DHA and brain function: What are the benefits? Journal of Neuroscience, November-December 2011, 12 (6): 365-372



Trastornos Mentales asociados al Bullying: Datos en dos institutos de educación media de Tegucigalpa. 2013

Dr. Octavio López; Dr. Alex Alcerro; Dra. Sarahi Olivera.

Postgrado de Psiquiatría de Honduras – Universidad Nacional Autónoma de Honduras – Hospital Psiquiátrico Dr. Mario Mendoza.

INTRODUCCIÓN

La violencia juvenil, comprende un abanico de actos agresivos que van desde la intimidación y las peleas hasta formas más graves de agresión y el homicidio. En todos los países, los varones jóvenes son tanto los principales perpetradores como las principales víctimas de los homicidios.¹

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó en el Proyecto Atlas² que un 20% de niños(as) y adolescentes sufren de un trastorno mental y que hasta un 50% de los trastornos mentales del adulto, tienen su inicio en la infancia y adolescencia.

En cuanto a las prevalencia de trastornos mentales en adolescentes no se tiene información en Honduras. Siendo Honduras uno de los países más violentos del mundo, se consideró importante investigar el papel que juega el “Bullying” en la producción de trastornos mentales en la población estudiantil de 11 a 19 años de edad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal en una muestra aleatoria representativa de adolescentes del sector educativo formal en dos institutos del casco urbano de Tegucigalpa, Honduras.

Población y muestra:

De 136,950³ estudiantes de secundaria en Tegucigalpa, con nivel de confianza 95%, poder estadístico 80%, prevalencia trastornos psiquiátricos en adolescentes de 15% (± 5%)⁴, el estudio requirió un tamaño de muestra de 200 estudiantes.

Criterios de Inclusión:

Todo estudiante del Centro Educativo encuestado, que acepte participar en el estudio.

Criterios de Exclusión:

Estudiantes del Centro Educativo encuestado que sea mayor de 19 años con 364 días o que tenga una edad menor de 11 años.

Instrumentos utilizados:

Para conductas de riesgo y violencia: Cuestionario Sobre Salud y Hábitos de Vida en la Adolescencia,³ y para el estudio de trastornos mentales: “Mini International Neuropsychiatry Interview”⁴ para Niños y Adolescentes versión 1.1 en español.

RESULTADOS

En la tabla #1 se hace un resumen de los datos generales de los participantes estudiados.

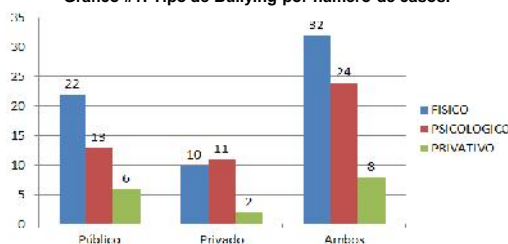
RESULTADOS

Tabla #1: Datos Generales

DATO	INSTITUTO PÚBLICO	INSTITUTO PRIVADO	AMBOS INSTITUTOS
Edad promedio	15.4 años	14.5 años	15.0 años
Sexo masculino	82.7%	54.5%	64.1%
Relación H:M	4:1	1:1	3:1
Numero de habitantes	5.8 habitantes/casa	5.0 habitantes/casa	5.4 habitantes/casa
Familia bi-parental	60.0%	48.3%	50.5%
Hijo único	8.3%	17.7%	12.6%
Hijo mayor	35.0%	33.4%	34.2%
Tiene religión	84%	81.4%	82.7%
Conducta de riesgo	67.5%	70.0%	72.1%
Promedio de C.R.	1.6	1.6	1.6

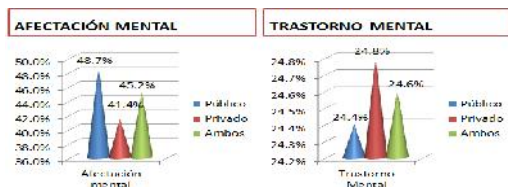
En el gráfico #1 se expresa el número de casos reportados por tipo de Bullying en la población estudiada.

Gráfico #1: Tipo de Bullying por número de casos.



El gráfico #2 muestra, las prevalencias de las afectaciones y trastornos mentales por instituto.

