

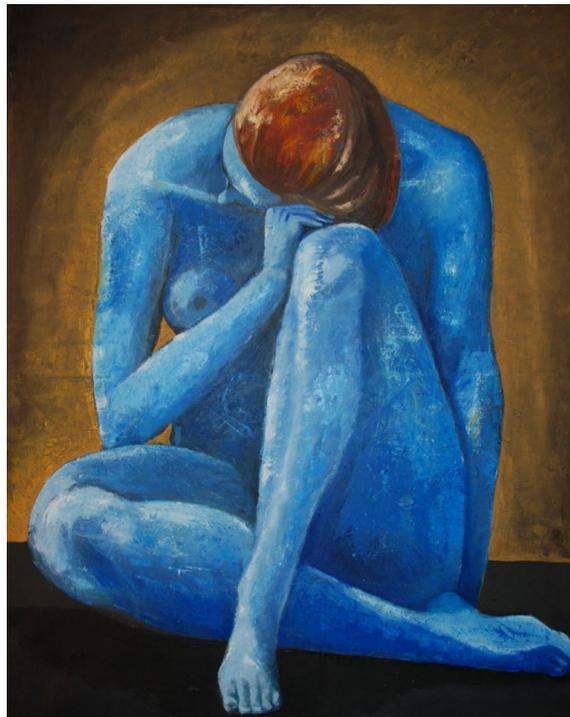
CUADERNOS DE SALUD MENTAL DEL 12 N° 14 (2017)

UNIDAD DOCENTE MULTIPROFESIONAL DE SALUD MENTAL

Área de Gestión Clínica de Psiquiatría y Salud Mental

Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)

ESTUDIOS SOBRE TRASTORNOS AFECTIVOS



Ana Cabrera Lozano,
Ester González Martínez,
José Luis Palomo Ruiz,
Carolina Pastor Jordá
Sergio Puerta Rodríguez



SaludMadrid

**Hospital Universitario
12 de Octubre**

Coordinador “Cuadernos de Salud Mental del 12”:
Dr. L. Santiago Vega González (santiago.vega@salud.madrid.org)

Area de Gestión Clínica de Psiquiatría y Salud Mental del Hospital Universitario 12 de Octubre
Madrid (España)

Web oficial: <http://www.madrid.org/hospital12deoctubre/psiquiatria>

Publicación sin fines comerciales: material de uso exclusivamente docente.

Advertencia: La medicina y la psicología clínica son áreas en constante evolución. A medida que las nuevas investigaciones y la experiencia clínica amplíen nuestro conocimiento se requieren modificaciones en las indicaciones terapéuticas, en especial en lo que atañe a los tratamientos farmacológicos. Aunque los autores han revisado la última evidencia científica al respecto de los tratamientos que aquí se mencionan se recomienda al lector profano consultar con un especialista médico en lo referente a los tratamientos farmacológicos y al lector profesional de la medicina o psicología revisar las últimas guía clínicas y prospectos oficiales en relación con los tratamientos y, en especial, los fármacos aquí comentados. Esta recomendación cobra especial importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso infrecuente.

Noviembre 2017

Portada:” Forma Azul VI-07” (Alina Raczkiewicz-Bec) <https://www.touhofart.eu/galeria/Alina-Raczkiewicz-Bec>

Alina Raczkiewicz-Bec (Polonia, 1958) en los años 1980-1986 estudió en la Facultad de Pintura de la Academia de Bellas Artes de Cracovia. Su pintura expresa problemas principalmente existenciales del hombre: la soledad, el enredo, el esfuerzo y dolor de la existencia, lo físico

<https://translate.google.es/translate?hl=es&sl=pl&u=http://www.agraart.pl/nowe/artists/raczkiewicz---bec-alina-polska-agra-art-aukcje-obrazy-antyki.html&prev=search>

ESTUDIOS SOBRE TRASTORNOS AFECTIVOS

Autores

Ana Cabrera Lozano
Ester González Martínez
Jose Luis Palomo Ruiz
Carolina Pastor Jordá
Sergio Puerta Rodríguez

Residentes de Psiquiatría
Area de Gestión Clínica de Psiquiatría y Salud Mental
Hospital Universitario 12 de Octubre
Madrid, España

INDICE

Autores	2
Aviso	5
Presentación Iosune Torío Palmero	6
Alteraciones en el neurodesarrollo y trastornos afectivos Carolina Pastor Jordá	7
Alteraciones subcorticales asociadas a los trastornos afectivos: el tálamo Sergio Puerta Rodríguez	17
Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina. Impacto en las funciones cognitivas Ester González Martínez	32
Ciclotimia y su tratamiento psicofarmacológico Ana Cabrera Lozano	48
Metaguía del manejo de la Fase Maníaca del Trastorno Bipolar José Luis Palomo Ruiz	55

AVISO

Este monográfico recoge varias revisiones sobre temas etiopatogénicos y terapéuticos de los trastornos afectivos realizadas por residentes de Psiquiatría del Hospital Universitario 12 de Octubre y presentadas previamente para obtener el título de Experto en el curso 2016-17 *“Trastornos Afectivos. Neurobiología, diagnóstico y tratamiento”* de la Universidad de Alcalá de Henares (Madrid).

Este documento no es una Guía de Práctica Clínica ni constituye una Guía Terapéutica al uso.

PRESENTACIÓN

Uno de los aspectos más bellos de nuestra profesión en el ámbito de la Salud Mental es la perspectiva de asistir siempre a nuevos escenarios que suponen un reto nunca encarado con anterioridad. Esto favorece que nuestra labor diaria vaya acompañada de un aprendizaje constante, aprendizaje que no alcanzará su máximo exponente si no exploramos la actitud investigadora que todos llevamos dentro.

Debemos mostrar a las nuevas generaciones cómo hacer frente a estos retos desde la curiosidad, mostrándoles la importancia de hacerse preguntas y de desarrollar la capacidad de buscarles una respuesta. Al mismo tiempo, debe dárseles la oportunidad de experimentar la satisfacción de haber resuelto esta búsqueda como deseaban, y de disfrutar de sus frutos, porque solo mediante la vivencia puede comprenderse la importancia, y también la belleza, del proceso investigador.

Los trabajos que a continuación se exponen son el fruto de un gran esfuerzo y una constante actitud investigadora de los residentes de Psiquiatría de nuestra área. Esperamos que su publicación en este cuaderno aporte un granito de arena a la hora de transmitirles a ellos y al resto de profesionales en formación, la importancia y la belleza de la investigación.

Dra. Iosune Torío Palmero
Médico psiquiatra
Tutora de Investigación Unidad Docente Multiprofesional de Salud Mental
Area Gestión Clínica Psiquiatría y Salud Mental
Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)

ALTERACIONES EN EL NEURODESARROLLO Y TRASTORNOS AFECTIVOS

Carolina Pastor Jordá ¹

RESUMEN

La patogénesis de los trastornos afectivos, tanto del trastorno bipolar como del episodio depresivo mayor, continúan siendo desconocidos. La etiología de ambos tipos de trastorno puede involucrar factores biológicos, psicológicos y sociales, así como ser el resultado de la interacción de esos factores, los unos con los otros, en diversos estadios de la vida de la persona.

Diversos factores del neurodesarrollo han sido implicados en la fisiopatología de los trastornos mentales, como pueden ser los trastornos afectivos, centrándonos en el trastorno afectivo bipolar y el episodio depresivo mayor. La evidencia sobre el papel que juegan estos factores es controvertida y varía mucho de unos estudios a otros. En este trabajo se ha revisado la literatura existente para mejorar el conocimiento de los mecanismos involucrados en la patogénesis de los trastornos afectivos. En especial se han revisado estudios epidemiológicos, clínicos, de neuroimagen (poniendo de manifiesto cambios estructurales, y valiéndonos de la neuroimagen funcional, observar in vivo alteraciones en la función y conexiones de cada zona cerebral implicada) y estudios post-mortem en los que se evidenciarían los posibles cambios micro y macroscópicos de estas enfermedades.

PALABRAS CLAVE

Affective disorders, neurodevelopment, environmental factors, neuronal migration, epigenetic, bipolar disorder

INTRODUCCIÓN

Los síntomas de los trastornos afectivos, especialmente en el trastorno bipolar con síntomas psicóticos, son de suficiente envergadura como para que a lo largo de los años se hubiese desarrollado una selección negativa de los individuos que padecen estos trastornos [1]. Sin embargo, su incidencia se ha mantenido constante a lo largo de generaciones, pudiendo así preguntarnos cómo se ha mantenido la prevalencia de estos trastornos a pesar de la selección natural [2] [3].

Todo parece indicar que se hereda una cierta vulnerabilidad a padecer uno u otro trastorno, y que en función de factores ambientales y sociales, se pudiesen desarrollar los síntomas [4] [5].

En el momento actual, la prevalencia estimada del episodio depresivo mayor a lo largo de la vida es del 16-20% mientras que la del trastorno bipolar es un 3%, y cada vez hay un incremento del diagnóstico de este tipo de pacientes en la infancia y la adolescencia [6].

La mitad de las enfermedades mentales del adulto surgen en la adolescencia, y se conoce muy poco sobre el papel que juega el neurodesarrollo en la aparición de los síntomas. Por ejemplo en las últimas dos décadas, el 20-40% de los pacientes diagnosticados de Trastorno Bipolar, señalaron que su enfermedad comenzó en la infancia o la adolescencia, en vez de en la época adulta, coincidiendo así con un periodo de importantes cambios a nivel cerebral, como por ejemplo, la poda neuronal en la adolescencia tardía [7].

¹ MIR Psiquiatría 3º año. Hospital Universitario 12 de Octubre

Estos diagnósticos tempranos pueden sugerir que existen factores intrauterinos (genéticos y ambientales) que pueden llevar a una displasia relativa, o a una hipoplasia en estructuras cerebrales clave, como pueden ser el sistema límbico, el córtex prefrontal o el hipocampo. Los modelos del “Neurodesarrollo temprano” sugieren que la maduración normal del cerebro alrededor de la adolescencia, interactuaría con alteraciones tempranas del paciente, llevando a la aparición de síntomas psiquiátricos [8]. Otros modelos sugieren justo lo contrario, es decir, que en ausencia de alteraciones cerebrales concretas, alteraciones en el proceso de maduración del cerebro, en la adolescencia y en los adultos jóvenes, desarrollarían los síntomas del paciente [9]. También se consideran otras hipótesis en relación a la génesis de los trastornos afectivos como podría ser una respuesta anormal a eventos estresantes, así como las diferencias en susceptibilidad tanto genética como ambiental.

Ninguna teoría ofrece una respuesta satisfactoria por sí misma, por lo que un híbrido de estas teorías, así como la replicación de estudios ya desarrollados y comienzo de otros nuevos, sería necesario para explicar las alteraciones en el neurodesarrollo que llevarían a la aparición de los trastornos afectivos [7].

Conocer el origen y cómo se generan este tipo de trastornos podría darnos una clave para reconocer de forma temprana a los posibles afectados, y también podría servir para desarrollar terapias de actuación (farmacológicas o de rehabilitación) más adecuadas y específicas.

METODO

Se ha obtenido información de estudios previamente publicados, mediante la búsqueda en PubMed. La mayoría de los estudios seleccionados son revisiones de la literatura publicada hasta el momento, desde los últimos 15 años. Los términos empleados en la búsqueda fueron: *neurodevelopment, bipolar disorder, major depressive disorder, epigenetics, environmental factors*.

Fueron seleccionados artículos de revisión que se referían tanto al trastorno bipolar como al episodio depresivo mayor. Se incluyeron especialmente aquellos estudios en los que se describe la evidencia epidemiológica y clínica, estudios de neuroimagen incluyendo estudios de neuroimagen funcional, y observaciones neuropatológicas de estudios postmortem.

RESULTADOS

1. NEURODESARROLLO Y ENFERMEDADES PSIQUIÁTRICAS

La hipótesis del neurodesarrollo fue primeramente aplicada a la Esquizofrenia. Proponía que en relación a condiciones adversas, existiría un desarrollo anormal del cerebro durante el periodo perinatal, y que los síntomas de la enfermedad sin embargo retrasarían su aparición hasta la adolescencia tardía, después del proceso de poda neuronal [10] [11].

En el modelo de “los dos golpes”, un primer golpe serían las afecciones tempranas perinatales (tanto a nivel genético como ambiental) que podrían desarrollar una disfunción de los circuitos neuronales, produciendo vulnerabilidad a la enfermedad. En este caso el momento más crítico para el correcto desarrollo cerebral se trataría de lo que aconteciese a finales del primer y segundo trimestres de embarazo.

Un “segundo golpe” aparecería durante un periodo de desarrollo crítico del cerebro (la adolescencia), pudiendo producirse en este momento el inicio de la sintomatología [12]. En este periodo se produce la llamada “poda neuronal”, que consiste en un proceso de eliminación de sinapsis y una disminución importante de la plasticidad cerebral. Un 75% de las neuronas existentes en el neurodesarrollo mueren como parte del proceso de refinamiento sináptico. Si esto se desarrollase de forma excesiva, podría desencadenarse una exacerbación de síntomas en un cerebro previamente predispuesto [12]. También en este periodo se lleva a cabo el proceso de mielinización, y alteraciones en este proceso, en especial en áreas de conexión fronto-límbicas, han sido consistentemente asociadas a la Esquizofrenia [13].

Posteriormente estos modelos también han sido adoptados como principales hipótesis explicativas del desarrollo de los trastornos afectivos. De hecho, se han estudiado los factores que median la apoptosis de las neuronas así como la migración de estas en el proceso de maduración. En pacientes que padecen trastorno bipolar se ha evidenciado un desbalance entre moléculas proapoptóticas, que aparecerían aumentadas (BAD, Bax, Caspasa 3 y Caspasa 9) y una disminución de las moléculas antiapoptóticas como el Bcl-2, en regiones como el córtex prefrontal. Esto puede llevar a disminución importante de las interneuronas (neuronas GABAérgicas) a nivel de la corteza prefrontal y el hipocampo. A nivel anatomopatológico, no se descubren hallazgos de muerte neuronal, por lo que se sugiere que la muerte de esas neuronas debe producirse durante el neurodesarrollo, siendo no clínicamente relevante en la infancia y parte de la adolescencia, pero sí en la edad adulta [14].

A continuación se concretarán parte de los posibles factores implicados en la génesis de estos trastornos.

2. EVIDENCIA EPIDEMIOLÓGICA Y CLÍNICA

2.1 COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS

Se entiende por complicación obstétrica las desviaciones de un curso de eventos esperado y sus consecuencias durante el embarazo, parto y periodo neonatal [15].

Hay una importante evidencia de asociación de malnutrición materna y la aparición de trastornos del ánimo, y esquizofrenia, si bien se trata de estudios ecológicos por lo que otro tipo de variables como el estrés prenatal, la inflamación, las sustancias tóxicas o las complicaciones obstétricas no fueron controlados [16] [17]. Sin embargo a pesar de estas limitaciones, estudios sobre modelos animales han revelado efectos de la restricción proteica y deficiencia de vitamina D y colina, sobre el comportamiento mediado por la dopamina, es decir, sobre la actividad motora, cognición, ansiedad o depresión [18].

Otros factores importantes son la infección materna (influenza), estación del año, lugar de nacimiento y complicaciones obstétricas como bajo peso al nacimiento, disminución del tiempo gestacional, eclampsia, presentación de nalgas, atonía uterina, la hipoxia fetal o prematuridad. Por ejemplo los pacientes bipolares que han padecido complicaciones obstétricas en su nacimiento, se caracterizan según algunos estudios con aparición temprana de la sintomatología y mal pronóstico. Sin embargo otros estudios descartan que exista asociación entre complicaciones obstétricas y posibilidad de aparición de síntomas de Trastorno bipolar posteriormente. En un metaanálisis de 22 estudios, la odds ratio para la exposición a complicaciones obstétricas y el subsiguiente desarrollo de trastorno bipolar fue de 1.01, mientras que el del episodio depresivo mayor fue 0.61, no apoyando así la asociación de las complicaciones obstétricas con los trastornos afectivos [19]. Sin embargo otros estudios proponen que la prematuridad (32 semanas) supone un 2.9 más de riesgo de padecer en el futuro un episodio depresivo mayor, y 7,9% más probabilidades de desarrollar Trastorno afectivo bipolar [20]. La hipoxia perinatal se ha correlacionado estructuralmente con disminución del volumen de la amígdala en pacientes bipolares, al contrario que en un grupo control, en el que se observó una disminución del volumen hipocámpal [21].

2.2 GENES CANDIDATOS Y EPIGENÉTICA

No ha sido identificado un único gen causante de estas patologías. La susceptibilidad genética propuesta como origen de los trastornos afectivos, supone la interacción de muchos genes con pequeños efectos, más que un único gen con un gran efecto sobre el desarrollo de la enfermedad.

En cuanto al Trastorno bipolar existen varios locus estudiados que parecen tener cierta relación con la enfermedad. Un locus susceptible sería el CACNA1C que codifica para una subunidad de un canal de calcio, por lo que se relaciona con la entrada y salida de calcio de las células [22]. Otros genes implicados se relacionarían con las señales que regulan la hormona liberadora de corticotropina, señalización glutamatérgica, señalización de la fosfolipasa C... [5].

Por otro lado no podemos olvidar el efecto pleiotrópico de los genes, haciendo que una sola alteración en uno de los genes citados, pueda desarrollar no solo vulnerabilidad para el Trastorno Bipolar, si no que al mismo tiempo pueda generar vulnerabilidad para otros trastornos psiquiátricos. Por ejemplo 3 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en los cromosomas 3 y 10, pueden favorecer el desarrollo no solo del trastorno bipolar, sino también de un episodio depresivo mayor, Esquizofrenia, Trastorno del Espectro Autista, y trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Uno de esos polimorfismos, codifica para una subunidad de un canal de calcio (CACNB2), siendo el calcio uno de los iones que regula el crecimiento y desarrollo neuronal [23].

En cuanto a la expresión de esos genes, se ha visto que en el córtex prefrontal dorsolateral, hay 4 genes que se expresan en menor medida en el trastorno bipolar (dos de esos genes están relacionados con la plasticidad neuronal).

En cuanto a la depresión, ocurriría de forma semejante al trastorno bipolar.

En cuanto a la posibilidad de establecer SNP como relacionados con la aparición del episodio depresivo mayor, cabe señalar que no hay estudios replicables, ni significación de ningún locus concreto (por ejemplo se estudió la posibilidad de la implicación de polimorfismos del receptor de CRH Tipo 1, que pareció disminuir el riesgo depresión en pacientes con historia de abuso durante la infancia, pero sin embargo los resultados fueron tan solo parcialmente replicados en estudios subsiguientes [24].

Por último, señalar que la epigenética se refiere a cambios en los cromosomas que no alteran la secuencia de bases, pero sin embargo afectan a la expresión genética. Esto podría contribuir tanto a la depresión como al trastorno bipolar. Los fenómenos epigenéticos pueden involucrar aspectos ambientales (como exposición a estrés crónico, sucesos adversos en la infancia...) que generen la metilación de ácido desoxirribonucleico, y la acetilación de las histonas. Se necesita más investigación en este campo así como la replicación de estudios ya realizados, pues el número de casos estudiados suele ser bajo [25] [26].

2.3 ESTRÉS DURANTE EL NEURODESARROLLO

Un ejemplo claro sería el crecimiento en un ambiente de maltrato en edad infantil. Estos pacientes tienen mayores tasas de depresión, trastorno bipolar, trastorno de estrés post-traumático, estados de ansiedad, esquizofrenia y trastornos por el uso de sustancias. De hecho el maltrato en la infancia se correlaciona con una reducción del volumen del hipocampo, y una hiperreactividad de la amígdala, que predice un peor pronóstico.