Gráfico #2: Prevalencia de afectación mental y trastorno mental en general



Con respecto a las afectaciones y trastornos mentales que se encontraron con mayor prevalencia, se enumeran las primeras cinco a continuación: (1) Ideación suicida en general, (2) Trastorno de angustia en general, (3) Trastorno de ansiedad generalizada, (4) Agorafobia y (5) Fobia social. En relación al consumo de alcohol y drogas se obtuvo lo siguiente: 8% presentó dependencia al alcohol, 7.6% había probado el alcohol y 2.3% para la drogas ilegales.

La tabla #2 muestra las prevalencias por tipo de Bullying en cada instituto y en general.

Tabla #2: Prevalencias de los tipos de Bullying según instituto.

	BULLYING GENERAL	BULLYING FÍSICO	BULLYING PSICOLÓGICO	BULLYING PRIVATIVO
Público	21.2%	14.1%	8.3%	2.7%
Privado	10.3%	8.3%	7.6%	0.7%
Ambos	16.0%	10.3%	8.0%	2.0%

Se encontró como factor asociado para ser víctima de Bullying en general: pertenecer a un instituto público (O.R. 2.3 p<0.05) y ser del sexo masculino (O.R. 2.2 p<0.05). Para ser víctima de Bullying físico se asoció con pertenecer al instituto público (O.R. 2.2 p<0.05).

En la tabla #3, se presenta al Bullying como factor asociado para las afectaciones y trastornos mentales.

Tabla #3: Asociación del Bullying con las afectaciones y trastornos mentales.

Relación de:	Con:	O.R.:	p=
Bullying general	Ideación suicida pasada	2.2	p=0.03
	Ideación suicida actual	2.2	p=0.06*
	Ideación suicida en general	2.7	p<0.01
	Trastorno de angustia pasado	2.5	p=0.09*
	Trastorno de angustia en general	2.2	p=0.03
Bullying físico	Fobia social	4.6	p<0.01
	Consumo único/ocasional de alcohol	3.9	p=0.01
Bullying psicológico	Ideación suicida en general	2.2	p=0.04
	Ideación suicida en general	2.2	p=0.05
Bullying privativo	Agorafobia	4.3	p=0.01
	Fobias social	6.4	p<0.01

CONCLUSIONES

La prevalencia del Bullying en general fue de 16%, siendo el físico el más frecuente el físico (10.3%), psicológico (8.0%) y privativo (2.0%). Su mayor asociación fue con la fobia social (O.R. 4.6 p<0.01), consumo ocasional y/o único de alcohol (O.R. 3.9 p=0.01) e ideación suicida en general (O.R. 2.7 p<0.01). Se recomienda la creación de unidades que proporcionen prevención, educación y el debido soporte a estos alumnos que han sufrido Bullying.

Limitaciones: Dentro de las limitaciones de este estudio fue no haber estudiado el cyber-bullying, una nueva forma de bullying que está afectando a los estudiantes.

BIBLIOGRAFÍA

- Organización Mundial de la Salud – Organización Panamericana de la Salud. Resumen del informe mundial sobre la violencia y la salud. Washington D.C. 2002 pg. 1 – 62.
- Myron L. Belfer, Child and adolescent mental disorders: the magnitude of the problem across the globe. Journal of Child Psychology and Psychiatry. Vol. 49, Issue 3, March 2008.
- Secretaría de Educación de Honduras. Sistema de Estadística Educativa. <http://estadisticas.se.gob.hn/>
- Duarte C, et al, Child Mental Health in Latin America: Present and Future Epidemiologic Research. The International Journal of Psychiatry in Medicine. Vol.33, No.3, 2003.
- Lozano F, Giménez A, Cabrera JM, Fernández A, Lewy E, Salas F, y col. Violencia: "Caracterización de la población adolescente de instituciones educativas de la región oeste de Montevideo - Uruguay en relación a la situación de violencia en que viven". Documentos OPS - OMS. Julio 2010.
- DV Sheehan, Colon-Soto M, Diaz V, Soto O. Mini International Neuropsychiatric Interview. MINI-KID. Versión 1.1 Enero 2000

AGRADECIMIENTOS

- A los Dres. Américo Reyes, Mario Aguilar y Manuel Sierra por su apoyo e instrucción en el diseño del trabajo.
- A los médicos residentes del postgrado de psiquiatría. Por su colaboración en la aplicación de instrumentos.
- A Wilson Laínez, Denis Cardona, Jorge Berrios, Miguel Arita, Marcelino Girón y Enrique Ramírez por su valioso apoyo en la tabulación de datos y aplicación de instrumentos.