En relación a esto, también cabe destacar que experiencias adversas vividas en la infancia, incluyendo abuso emocional, físico y sexual, así como negligencia, predicen síntomas depresivos en el adulto. También se ha correlacionado el abuso con la aparición posterior de Trastorno bipolar [27].

En pacientes con depresión mayor y exposición a estrés crónico, se ha detectado una alteración en el eje Hipotálamo-hipofiso-adrenal, que contribuye a la sensibilización a la dopamina en áreas mesolímbicas y que conduciría a un incremento de la liberación de dopamina en el estriado, inducida por estrés. Esto también aumentaría la liberación de corticoides sistémicos que a su vez afectan al hipocampo, reduciendo su soma, y favoreciendo la atrofia dendrítica [28].

También un estrés crónico puede descender los niveles de BDNF, (siendo este un factor neuroprotector) en el hipocampo, llegando a reducir el número de dendritas en esta estructura, y también disminuye la plasticidad neuronal a nivel del córtex prefrontal [29].

No solo el estrés padecido en la infancia y adolescencia resulta de importancia para la aparición de trastornos afectivos, sino que también el estrés materno durante el periodo prenatal, ha sido relacionado con Esquizofrenia, depresión, ansiedad, Trastorno por déficit de atención e hiperactividad, y trastornos del espectro autista. Los momentos de mayor vulnerabilidad son de nuevo el primer y segundo trimestres de embarazo. En estos casos se ha estudiado una disregulación del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal, con secreción alterada de glucocorticoides, que afectaría al feto [28].

2.4 MALFORMACIONES CONGÉNITAS

Se ha investigado la posibilidad de que malformaciones físicas menores, que no sean de relevancia médica o cosmética para el paciente, puedan estar relacionadas o asociarse más frecuentemente a enfermedades psiquiátricas, si bien los resultados de este tipo de estudios han sido inconsistentes [8].

2.5 PRECURSORES NEUROCOMPORTAMENTALES

En los pacientes que serán diagnosticados de trastornos del estado de ánimo suelen existir disfunciones premórbidas de diferentes áreas del funcionamiento, como por ejemplo cierta afectación en la esfera social y cognitiva. Si bien estas características son claras y están establecidas en los pacientes con Esquizofrenia, los resultados de los estudios con trastornos del ánimo no son tan consistentes. Hay algún estudio retrospectivo que describe una mayor proporción de retraso en el lenguaje social y desarrollo motor en paciente con trastornos afectivos, sobre controles [30]. Un aspecto reseñable, en especial teniendo en cuenta la superposición de genes de vulnerabilidad de estos trastornos, es que existe importante comorbilidad entre el trastorno por déficit de atención y el trastorno bipolar en la infancia. En algunos estudios esto se valoró como un artefacto en relación a la semejanza clínica existente, si bien otros estudios señalan la posibilidad de un origen común de las dos patologías [31].

Algunos estudios de cohortes de tipo prospectivos encontraron una proporción más alta de alteraciones en el comportamiento dentro de pacientes uni o bipolares que en controles. Hay evidencia también de que estos pacientes que muestran alteraciones en el comportamiento previos al desarrollo de la enfermedad son un marcador de mal pronóstico [32].

En definitiva, parece que existe una cierta evidencia de la existencia de precursores neurocomportamentales, en especial déficits atencionales durante la fase premórbida de los pacientes con trastornos del estado de ánimo. De cualquier modo, son rasgos clínicamente difíciles de diferenciar de otras enfermedades, y constituirían manifestaciones atípicas de los trastornos del ánimo [8].

2.6 EVIDENCIA EN POBLACIONES DE ALTO RIESGO

Estos estudios se focalizan en individuos con alto riesgo de padecer trastornos del ánimo, como gemelos monocigóticos discordantes para trastornos mentales, descendientes, y familiares de primer grado de pacientes con trastorno bipolar. Con estos estudios se pretende identificar los marcadores biológicos de vulnerabilidad de los trastornos del estado de ánimo, que apoyarían al menos en parte las alteraciones en el neurodesarrollo como origen de estos trastornos.

En estos estudios se evidenciaron alteraciones en el aprendizaje en hijos de pacientes con trastornos afectivos. También se describió en este grupo tendencia al discurso disgregado. Comentar que al igual que hay estudios que marcan estas diferencias con respecto a controles, también hay estudios con resultados negativos para esas características [33] [34].

3. NEUROIMAGEN

3.1 ANORMALIDADES REGIONALES DEL CEREBRO

Al contrario que con la Esquizofrenia, no hay consenso sobre las anomalías observadas en el cerebro de los pacientes con trastornos afectivos. En algunos estudios se refiere aumento de los ventrículos y ensanchamiento de las cisuras cuando se compara controles sanos con pacientes con trastorno bipolar y unipolar. El encontrarse con aumento de los ventrículos podría hacer sospechar una pérdida neuronal postnatal, mas que una serie de lesiones estáticas y no progresivas.

Pero en definitiva, existe poca evidencia de datos o hallazgos en la neuroimagen que sean sugestivos de alteraciones neuronales tempranas en los pacientes con trastornos afectivos y en concreto en los pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar [35].

Además existe la posibilidad de que las alteraciones observadas en neuroimagen se traten de defectos evolutivos en cerebros expuestos a numerosos episodios a lo largo de la vida. Por ello, también se ha estudiado la imagen cerebral de adolescentes diagnosticados de Trastorno Bipolar y existen estudios en los que aparecerían anomalías en el córtex prefrontal ventral, y estas alteraciones progresarían con el curso de la enfermedad.

Asimismo, alteraciones a nivel de la amígdala han sido descritas, tanto en estructura como en funcionalidad, y parecen ser un rasgo estable en los pacientes con trastorno bipolar [36].

En definitiva, en los pacientes con Trastorno Bipolar se podría evidenciar una alteración de las estructuras relacionadas con la modulación emocional y conductual, lo que conduciría a una disminución de las conexiones entre la corteza prefrontal y estructuras del sistema límbico como la amígdala [8].

En pacientes depresivos con un episodio depresivo de larga duración o no tratado, se evidencia un aumento ventricular, disminución del volumen del lóbulo frontal, y reducción del volumen hipocampal (derecho, izquierdo, o ambos). La zona más afectada sería el cortex anterior cingulado, y en menor medida la corteza orbitofrontal y subgenual [37]. Es importante señalar que hay cierta evidencia que refiere que la reducción del volumen del hipocampo precede a la primera manifestación de síntomas depresivos [38].

Por otra parte, diferentes estudios describen una disminución de la materia gris en muchas estructuras cerebrales de pacientes con depresión como el hipocampo, la ínsula, o el córtex cingulado anterior [39].

También en relación a la neuroimagen funcional, se observan diferentes regiones que están involucradas en la fisiopatología de la depresión como los lóbulos frontales y temporales, así como parte del estriado, pálido y el tálamo. Y del mismo modo que pacientes bipolares, se ha manifestado actividad alterada en la amígdala [40] [41]. [42].

3.2 ASIMETRÍA CEREBRAL

En estudios algo más antiguos se examinaron los volúmenes cerebrales de la Esquizofrenia, y los trastornos del ánimo, comparados con el volumen en controles sanos, y se describió una continuidad de asimetría, en la que los pacientes esquizofrénicos, mostraban menor asimetría cerebral, los pacientes con trastornos afectivos mostraban una asimetría intermedia, y en cambio los controles sanos mostraban una marcada asimetría anatómica cerebral [43]. Las alteraciones en la simetría en pacientes bipolares se manifestarían en subgrupos que presentarían una clínica más incapacitante, o en los que presenten un inicio más temprano de la enfermedad [44].

4. NEUROPATOLOGÍA

Observaciones de anomalías estructurales y funcionales del cerebro han sido advertidas en los trastornos afectivos. Posible patología en las sinapsis se ha evidenciado en el córtex cingulado anterior, y se han visto anomalías en la densidad de la glía, en el tamaño neuronal y en su densidad en el córtex prefrontal en los trastornos del estado del ánimo.

También cabe destacar que se ha observado un mayor número de heterotopias, es decir, islas de capa neurales situadas fuera de su lugar correspondiente, y situadas en la corteza entorrinal, en pacientes con trastornos afectivos. Esto podría sugerir tempranas alteraciones en la migración neuronal y proliferación.

Sin embargo, como en otros aspectos de esta revisión, de nuevo existen estudios contradictorios en los que no se replicarían las diferencias observadas por otros estudios, probablemente se trate del empleo de muestras de pacientes muy heterogéneos (por ejemplo con factores de confusión como consumo de tóxicos y otras comorbilidades). De cualquier forma, el número de estudios parece decantarse por la existencia de cambios estructurales (tanto macroscópicos como microscópicos) en los trastornos afectivos [8].

5. CUÁNDO EMPIEZAN LAS ALTERACIONES EN EL NEURODESARROLLO Y CUÁNDO PROGRESAN

Existe evidencia de patrones de maduración anormales del cerebro en pacientes bipolares, al compararlos con controles sanos. De forma semejante ocurriría con los pacientes con depresión unipolar, cuyo cerebro está especialmente sensibilizado al estrés y a los cambios fisiológicos que conlleva. Aun así, existe la necesidad de replicar los estudios desarrollados.

La presencia de alteraciones en los estudios de neuroimagen en pacientes recientemente diagnosticados, o en individuos de alto riesgo de padecer trastornos afectivos, sugieren la existencia de problemas durante el neurodesarrollo, de forma que no necesariamente tendrían por qué tratarse de alteraciones progresivas, es decir, no tendría necesariamente que existir un proceso neurodegenerativo asociado [8].

Sí que es cierto que hay estudios que observan diferencias entre los pacientes que han padecido un único episodio y pacientes que con múltiples episodios (por ejemplo a nivel del vermis cerebeloso, a nivel del volumen del hipocampo, el volumen del estriado o del tercer ventrículo), del mismo modo que hay estudios que rechazan que existan esas diferencias y no establecen relaciones significativas entre el curso de la enfermedad y los hallazgos encontrados en neuroimagen [45].

DISCUSIÓN

En este trabajo se ha intentado hacer una revisión de los datos y estudios publicados relacionados con las alteraciones en el neurodesarrollo de los trastornos afectivos. En muchas ocasiones los estudios se centran en proponer o explicar teorías sobre lo que podría ocurrir, basándose en los hallazgos observados a nivel cerebral en niños, adolescentes, pacientes en alto riesgo de padecer trastornos afectivos, pacientes con un único episodio afectivo y pacientes adultos y con múltiples episodios. También hay estudios basados en las interacciones epigenéticas entre ambiente y genes, siendo necesarios en esos casos estudios con gemelos monocigóticos, habiendo estudios con un número de pacientes incluidos bastante bajo. Los estudios de mayor potencia, ofrecen resultados medianamente fiables, pero sin embargo son normalmente de difícil replicación.

Otro de los aspectos a tener en cuenta en la dificultad de generalización de los resultados obtenidos es la heterogeneidad de la muestra. Por ejemplo en estos estudios en muchas ocasiones los pacientes pueden presentar otras patologías que afecten a nivel cerebral como el consumo de sustancias, o el mismo uso de tratamiento psicofarmacológico podrían alterar varios de los parámetros medidos en estos estudios, por lo que cabría introducirlos como factores de confusión o nuevas líneas de estudio.

En definitiva, sí que se evidencia una disfunción de la maduración cerebral en pacientes bipolares y que presentan depresión unipolar, evidenciado en estudios clínicos, epidemiológicos, de neuroimagen y neuropatológicos, si bien se necesitan estudios más potentes, y se necesitan nuevos campos de investigación. Primero, sería necesaria la identificación de marcadores fenotípicos del neurodesarrollo de pacientes con trastornos afectivos. Sería necesario para una mayor comprensión de la fisiopatología de estas enfermedades. Estas aproximaciones deberían incluir estudios de la función y estructura cerebrales, mediante estudios de neuroimagen longitudinales que incluyesen a pacientes de alto riesgo de padecer estos trastornos. Al conocer estos datos podrían continuar estudiándose genes que produzcan susceptibilidad en los individuos.

CONCLUSIONES

El origen de los trastornos afectivos, tanto de la depresión unipolar como el trastorno bipolar, es aún desconocido. Sería necesaria una mayor comprensión de la fisiopatología de ambos trastornos y un mayor conocimiento sobre su génesis para poder actuar e intervenir en los primeros estadios de la enfermedad, de forma que se puedan prevenir consecuencias neurales y cognitivas que alimentan el riesgo de recurrencia en la vida adulta de esos pacientes.

Existe evidencia de que en parte, el origen de estos trastornos tiene una base genética, por la cual se heredaría la vulnerabilidad a padecer en el futuro la enfermedad, siempre que hubiese una alteración posterior en la maduración cerebral. Esta maduración, puede estar afectada por numerosas causas ambientales (factores perinatales, tóxicos, estrés crónico, abuso en la infancia), y genéticas, que predispongan a la formación de sinapsis erróneas, y que posteriormente serán eliminadas mediante apoptosis (que se ha demostrado aumentada en el cerebro de los pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar) en el proceso de poda neuronal patológico a final de la adolescencia. También se propone la existencia de un desbalance entre factores que promueven la neuroplasticidad, y otros que la disminuyen, predominando estos últimos en pacientes con trastornos afectivos. Y por último otro factor a estudiar, y que podría afectar a la maduración del cerebro y que constituye un prometedor campo de estudio sería la sustancia blanca y las alteraciones observadas en la mielinización en pacientes con trastornos afectivos.

También cabe destacar las dudas existentes sobre si se trata de una enfermedad estática, o progresiva, y los estudios son controvertidos a este respecto, si bien los cambios de volumen de determinadas estructuras cerebrales sugieren la posibilidad de que varios procesos degenerativos estén involucrados en el curso de estas enfermedades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goto, Y., et al., Biological mechanisms underlying evolutionary origins of psychotic and mood disorders. *Neurosci. Res.* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.neures.2016.04.007>
2. Berrios, G.E., 1988. Melancholia and depression during the 19th century: a conceptual history. *Br. J. Psychiatry* 153, 298-304.
3. Kyziridis, T.C., 2005. Notes on the history of schizophrenia. *Germ J. Psychiatry* 8, 42-48.
4. Finn, C.T., Smoller J.W., Genetic counseling in psychiatry. *Harv Rev Psychiatry* 2006; 14-109.
5. Nurnberger, J.L. Jr, Koller D.L., Jung. J, et al. Identification of pathways for bipolar disorders: a metanalysis. *JAMA Psychiatry* 2014; 71-657.
6. Williams, D.R., González, H.M., Neighbors, H., Nesse, R., Abelson, J.M., Sweetman, J., et al. 2007; Prevalence and distribution of major depressive disorder in African-Americans, Caribbean blacks, and non-Hispanic whites: results from the national survey of American life. *Arch. Gen. Psychiatry* 64: 305-315.
7. Hagan C.C., et al. 2015; Neurodevelopment and ages of onset in depressive disorders. *Lancet Psychiatry* 2: 1112-16
8. Sanches, M., et al. Neurodevelopmental basis of bipolar disorder: A critical appraisal. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 32 (2008): 1617-1627.
9. Feinberg, I., Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res* 1982; 17: 319-34
10. Woods, B.T., Is Schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1661-70
11. Weinberger, D.R., On the plausibility of "the neurodevelopmental hypothesis" of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1996; 1(3 Suppl.) 1S-11S.
12. Keshavan, M. S., Hogarty, G. E., Brain maturational processes and delayed onset in schizophrenia. *Dev Psychopathol* 1999; 11; 525-543.
13. Yao, L., et al. White matter deficits in first episode schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 45, 100-106.
14. Uribe E., Wix R., Migración neuronal, apoptosis y trastorno bipolar. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2012; 5(2):127-133.
15. McNeil T.F., A prospective study of postpartum psychoses in a high risk group. 2. Relationships to demographic and psychiatric history characteristics. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 75: 35-43.

16. Brown A.S., et al. Increased risk of affective disorders in males after second trimester prenatal exposure to the Dutch hunger winter of 1944-45. *Br J Psychiatry* 1995b; 166: 601-6.
17. Lewis D.A., Levitt P. Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annu Rev Neurosci* 2002; 25: 409-32.
18. Markham, J.A., and Koenig, J.I. Prenatal stress: role in psychotic and depressive diseases. *Psychopharmacology* 2011; 214: 89-106.
19. Scott, J., McNeill, Y., Cavanagh, J., Cannon, M., and Murray, R. Exposure to obstetric complications and subsequent development of bipolar disorder: systematic review. *Br J. Psychiatr* 2006; 189: 3-11.
20. Nosarti, C., et al. Preterm birth and psychiatric disorders in Young adult life. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: E1-E8.
21. Hauvik, U. K., et al. Pre- and perinatal hypoxia associated with hippocampus/amígdala volumen in bipolar disorder. *Psychol. Med* 2013: 1-11.
22. Ferreira M.A., O'Donovan M.C., Meng, Y.A., et al. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat Genet* 2008; 40:1056.
23. Serretti, A., Fabbri, C. Shared genetics among major psychiatric disorders. *Lancet* 2013; 381:1339.
24. Shyn SI, Shi J, Kraft JB, et al. Novel loci for major depression identified by genome-wide association study of Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression and meta-analysis of three studies. *Mol Psychiatry* 2011; 16:202.
25. Nestler EJ. Epigenetic mechanisms of depression. *JAMA Psychiatry* 2014; 71:454.
26. Córdova-Palomera A, Fatjó-Vilas M, Gastó C, et al. Genome-wide methylation study on depression: differential methylation and variable methylation in monozygotic twins. *Transl Psychiatry* 2015; 5:e557.
27. Schmitt, A. et al. The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders. *Frontiers in Neuroscience* 2014; 8:19.
28. Van Winkel, R., Stefanis, N.C., and Myin-Germeys, I. Psychosocial stress and psychosis. A review of the neurobiological mechanisms and the evidence for gene-stress interaction. *Schizophr. Bull.* 2008; 34: 1095-1105.
29. Neto, F.L., et al. Neurotrophins role in depression neurobiology: a review of basic clinical evidence. *Curr Neuropharmacol* 2011; 9: 530-552.
30. Sigurdsson E, Fombonne E., Sayal K., Checkley S. Neurodevelopmental antecedents of early-onset bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 121-7.
31. Kent L, Craddock N. Is there a relationship between attention deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder? *J Affect Disord* 2003; 73: 211-21.
32. Vocisano C. et al. Demographics, family history, premorbid functioning, developmental characteristics, and course of patients with deteriorated affective disorder. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 248-55.
33. Greenhill L.L., Shopsin B. Psychiatric morbidity in the offspring of patients with affective disorders. A preliminary report. *Neuropsychobiology* 1980; 6: 159-69.
34. Zann-Waxler C. et al. A follow-up investigation of offspring of parents with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 506-9.
35. Beyer J.L., Krishnan K.R., Volumetric Brain imaging findings in mood disorders. *Bipolar Disord* 2002; 4: 89-104.
36. Blumberg H.P., et al. Significance of adolescent neurodevelopment for the neural circuitry of Bipolar Disorder. *Ann N.Y. Acad. Sci* 2004; 1021: 376-383.
37. Koolschijn PC, van Haren NE, Lensvelt-Mulders GJ, et al. Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp* 2009; 30:3719.
38. Chen MC, Hamilton JP, Gotlib IH. Decreased hippocampal volume in healthy girls at risk of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:270.
39. Zhao YJ, Du MY, Huang XQ, et al. Brain grey matter abnormalities in medication-free patients with major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychol Med* 2014; 44:2927.
40. Belden AC, Barch DM, Oakberg TJ, et al. Anterior insula volume and guilt: neurobehavioral markers of recurrence after early childhood major depressive disorder. *JAMA Psychiatry* 2015; 72:40.