Esquizofrenia de inicio temprano

Rueda L, García E, Zelaya M, Munguía A

Postgrado de Psiquiatría/Universidad Nacional Autónoma de Honduras



Objetivo

Discutir el curso evolutivo de un caso clínico de esquizofrenia de inicio temprano en un paciente evaluado y monitoreado por el servicio de psiquiatría infantil del Hospital Mario Mendoza.

Reporte de caso

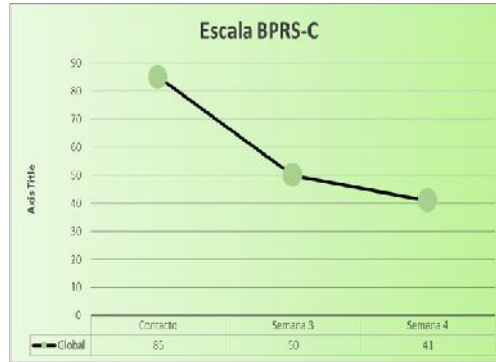
Paciente masculino, de 6 años de edad, con antecedentes familiares de esquizofrenia, producto pretérmino (35 semanas de gestación), quien nació por cesárea indicada por sufrimiento fetal agudo, con bajo peso al nacer (1800 gramos). Actualmente alumno de preescolar quien a los 2 años de edad inicia con manifestaciones de inquietud motora y fuga del entorno. Un año después, presenta agresividad física, neologismos y ecolalia. Al referirse a él mismo, habla en tercera persona. No mide el riesgo y se expone a situaciones de peligro. Manifiesta conducta destructiva, desinhibida y bizarra (mata gatos les arranca la cabeza, aplasta con pie a pollos). No socializa con nadie, no tiene amigos, en el kínder le dicen "el loco"

Camina sin propósito, presenta soliloquios dialogados, lenguaje incoherente. Su madre lo baña, y cambia de ropa ya que no es capaz de vestirse adecuadamente. Su maestra refiere que se toca el pene, el ano y se masturba frente a sus compañeros, se esconde en el baño para ver a sus compañeras desnudas y su madre refiere que le gusta ver a su padre desnudo. Fue evaluado por neuropediatra quien descarta patología neurológica y refiere al servicio de psiquiatría infantil.

La imagen inferior muestra la limitación en las funciones corticales del paciente al momento de pedirle realizar un dibujo para las pruebas proyectivas.



Resultados



Al momento de la consulta, se encontró conciente, inatento, desorientado globalmente, no fue posible evaluar su memoria, hiperactivo, conducta alucinatoria con soliloquios y risa inmotivada, irritabilidad, neologismos y ecolalia. A partir de la tercera semana de tratamiento con risperidona a dosis de 1.5 mg vo hora sueño muestra mejoría significativa en su comportamiento y a pesar de continuar distráctil, está orientado en persona, sin alteración de conducta motora, hace contacto visual, obedece órdenes en casa y escuela, no está irritable ni agresivo, mejoró su funcionamiento social y familiar. Persiste conducta alucinatoria.

La escala BPRS-C¹ muestra reducción significativa en el puntaje global a partir del inicio del tratamiento. (Ver gráfico)

Discusión

La esquizofrenia de inicio muy temprano es un trastorno del desarrollo neurológico que se define por la aparición de los síntomas antes de los 13 años de edad y de inicio temprano antes de los 18 años.² Clínicamente su curso evolutivo se diferencia en fases de acuerdo con diversas manifestaciones³ o de acuerdo al grupo de edad.⁴

Hasta los seis años de edad puede aparecer alucinaciones, ideas delirantes y alteraciones del lenguaje, aunque es difícil diagnosticar por la presencia del pensamiento mágico a esta edad. Etiológicamente se relaciona con herencia familiar, infecciones virales in útero, nacimiento en los meses de invierno e infecciones en la infancia temprana. Las complicaciones obstétricas se asocian con un mayor riesgo para la esquizofrenia de inicio temprano debido a los efectos neurotóxicos provocados por la hipoxia fetal.⁵

Este trastorno provoca un deterioro significativo en la funcionalidad al menos en la mitad de los pacientes. El tratamiento de elección en estos casos es risperidona⁶ considerando la menor presencia de efectos adversos y contribución a reducir el impacto cognitivo.