41. Schmaal L, Veltman DJ, van Erp TG, et al. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Mol Psychiatry* 2016; 21:806.
42. Drevets WC. Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annu Rev Med* 1998; 49:341.
43. Bilder R.M., et al. Cerebral volumen asymmetries in schizophrenia and mood disorders: a quantitative magnetic resonase imaging study. *Int J Psychophysiol* 1999; 34: 197-205.
44. Botteron K.N., et al. Preliminary Study of magnetic resonance imaging characteristics in 8 to 16 year olds with mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34: 742-9.
45. Harrison P.J. The neuropathology of primary mood disorders. *Brain* 2002; 125: 1428-49

ALTERACIONES SUBCORTICALES ASOCIADAS A LOS TRASTORNOS AFECTIVOS: EL TÁLAMO

Sergio Puerta Rodríguez ²

RESUMEN

Los trastornos afectivos son un grupo de afecciones clínicas que se caracterizan por la pérdida de la sensación de control de los estados de ánimo y las expresiones afectivas, asociando un sufrimiento subjetivo y un gran malestar. En el estudio de la etiología se ha hecho hincapié en el estudio de las alteraciones anatómicas y funcionales a nivel cerebral, identificándose varias estructuras y circuitos sugiriéndose que, su alteración, podrían ser la causa de estos trastornos. Algunas de estas zonas son subcorticales y entre ellas se sitúa el tálamo.

Se realiza una revisión sistemática de la literatura utilizando la base de datos PubMed con el objetivo de identificar artículos de revisión relevantes sobre las alteraciones subcorticales y, específicamente talámicas, en los trastornos afectivos

Se han localizado varias regiones anatómicas y funcionales de especial importancia en los trastornos afectivos. Entre ellas se sitúan estructuras corticales (córtex prefrontal orbital y media, córtex cingulado anterior...) y subcorticales (estriado, amígdala, tálamo). Forman parte de un sistema interrelacionado donde éstas últimas y, especialmente el tálamo, ejercen un papel regulador y modulador; de, entre otros muchos estímulos, las respuestas viscerales que se asocian a la emoción.

PALABRAS CLAVE

Tálamo, Gánglios Basales, Sistema Límbico, Córtex prefrontal orbital y media³, Córtex cingulado anterior⁴, Bipolar, Depresión.

INTRODUCCIÓN

Deseo informarle de que he recibido la tarta. Se lo agradezco mucho, pero no la merezco. Me la envió en el aniversario de la muerte de mi hijo, ya que no la merezco para mi cumpleaños.

Debo llorar hasta la muerte, no puedo vivir y no puedo morir, porque he fallado tanto que llevaré a mi marido y a mis hijos al infierno.

Todos estamos perdidos, no volveremos a vernos nunca más.

Acabaré en la cárcel y mis dos hijas también si es que ellas no se suicidan, porque fueron concebidas de mi cuerpo.

Una paciente de Emil Kraepelin (1905)(1)

El estado de ánimo es un tono vital interno dominante y mantenido que influye en el comportamiento de la persona y en su percepción del mundo. El afecto es la expresión externa del estado de ánimo. El estado de ánimo puede ser normal, elevado o deprimido. Las personas sanas experimentan un amplio abanico de estados de

² MIR Psiquiatría 4º año. Hospital Universitario 12 de Octubre

³ Córtex prefrontal orbital y media: OMPFC en adelante

⁴ Córtex cingulado anterior. CAA en adelante

ánimo y tienen un repertorio igualmente extenso de expresiones afectivas; normalmente, perciben el control de sus estados de ánimo y de sus afectos.

Los trastornos del estado de ánimo son un grupo de afecciones clínicas que se caracterizan por la pérdida de ese sentido del control y por el sufrimiento subjetivo de un gran malestar. Los pacientes con estado de ánimo elevado demuestran efusividad, fuga de ideas, disminución del sueño e ideas de grandeza, mientras que los pacientes con estado de ánimo deprimido experimentan una pérdida de la energía y del interés, sentimientos de culpa, dificultades de concentración, pérdida del apetito y pensamientos de muerte o suicidio (figura 1). Otros signos y síntomas de los trastornos del estado de ánimo son el cambio en el nivel de actividad, funciones cognitivas, habla y funciones vegetativas (como el sueño, el apetito, la actividad sexual y otros ritmos biológicos). Estos cambios originan casi siempre un deterioro del funcionamiento interpersonal, social y laboral.



Figura 1. Rey Saúl deprimido. Rembrandt van Rijn, década de 1650

Los pacientes afectados con episodios exclusivamente depresivos mayores tienen un trastorno depresivo mayor o una depresión unipolar. Los que tienen episodios tanto maníacos como depresivos o los que tienen episodios de manía sola, tienen un trastorno bipolar. Los términos “manía unipolar” y “manía pura” se utilizan en los pacientes bipolares pero que no tienen episodios depresivos.

Otras tres categorías más de trastornos del estado de ánimo son la hipomanía, la ciclotimia y la distimia (2). La hipomanía es un episodio de síntomas de manía que no satisfacen la revisión completa del texto de los criterios de episodio de manía de la quinta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5). Se debe destacar en este punto que en la sección 2 del Manual DSM-5 se han separado en dos categorías lo que el Manual DSM-IV llamaba “trastornos del estado de ánimo”. Así pues lo que anteriormente se englobaba en una categoría, ahora se divide en dos: “trastorno bipolar y trastornos relacionados” y “trastornos depresivos” (3). La ciclotimia y la distimia son trastornos que representan formas menos graves del trastorno bipolar y de la depresión mayor, respectivamente.

Con respecto a la etiología de los trastornos afectivos se han descrito factores biológicos, genéticos y psicosociales. Dentro de los biológicos queremos centrarnos en este caso en el estudio de los sistemas neuroconductuales y circuitos neurales, haciendo especial hincapié en las estructuras subcorticales y el tálamo. A continuación se establece una breve reseña histórica de los avances realizados en el pasado siglo al respecto.

Entre los años 30 y 40 del pasado siglo diversos estudios ya sugerían que existía un sistema de estructuras cerebrales responsables de las emociones y la expresión de las mismas. Se le denominó *sistema límbico* (*Grand Limbique Lobe – Broca, 1878*). Se trata de estructuras que se localizan en la cerca del límite medial de los lóbulos cerebrales.

Existe, por lo tanto, un solapamiento e interconexión *cortex prefrontal medial-estriado-pálido-talámico y amígdalo-estriado-pálido-talámico*. Este circuito forma el sistema neural implicado en los trastornos afectivos donde, como observamos, juegan un papel importante las estructuras subcorticales (4).

Con el objetivo de esclarecer el papel concreto de las estructuras subcorticales y del tálamo en los trastornos afectivos se realiza la siguiente revisión.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza una revisión sistemática de la literatura utilizando la base de datos PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed ; National Center for Biotechnology Information, US National Library of Medicine, Bethesda, Maryland, USA) con el objetivo de identificar artículos de revisión relevantes sobre las alteraciones subcorticales y, específicamente talámicas, en los trastornos afectivos. Los términos de búsqueda fueron: *thalamus, subcortical, mood disorders, affective disorders, depression, bipolar, neurocircuitry*. Se incluyeron únicamente revisiones publicadas en inglés o en español que aportaban información sobre la relevancia de estructuras subcorticales y talámicas en los neurocircuitos que intervienen en la fisiopatología de los trastornos afectivos. Leyendo las referencias de los mismos se evidenciaron artículos de investigación relevantes que también fueron incluidos en nuestro estudio. Asimismo se revisaron capítulos de interés sobre el tema en lecturas académicas de conocido prestigio en el campo de las neurociencias.

La presente revisión busca dar una idea sobre el papel de las estructuras subcorticales y talámicas en los trastornos afectivos a través del papel de las mismas en diversas redes y circuitos neuronales.

RESULTADOS

Si bien la separación anatómica entre el córtex, las estructuras subcorticales y el tálamo es clara; no lo es del mismo modo tal escisión cuando hablamos de la función que ejercen en el afecto. Los circuitos neuronales implican varios dominios cortico-subcorticales y, resultaría excesivamente complicado, hablar de unos obviando a los otros. Es por ello que en varios puntos de la revisión hablaremos de estructuras que no ocupan el objetivo de esta revisión, pero que, no por ello, son menos hemos de obviar para una adecuada comprensión global del tema. Entre ellas cabría destacar el córtex prefrontal orbital y medial, así como el córtex cingulado anterior.

NÚCLEOS BASALES, TÁLAMO Y SISTEMA LÍMBICO

Antes de comentar los resultados obtenidos me gustaría hacer una breve introducción sobre tres componentes del *Sistema Nervioso Central* cruciales e los trastornos afectivos:

- Los *Ganglios o Núcleos de la Base*.
- El *Tálamo*.
- El *Sistema Límbico* en su conjunto.

Núcleos de la Base o Ganglios Basales (5)

Tradicionalmente se ha denominado a estos núcleos *ganglios basales* en vez de *núcleos basales*, aunque ganglio suele reservarse para los grupos de somas neuronales del sistema nervioso periférico.

Los *núcleos basales* están formados por grupos de células localizadas en el espesor del hemisferio cerebral. Aunque no se clasifican como grupos de células de los *núcleos basales* en sentido estricto, el *núcleo subtalámico, la sustancia negra y el núcleo tegmental pedunculopontino* son partes integrantes de las vías que pasan por estos grupos de células prosencefálicas. En conjunto, los *núcleos basales* y sus núcleos asociados actúan principalmente como componentes de una serie de circuitos paralelos que parten del *córtex cerebral*, pasan por los núcleos basales, llegan al tálamo y regresan al córtex cerebral.

Hay cuatro conceptos fundamentales para entender los *núcleos basales*. En primer lugar, la lesión o los trastornos de los *núcleos basales* producen una alteración de los movimientos y también pueden causar déficits significativos de otras funciones nerviosas como la cognición, la percepción y la actividad mental. En segundo lugar, los *núcleos basales* están anatómicamente y funcionalmente separados en circuitos paralelos que procesan tipos diferentes de información importante desde el punto de vista conductual. En tercer lugar, los núcleos basales actúan principalmente por desinhibición (liberación de la inhibición). En cuarto lugar, sus enfermedades pueden describirse como interrupciones de las interacciones neuroquímicas entre los elementos que los forman, que dependen no sólo de los neurotransmisores, sino también de las características de los receptores de éstos, de la localización de las sinapsis y de otras señales que reciben estas células.

En resumen, los *núcleos basales* integran y modulan la información cortical por múltiples canales paralelos independientes. Estos canales afectan a la conducta indirectamente por retroalimentación del córtex cerebral y directamente aportando información a los centros subcorticales que influyen en los movimientos. Si un ictus o una enfermedad interrumpen estos circuitos se produce una disfunción, que al principio se observa en la esfera motora pero que posteriormente afecta a otros dominios conductuales. Habitualmente los *núcleos basales* se dividen en dorsales y ventrales; los dorsales son el *caudado* y el *putamen* (que juntos forman el *neostriado*) y el *globo pálido* (que constituye el *paleostriado*). A ellos se asocian, desde el punto de vista funcional, la *sustancia negra*, el *núcleo subtalámico* y la *formación reticular pontina parabraquial* (que contiene el *núcleo tegmental pedunculopontino*). Los núcleos ventrales se encuentran debajo de la comisura anterior y son el *núcleo accumbens*, la *sustancia innominada*, el *núcleo basal de Meynert* y el *tubérculo olfatorio*. Esta región ventral está íntimamente asociada con parte de la *amígdala* y con el *área tegmental ventral* (figura 3).

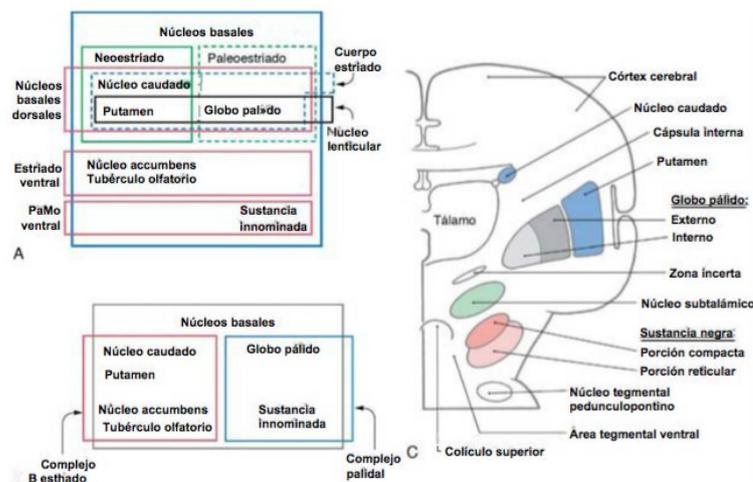


Figura 3. Núcleos de la base.

Diencefalo y Tálamo (5)

Aunque algunos investigadores lo consideran como una parte del tronco del encéfalo, el diencefalo se trata aquí como una parte del prosencéfalo. El diencefalo consta del *tálamo dorsal*, el *hipotálamo*, el *tálamo ventral* y el *epitálamo*, y se encuentra situado entre el telencéfalo y el tronco del encéfalo. En general, el diencefalo es el principal centro de procesamiento de la información destinada a alcanzar el córtex cerebral procedente de todas las vías sensitivas ascendentes (excepto las relacionadas con el olfato). Las mitades derecha e izquierda del diencefalo, en su mayor parte, contienen grupos celulares distribuidos simétricamente, separados por el espacio del tercer ventrículo.

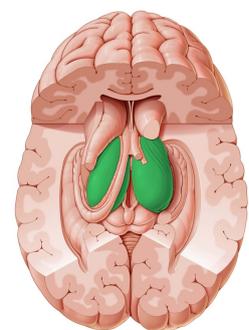


Figura 4 Tálamo (verde)

El *tálamo dorsal*, o *tálamo* (figura 4) como se le denomina habitualmente, es la

mayor de las cuatro subdivisiones del diencefalo y está constituido por grupos de neuronas que proyectan, en conjunto, a prácticamente todas las áreas del córtex cerebral. Algunos de los núcleos talámicos reciben aferencias somatosensitivas, visuales o auditivas y transmiten esta información al área correspondiente del córtex cerebral. Otros núcleos talámicos reciben aferencias de regiones motoras subcorticales y las proyectan a aquellas zonas del córtex que intervienen en la correcta ejecución de un acto motor. Unos pocos núcleos talámicos reciben aferencias más difusas y, análogamente, se relacionan de forma más difusa con amplias áreas del córtex.

Sistema límbico (5)

Este sistema comprende estructuras que reciben estímulos de diversas áreas del neuroeje y participa en conductas complejas e interrelacionadas como la memoria, el aprendizaje y las interacciones sociales. Así, las lesiones que afectan al sistema límbico producen generalmente una amplia gama de alteraciones.

El concepto de sistema límbico incluye en realidad dos niveles de organización estructural y funcional. El primer nivel consta de estructuras corticales del límite más medial (el limbo) del hemisferio, que en conjunto forman el lóbulo límbico. Comenzando inmediatamente por delante de la lámina terminal y procediendo en sentido caudal, éstas son: el *área subcallosa*, que contiene los *giros paraolfatorios* y *paraterminal*; el *giro cingular*; el *istmo del giro cingular*; el *giro parahipocampal*, y el *uncus*. El lóbulo límbico incluye también la formación del *hipocampo*.

El segundo nivel comprende estructuras del lóbulo límbico al que se añade un grupo de núcleos y tractos subcorticales que en conjunto forman el sistema límbico. Los núcleos subcorticales del sistema límbico incluyen, entre otros, los *núcleos septales* y el *núcleo accumbens* (núcleo accumbens septi); varios *núcleos del hipotálamo*, especialmente los relacionados con el *tubérculo mamilar*; los *núcleos del complejo amigdalino* y la *sustancia innominada* adyacente, y partes del *tálamo dorsal*, particularmente los *núcleos anterior* y *dorsomedial*. Otras estructuras conectadas con el sistema límbico son los *núcleos habenuares*, el *área tegmental ventral* y la *sustancia gris periacueductal*. Además, algunos investigadores consideran que el *córtex prefrontal* es un componente importante del sistema límbico, principalmente por su capacidad de influir sobre otras regiones corticales y subcorticales del sistema límbico. Las proyecciones corticales del córtex prefrontal se dirigen al *giro cingular*, mientras que el *hipotálamo*, el *tálamo dorsal*, el *complejo amigdalino* y *núcleos del mesencéfalo* representan sus proyecciones subcorticales (figura 5).

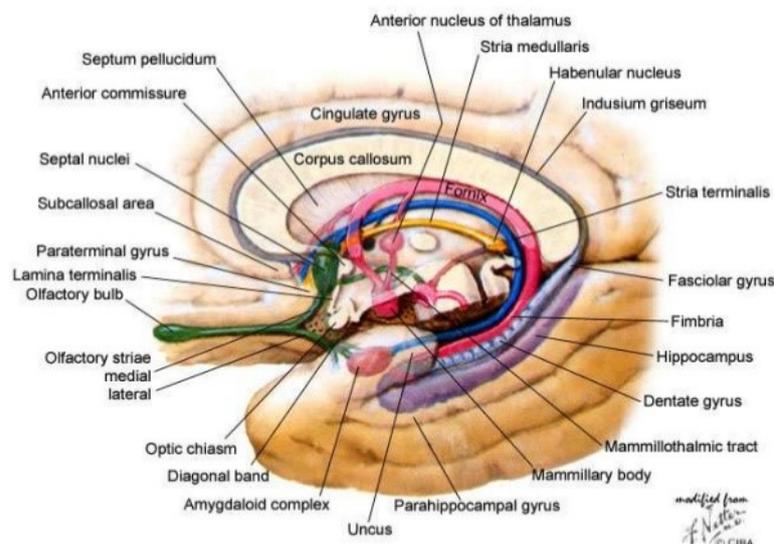


Figura 5. Estructuras del sistema límbico.

CÓRTEX PREFRONTAL ORBITAL Y MEDIAL (OMPFC)

En 1995 una serie de experimentos con métodos de trazado en macacos definió los circuitos córtico-subcorticales relacionados con el *córtex prefrontal medial* (figura 6) y la *amígdala*.

El *córtex prefrontal medial* está probablemente más relacionado con los trastornos afectivos que el *córtex prefrontal orbital* (6). Éste tiene más que ver con la integración de los estímulos relacionados con la comida (gustativos, olfativos, visuales...) y el componente afectivo asociado al mismo. También podría tener un papel en la recompensa. Paciente con lesiones en esta área tienen problemas a la hora de utilizar la recompensa como guía de la conducta.

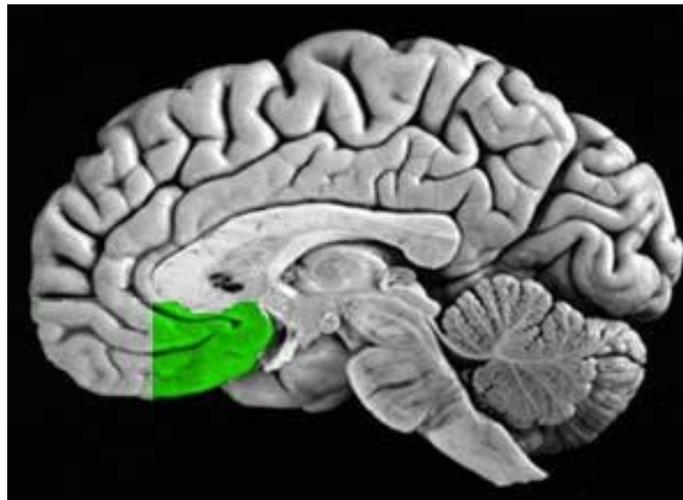


Figura 6. Córtex prefrontal medial.