Conclusiones

La edad de aparición de la esquizofrenia de inicio muy temprano se considera antes de los 13 años, nuestro caso corresponde con la sintomatología descrita para antes de los seis años, lo que coincide con datos encontrados en nuestra revisión bibliográfica.

El tratamiento con risperidona mostró buenos resultados en la evolución del paciente por lo tanto se considera como una alternativa de tratamiento válida.

Referencias

1. Child and Adolescent Mental Health. 17 (4), 2012, 222-230
2. Journal of the American Academy of Child & Adolescents Psychiatry, 51 (5), 2012, 496 -505
3. Schizophrenia Research. 131 2011, 112-119
4. Journal of the American Academy of Child & Adolescents Psychiatry, 46, 2007, 979-988
5. Psychiatry Research. 200 (2-3), 2012. 214-217.
6. Am J Psychiatry. 2008, 165: 1420-1431.

SÍNDROME DE CHARLES BONNET – A PROPOSITO DE UN CASO

DRA. CECILIA CARIAS, DRA. XENIA REGALADO, DR. OCTAVIO LÓPEZ

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE HONDURAS

POSTGRADO DE PSIQUIATRÍA DE HONDURAS

HOSPITAL PSIQUIATRICO DR. MARIO MENDOZA



INTRODUCCIÓN

El síndrome de Charles Bonnet (SCB) se caracteriza por alucinaciones visuales complejas formadas y recurrentes en personas psicológicamente normales, frecuentemente asociado a patología ocular.¹ El síndrome lleva el nombre de Charles Bonnet, un naturalista y filósofo suizo,² que en 1760 describió por primera vez el síndrome, en su abuelo que experimentaba alucinaciones visuales a pesar de ser ciego a causa de una catarata.³

El SCB o "Síndrome del Ojo Fantasma", es de particular interés ya que la prevalencia se ha informado que afecta desde un 1,4% hasta un 40% de los pacientes con oftalmopatías.⁴ Es importante señalar que suele ocurrir en personas de edad avanzada, pero también se ha descrito en pacientes más jóvenes e incluso en niños. Es necesario considerar este diagnóstico en pacientes con disminución de la agudeza visual o defectos del campo visual que reportan alucinaciones visuales.⁵ A continuación se presenta un reporte de caso con su diagnóstico diferencial.

CASO CLÍNICO

Femenina, de 29 años de edad, mestiza, soltera, bachiller en ciencias y letras, ama de casa, nacida y procedente del Olingo, Danlí, El Paraíso.

SP: Alucinaciones visuales.

HEA: Paciente con antecedentes de Diabetes Mellitus tipo I, hace 8 años le indicaron tratamiento con insulina NPH, la paciente no quería inyectarse por lo que le iniciaron tratamiento vía oral con glibenclamida. No lo tomaba todos los días y no cuidaba su dieta; tenía episodios de hiperglicemia frecuentemente.

Hace 4 años inicia con disminución de la agudeza visual y hace 1 año pierde totalmente la visión, fue referida a oftalmólogo y asistió 8 meses después de ser referida. Este año fue ingresada por 7 días en el Hospital General San Felipe, por presentar edema de miembros inferiores que evolucionó a anasarca. Fue referida a continuación al Hospital Escuela Universitario, por presentar una convulsión tónico-clónica por hipoglicemia posteriormente presenta cambios de conducta, habla incoherente, agresividad física y verbal hacia la madre, amenazaba de muerte al personal médico, se quitaba catéteres; fue sedada con diazepam 10mg I.V. cada 8 horas y sujeta por 3 días, cuadro anterior sede al cuarto día. Al sexto día de internamiento es inconsultada con psiquiatría por presentar alucinaciones visuales (veía la mitad superior de 4 niños y 2 hombres con camisa negra que bailaban al lado de su cama, 3 mujeres y un niño pequeño que cargaba a un bebe desnudo), duraban 1 minuto y medio, episódicas, ocurrían dos veces al día y no presentaba sonidos asociados. La paciente refiere episodios similares hace 6 meses. Seis días después de iniciado el cuadro, recibe primera dosis de risperidona de 1.5mg /día. Hace 1 año presenta tristeza con llanto fácil, ideas sobrealzadas de minusvalía, de culpa, anhedonia, descuido del aseo personal, perspectiva negativa del futuro, ideas de muerte e ideación suicida (ingiriendo medicamentos o ahorcándose), nunca lo ha intentado.