Se ha objetivado que las conexiones más prominentes de la *amígdala* y otras áreas límbicas son con el *córtex prefrontal medial*.

Existen conexiones cortico-corticales y de salida hacia el *hipotálamo* y la *sustancia gris periacueductal*. Se trataría de un “sistema de salida” que modula funciones viscerales relacionadas con la emoción (4).

Existen proyecciones de *redes prefrontales mediales* hacia el *hipotálamo*, la *sustancia gris periacueductal* y otros centros de control visceral.

Lesiones en el *córtex prefrontal ventromedial* en humanos:

- Dan lugar a una abolición de la normal respuesta visceral ante estímulos emocionales.
- Además estas personas tienen menor capacidad para tomar decisiones aunque su capacidad cognitiva está intacta.
- Aparentan no entender el significado de sus acciones a largo plazo. Priorizan la recompensa inmediata sin pensar en las futuras consecuencias.

Al describir esta sintomatología nos puede venir a la mente el caso de *Phineas Gage* (7) (figura 7) que, tras una lesión en el lóbulo frontal sufrió cambios llamativos en su personalidad, en el manejo de las emociones, así como en las funciones ejecutivas.

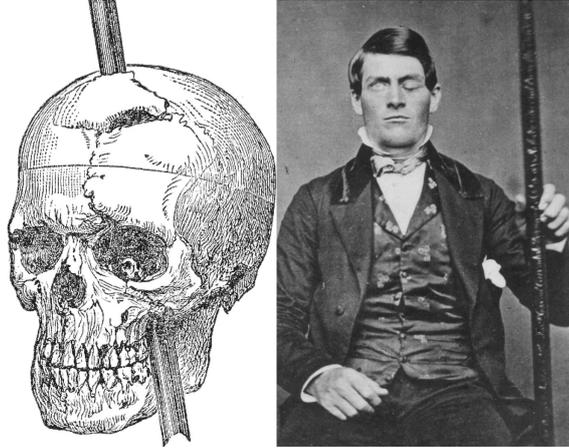


Figura 7. Phineas Gage con la barra de metal que le produjo la lesión a nivel del lóbulo frontal.

En base a lo anteriormente descrito Damasio (8) expuso la *hipótesis del marcador somático* por la cual postula que la experiencia sensorial que sigue a cada emoción sirve como marcador y guía subconsciente, que nos indica qué comportamientos son ventajosos y cuales no lo son.

La hiperactivación de este sistema en los trastornos afectivos puede dar lugar a la sensación crónica de angustia/inquietud que les acompaña.

CIRCUITOS CORTICO-ESTRIADO-TALÁMICOS RELACIONADOS CON OMPFC (4)

Las áreas prefrontales tienen conexiones específicas con el estriado y el tálamo. Existen varias conexiones/circuitos que podrían destacarse:

- Conexiones recíprocas tálamo-corticales. Relevo de información subcortical a través del *tálamo*.
- Córtico-estriado-pálido-talámico.
- Núcleos talámicos intralaminares y de la línea media, que proyectan ambos al estriado y al cortex.

El *cortex prefrontal* está recíprocamente conectado con los *núcleos mediodorsales talámicos* (figura 8). Éstos transmiten distinta información al *cortex prefrontal*.

- *Cortex prefrontal orbital y medial* está conectado con *núcleos talámicos mediodorsales mediales*.
- *Cortex prefrontal lateral* está conectado con partes más laterales de los *núcleos talámicos mediodorsales* (9).

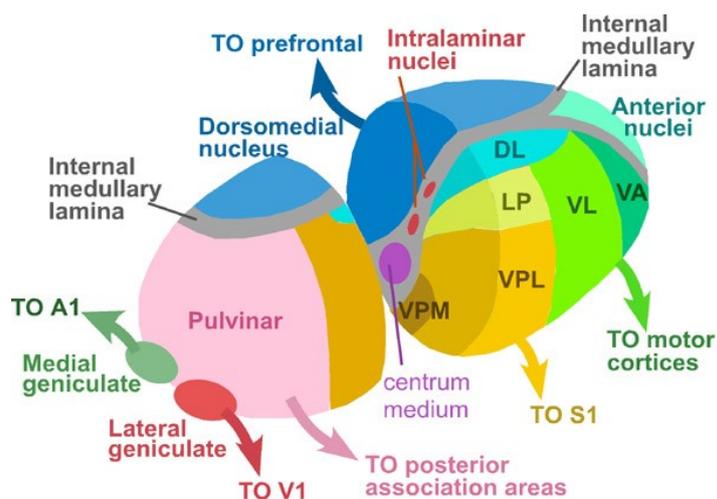


Figura 8. Núcleos del tálamo

Segmento Medial de Núcleos Mediodorsales del Tálamo

Recibe conexiones de la *amígdala*, el *córtex olfatorio* y otras *áreas límbicas*. Dichas áreas también mantienen conexiones directas con el *córtex prefrontal orbital* y *medial*. El segmento medial de núcleos mediodorsales del tálamo también recibe conexiones GABAérgicas del *pálido ventral* y del *pálido rostral* (sería parte del circuito *córtex-estriado-pálido-talámico*). Dichas conexiones a menudo hacen sinapsis en las mismas dendritas a las que llegan las aferencias límbicas (en su mayoría excitatorias, es decir, *glutamatérgicas*). Se puede pensar que esta convergencia sirve para modular las recíprocas interacciones tálamo-corticales entre el segmento medial de núcleos mediodorsales del tálamo y el *córtex prefrontal orbital* y *medial*. Lesiones en el *estriado ventral*, el *pálido*, los *núcleos mediodorsales del tálamo* o el *córtex prefrontal orbital* o *medial* dan lugar a déficits en comportamientos asociados a la recompensa (10). Un déficit similar en sujetos con alteraciones el humor podría dificultar la recuperación de la eutimia o alargar la recuperación después de un evento traumático.

Proyecciones prefrontales al estriado(4)

El *OMPFC* proyecta principalmente a partes rostrales y ventromediales del *estriado*.

Es de importancia para la comprensión de los trastornos afectivos entender que redes mediales proyectan al *núcleo accumbens* y al borde adyacente medial del *núcleo caudado*. Las conexiones de la *amígdala* al estriado son prácticamente las mismas del *córtex prefrontal medial*. Estas áreas del estriado, a su vez, proyectan al *pálido ventral*.

Parte media de núcleos intralaminares

Existen importantes relaciones entre el *córtex prefrontal* y estos núcleos. Se en las mismas incluyen los *núcleos paraventriculares del tálamo*.

Aunque son pequeños, los *núcleos intralaminares* realizan varias conexiones de importancia:

- Recíprocamente, conectadas con el *córtex prefrontal medial*.
- Algunas conexiones con el *córtex prefrontal orbital*.
- Tienen importantes conexiones a las mismas áreas del *estriado ventromedial* que reciben conexiones del *córtex prefrontal medial*.
- También tienen conexiones con la *amígdala*, el *hipotálamo* y el *tronco del encéfalo* (incluida la *sustancia gris periacueductal*).

El núcleo paraventricular y otros núcleos talámicos intralaminares realizan el relevo de información sobre la función visceral que va hacia el *cortex prefrontal medial* y el circuito *cortico-estriado-pálido-talámico* que interactúa con el mismo.

Hay bastante evidencia que relaciona el *núcleo paraventricular* con la respuesta al estrés (11). Lesiones en el mismo hacen que se incremente la actividad *amigdal* ante un estresor agudo. Parece, pues, que la función del *núcleo paraventricular* es el control de la respuesta crónica al estrés. Lesiones en el *núcleo paraventricular* bloquean la habituación al estrés crónico a través de un mecanismo que incluye la acción de la corticoesterona en el *núcleo paraventricular*.

OBSERVACIONES RECIENTES EN HUMANOS CON TRASTORNOS AFECTIVOS

Como ya se ha mencionado, se han implicado las siguientes redes neuronales en los trastornos afectivos:

- *Cortex prefrontal orbital y medial.*
- *Estriado.*
- *Tálamo.*
- *Córtex temporal.*
- *Sistema límbico.*

Existe información convergente de neuroimagen, neuropatología y análisis de lesiones. Se han estudiado y evidenciado alteraciones a distintos niveles en estas estructuras:

- Variaciones en volumen de materia gris.
- Alteración de elementos celulares.
- Variaciones en la actividad neurofisiológica.
- Estudios de farmacología receptorial.
- Estudios de expresión génica.

Alteraciones en neuroimagen en los trastornos afectivos (4)

El componente más estudiado del trastorno depresivo mayor y del trastorno bipolar ha sido el episodio depresivo mayor. La fenomenología clínica implica:

- Sistemas cerebrales envueltos en la regulación del humor, la ansiedad y el miedo.
- Sistemas de procesamiento de la recompensa.
- Sistemas implicados en la atención.
- Sistemas implicados en la motivación.
- Sistemas implicados en la respuesta al estrés.
- Sistemas implicados en la cognición social.
- Sistemas implicados en funciones neurovegetativas.

Aunque un episodio depresivo es clínicamente opuesto a uno maniaco/hipomaniaco podríamos suponer que los mismos dominios estarían implicados.

Las alteraciones de la neuroimagen han corroborado las observaciones realizadas sobre las consecuencias en el comportamiento de algunas lesiones producidas de forma experimental en animales de experimentación (circuitos cortico-estriado-talámicos relacionados con el *cortex prefrontal orbital y medial*), así como de las manifestaciones clínicas de las lesiones o atrofia en el contexto de patología neurológica asociada con episodios depresivos mayores (podríamos señalar, entre otras, la *enfermedad de Parkinson o la corea de Huntington*).