FOGS: Alteración del sueño, con hipersomnio durante el día (duerme aproximadamente 10 horas durante el día).

IOAS: Ver convulsión tónico – clónica descrita en la HEA.

Antecedentes Personales:

Abuso sexual: Jefe de la paciente intento abusar sexualmente de la paciente.

Historia escolar: inicio escuela a los 7^a, repitió 4^o grado de primaria. Se retiraba constantemente de sus estudios perdiendo varios años escolares. Terminó la escuela primaria a los 15 años y se graduó de bachiller en ciencias y letras a los 25 años.

Historia laboral: trabajo como niñera por 2 meses a los 21^a, renunció por acoso sexual. Trabajó como empleada doméstica a los 22^a, renunció por que no quería trabajar. Trabajó como impulsadora en Supermercado por 3 meses, renunció por el mismo motivo anterior

Antecedentes Personales Patológicos:

Diabetes Mellitus Tipo 1
Glaucoma neo vascular terminal
Catarata bilateral
Retinopatía diabética
Insuficiencia Renal Aguda
Miocardiopatía Dilatada en Estudio

Antecedentes Familiares Psiquiátricos:

Madre con trastorno depresivo tratado con amitriptilina en el Hospital Psiquiátrico Dr. Mario Mendoza

Antecedentes Personales Psiquiátricos:

Ninguno.

Examen Físico:

SIGNOS VITALES ESTABLES.

ROAS:

Ojos: simétricos con edema palpebral, fondo de ojo no valorable por cornea blanquecina.



Extremidades: con presencia de edema bilateral +++, que llegaba hasta rodilla.

Examen Neurológico:

II y III par craneal no valorables. Resto normal.

Examen Mental:

Apariencia general:

paciente femenina en la tercera década de la vida, cuya edad real concuerda con edad aparente, mestizo, buena higiene personal, viste ropa intrahospitalaria adecuada, biotipo mesomórfico, buen estado nutricional, con facies de enfermedad crónica, abotagada. Luce tranquila, colaboradora a la entrevista. Permanece acostada en cama hospitalaria durante la entrevista.

Consciente, atenta, orientada globalmente, memoria conservada, **sensopercepción: con alucinaciones visuales complejas**, conducta motora sin alteraciones, afecto con tono depresivo, pensamiento con ideas sobrevaloradas de minusvalía y culpa, Insight: IV/VI y juicio adecuado.

RESULTADOS

Gabinete 15/9: Hemograma: normal. Glucosa 91mg/dl, BUN: 31mg/dl, ácido úrico 3.5mg/dl, creatinina 0.49mg/dl, proteínas totales 5.5mg/dl, colesterol 231mg/dl, triglicéridos 247mU/l. Na+: 138mEq/l K+: 4.7mEq/l.

27/9: Hemograma normal, Glucosa 84mg/dl, BUN: 49mg/dl, Creatinina 1.5mg/dl Ca++: 8.5mEq/l

Química especial: péptido C y perfil tiroideo normales. (TSH 2.56 y T4 libre 1.3).

General de orina: Proteínas ++, cilindros de 0 a 5 por campo.

E.E.G.: sin alteraciones.

E.K.G.: sin alteraciones.

ECOCARDIOGRAMA: dilatación de cuatro cámaras, e hipertrofia ventricular izquierda excéntrica y valvulopatía de bajo flujo.

RESONANCIA MAGNÉTICA: normal.

HAM-D: 14 puntos, equivalente a trastorno depresivo mayor moderado. **PANNS:** no reportó psicosis, ni presencia de síntomas positivos ni negativos. **Pruebas de valoración de atención y memoria:** sin alteraciones.

DIAGNÓSTICO

Eje IA:

Episodio depresivo moderado sin síntomas psicóticos. F32.1. Alucinosis Orgánica. F06.0 versus Síndrome de Charles Bonnet.

Eje IB:

Trastorno de personalidad en estudio. No retraso mental.

Eje IC:

Diabetes mellitus tipo 1, Nefropatía diabética con insuficiencia renal aguda secundaria, miocardiopatía dilatada en disfunción clase funcional tipo II, retinopatía diabética, catarata bilateral, glaucoma neo vascular terminal, vejiga neurogénica, cardiopatía valvular (en estudio).

Eje II:

Personal = 5 social = 5 y familiar = 5.

Eje III:

Patología subyacente incapacitante. Pobre apego al tratamiento. Sin Insight completo de su enfermedad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de las alucinaciones visuales de un paciente incluye enfermedades psiquiátricas con síntomas psicóticos prominentes (por ejemplo, trastorno bipolar) y enfermedades neurológicas (por ejemplo: enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson). Las alucinaciones pueden ser prominentes en el delirio, estados de intoxicación con drogas y estados de abstinencia de drogas (especialmente la abstinencia de alcohol) y también pueden ocurrir como un efecto adverso de la medicación.⁶

En este caso se debe de realizar el diagnóstico diferencial con los siguientes trastornos, episodio depresivo mayor grave con síntomas psicóticos, delirium, alucinosis orgánica y Síndrome de Charles Bonnet.

Se descarta un cuadro afectivo psicótico mediante el examen PANSS quien determina que no hay existencia de psicosis en esta paciente. Con respecto al delirium lo descartamos ya que no presenta criterios diagnósticos como ser alteración en el estado de consciencia y fluctuaciones del estado mental. Con respecto a la enfermedad de Alzheimer y de Parkinson podemos descartarlas ya que la paciente no pertenece al grupo etario característico para estos trastornos ni presente sintomatología sugerente de las mismas. Con respecto a los trastornos por consumo de alcohol y drogas, estos se descartan ya que no existe historia de consumo. En relación a la alucinosis orgánica esta se puede descartar con el electroencefalograma y la resonancia magnética que no presentan alteraciones.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- KAZUI H. ISHII R. YOSHIDA T. IKEZAWA K. Neuroimaging Studies in Patients With Charles Bonnet Syndrome. PSYCHOGERIATRICS 2009; 9: 77-84.
- 2.- Bellés X. Charles Bonnet (1720-1793), Descubridor De La Partenogénesis. Boln. S.E.A., n1 36 (2005): 316.
- 3.- Yacoub R, Ferrucci S. Charles Bonnet syndrome. Optometry (2011) 82, 421-427.
- 4.- Farida C, Faiza B, Ilyes B, Said A. Charles Bonnet syndrome: An under reported entity in endocrinology. Indian J Endocrinol Metab. 2012 Sep-Oct; 16(5): 867-868.
- 5.- Lim L, Li K, Tan C. The diagnosis of Charles Bonnet syndrome in visual field defects. Indian J Endocrinol Metab. 2013 May-Jun; 17(3): 534.
- 6.- Jackson M, Ferencz J. Charles Bonnet syndrome: visual loss and hallucinations CMAJ AUGUST 4, 2009.181(3-4).
- 7.- Ricard P. Vision loss and visual hallucinations: the Charles Bonnet syndrome. Community Eye Health. 2009 March; 22(69): 14.



Artista Cecil Riley, quien sufre de SCB, representa sus visiones en sus pinturas. Reino Unido.⁷



LICANTROPIA DE LA PSIQUIATRIA TRANSCULTURAL A LOS TRASTORNOS MENTALES

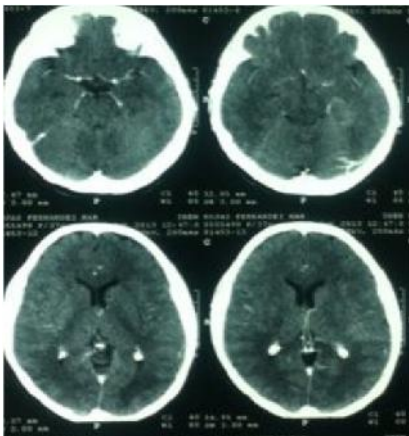
Aguilera X, Durón E, García E, Figueroa M.
Postgrado de Psiquiatría / Universidad Nacional Autónoma de Honduras



INTRODUCCION

La Licantropía se define como una alteración mental en la cual el individuo cree real su metamorfosis o transformación humana en una especie animal y adquiere su conducta.¹ Es un síndrome que se presenta como parte de algunas entidades clínicas: esquizofrenia, trastorno de ideas delirantes, trastornos afectivos con síntomas psicóticos, epilepsia de lóbulo temporal, demencia, consumo de sustancias². También está muy relacionada con el contexto histórico, social y cultural del sujeto y su entorno.

Este síndrome suele remitir cuando la enfermedad de base es tratada farmacológicamente. El rango de duración puede ser de 1 día a 13 años.³



CONCLUSIONES

Queda evidenciada la clara asociación etiológica entre aspectos biológicos y culturales de esta rara entidad, por lo que no se debe pasar por desapercibido el conocimiento y estudio de las variantes folklóricas propias de las diferentes poblaciones del país en el estudio y manejo de los trastornos mentales.

La participación neurobiológica en la etiología licantrópica es todavía sujeto de investigación y faltan aún resultados concluyentes, por lo que continúa siendo un enigma por descifrar.

REPORTE DE CASO

Femenina, 31 años, alfabeta, viuda, sin antecedentes de importancia y procedente de área rural postergada de la zona norte del país. Inicia sintomatología en 2005 mostrándose hipoactiva, con aislamiento, retraimiento, mutista, negativista y con mirada fija al vacío. Estuvo así 4 años sin que se buscara atención médica. Posteriormente inicia con delirios diciendo que 7 brujos la amenazaron con convertirla en "perra". A los pocos días adopta conductas de dicho animal: se lamía, rascaba, ladraba, caminaba y se alimentaba como perro. Semanas después manifestó que la habían transformado en vaca y así sucesivamente fue "convertida" en yegua, pavo, cerdo, cabra, gallina, comportándose y alimentándose como estos animales. Este fue su comportamiento en los últimos 3 años, pero familiares no buscaron ayuda médica ya que creían se trataba de hechicería.

Al ingreso hospitalario: el examen físico y neurológico fueron normales, el examen mental evidenció hostilidad, mutismo y negativismo. Los exámenes laboratoriales normales (hemograma, glucosa, pruebas de función renal, hepática, tiroidea, perfil lipídico). La TAC cerebral simple y EEG entre límites normales. Se diagnosticó *Esquizofrenia Indiferenciada (F 20.3)* y *Licantropía*. En su estancia en sala se evidenciaron pocos síntomas licantrópicos. Fue manejada con litio 300 mg BID y Clozapina 100 mg BID, mostrando escasa mejoría.

DISCUSIÓN

Desde 1975 se han publicado 35 casos a nivel mundial, el delirio más reportado es la metamorfosis en perro y el máximo de transformaciones por paciente ha sido en 3 especies de animales, nuestro caso sería el segundo reportado en Honduras y el primero en presentar mayor número de transformaciones, en total siete.

En 1983 fue publicado el primer caso de Licantropía en Honduras, el cual se asoció a trastorno bipolar por lo que respondió satisfactoriamente al tratamiento con litio³. En nuestro caso consideramos que la escasa mejoría del cuadro clínico se deba a la cronicidad del padecimiento el cual no fue tratado de manera oportuna debido al desconocimiento por parte de los padres de la paciente sobre la existencia y tratamiento de enfermedades mentales, dado por su contexto sociocultural (pensamiento mágico-religioso).

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Younis, H. F. Moselhy. Lycanthropy alive in Babylon: the existence of archetype. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119: 161–165
- 2.-Garlipp P, Gödecke-Koch T, Dietrich DE, Haltenhof H. Lycanthropy- psychopathological and psychodynamical aspects. *Acta Psychiatrica Scandinavica* Vol109, Nun 1, pp19-22, enero 2004
- 3.- Coello R, Machado R, Nolasco C. Licantropía: tratamiento exitoso con litio del primer caso informado en Honduras. *Revista médica hondureña*. Vol. 51-1983