Se puede afirmar que las enfermedades degenerativas de los *núcleos basales*, las *lesiones en el estriado* y en el *cortex prefrontal orbital y medial* aumentan el riesgo de desarrollar un episodio depresivo mayor (12). Alteraciones que afecten a la transmisión sináptica dentro de estos circuitos también pueden dar lugar a un episodio depresivo mayor.

Alteraciones estructurales en los trastornos afectivos (4)

Los pacientes con trastornos afectivos manifiestan alteraciones en morfología y morfometría en varias redes mediales prefrontales y estructuras límbicas.

La magnitud o prevalencia de estas anomalías depende de varios factores:

- Edad de debut.
- Capacidad para desarrollar manía o psicosis.
- Evidencia de agregación familiar de la enfermedad.

Como muestra planteamos algunos ejemplos de lo anteriormente mencionado:

- Paciente con debut temprano no psicótico de trastorno depresivo mayor y trastorno bipolar. Presentan anomalías en las redes prefrontales mediales.
- Pacientes mayores con trastorno depresivo mayor y debut tardío de episodio depresivo mayor. Presentan más enfermedad cerebrovascular que pacientes de la misma edad sanos y más enfermedad cerebrovascular que pacientes mayores con trastorno depresivo mayor y debut temprano.
- Pacientes con trastorno depresivo mayor o trastorno bipolar con delirios o inicio tardío de la enfermedad. Muestran datos no específicos de atrofia (ventriculomegalia) que no están presentes en el inicio temprano no psicótico.

Debemos destacar que la alteración más prominente en el trastorno depresivo mayor y en el trastorno bipolar ha sido la reducción de la sustancia gris en el *córtex cingulado anterior izquierdo*, ventral a la rodilla del cuerpo calloso (figura 9).

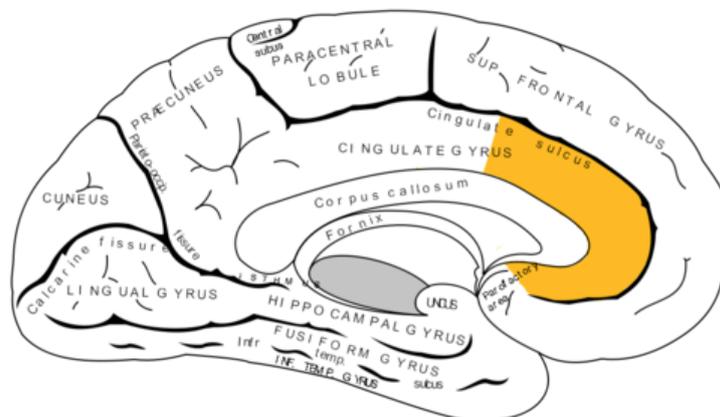


Figura 9. *Córtex cingulado anterior*

Los datos sugieren que esta alteración existe de forma temprana en la enfermedad y en adultos jóvenes en alto riesgo familiar para un episodio depresivo mayor. Además, parece que existe progresión de esta alteración en sujetos con episodios psicóticos afectivos.

En el trastorno depresivo mayor esta alteración persiste a pesar de un tratamiento eficaz con antidepresivos. Sin embargo el tratamiento crónico con litio ha demostrado en animales efectos neurotróficos que se han asociado a un incremento de la sustancia gris hasta valores normales en el *córtex anterior cingulado subgenual* y en otras áreas de la corteza prefrontal.

Se ha evidenciado también que esta reducción anormal del volumen en el *córtex anterior cingulado subgenual* se da en sujetos con agregación familiar de trastornos afectivos. Un estudio mostró reducción de la

materia gris en el *córtex anterior cingulado* subgenual de pacientes con psicosis afectivas que tenían familiares de primer grado diagnosticados de trastornos afectivos, pero no en aquellos que no los tenían (13).

En otro estudio se evidenció que la reducción de volumen en el *córtex cingulado anterior perigenual* estaba asociado con un incremento de riesgo genético para trastorno bipolar (14).

También se ha postulado que el *córtex cingular anterior* perigenual izquierdo tiene un menor volumen en jóvenes con sintomatología subdepresiva.

Además existe una correlación negativa entre el volumen del *córtex cingulado anterior subgenual* y los síntomas depresivos, particularmente llamativa en jóvenes con historia familiar de depresión.

Por último, destacar que dos grupos de investigación identificaron el *alelo corto de la región promotora del transportador de serotonina (5HTT-PRL)* como un factor genético asociado tanto con mayor predisposición a padecer un trastorno depresivo mayor en el contexto de estrés (15) como para una reducción del volumen de la sustancia gris en el *córtex cingulado anterior subgenual* (16).

Algunos estudios han evidenciado reducciones en el volumen hipocámpico (Figura 10) en el trastorno depresivo mayor, si bien hay otros estudios que discrepan al respecto. Dicha discrepancia puede tener que ver con la heterogeneidad clínica.

En cuanto a la *amígdala*, en pacientes deprimidos se han reportado aumento de volumen en algunos estudios y disminución en otros (figura 10). Mediante resonancia magnética observó que el volumen de la *amígdala* de los pacientes con trastorno bipolar no tratado es más pequeño. Sin embargo en los pacientes en tratamiento (estabilizadores del ánimo con potencial neurotrófico demostrado en experimentación animal) es mayor (17).

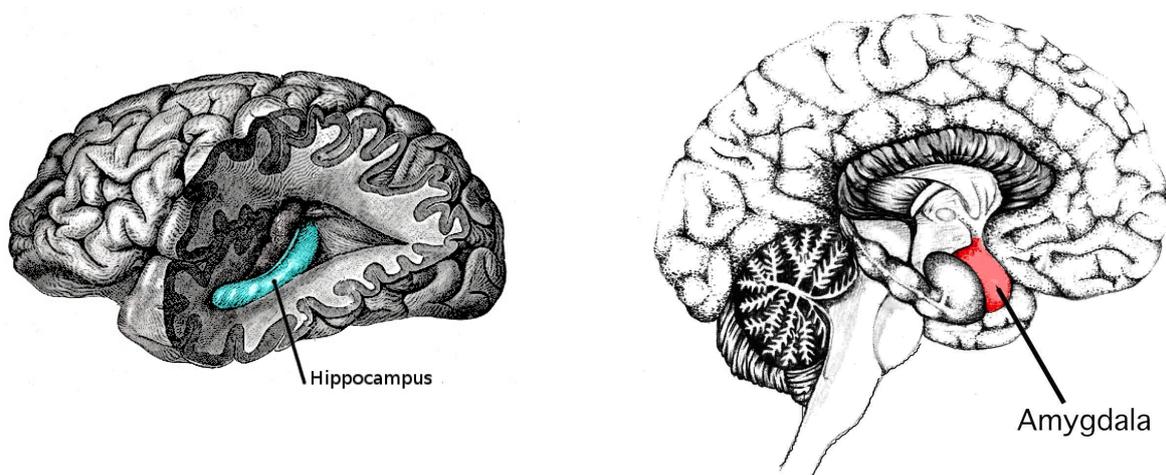


Figura 10. Dibujos del hipocampo (izquierda/azul) y de la amígdala (derecha/rojo)

En el *estriado* se observó que el putámen tenía un menor volumen en pacientes deprimidos que en controles. A su vez se encontró un *núcleo caudado* de menor tamaño en pacientes deprimidos. En una muestra de pacientes ancianos también pudo demostrar un *estriado* y *núcleo caudado* de menor tamaño que los controles.

Por otra parte se ha evidenciado también que los volúmenes de las áreas del *caudado* y del *accumbens* estaban disminuidos en el trastorno depresivo mayor y en el trastorno bipolar.

Consistente con la idea de que la función del *eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA)* está aumentada en algunos trastornos del humor se encontró que la *hipófisis* y las *glándulas adrenales* presentan mayor volumen en el trastorno depresivo mayor. Se pueden evidenciar, por lo tanto, datos de una activación crónica del eje hipotalámico-pituitario-adrenal.

Imagen neurofisiológica en trastorno depresivo mayor y trastorno bipolar(4)

En diversos estudios se han observado también alteraciones en el flujo sanguíneo, así como en el metabolismo de glucosa en aquellas áreas en las cuales se han descrito alteraciones estructurales. Sin embargo, la reducción en la sustancia gris, ya comentada previamente, podría dar lugar a un sesgo en las imágenes funcionales cerebrales.

El metabolismo de la *corteza cingulada anterior subgenual* aparenta estar elevado en la fase depresiva con respecto a la fase de remisión en el mismo sujeto con trastorno depresivo mayor (18). Asimismo muchos estudios encontraron que la severidad de la depresión en pacientes con trastorno depresivo mayor se correlaciona positivamente con el metabolismo en el *córtex cingulado anterior subgenual*. Otro estudio demostró que el flujo cerebral aumenta en adultos sanos en el *córtex cingulado anterior* subgenual al inducir tristeza. Todo ello sugeriría que el *córtex cingulado anterior perigenual* juega un rol en la regulación automática de la conducta emocional. Además algunos estudios demostraron que mayor actividad en el *córtex cingulado anterior* tendría un significado de pronóstico positivo en el trastorno depresivo mayor. Existe mayor actividad metabólica y electrofisiológica en esta área en los pacientes que responden a tratamiento antidepresivo (19).

Las regiones donde el metabolismo se correlaciona de forma positiva con la severidad de la depresión son:

- *Amígdala* (figura 10).
- *Córtex cingulado anterior subgenual*.
- *Córtex ventromedial frontal*.

En la *amígdala* el metabolismo en reposo estaba elevado en sujetos clasificados de:

- Depresión bipolar.
- Enfermedad depresiva con agregación familiar.
- Subtipo melancólico.

En otros subgrupos de trastorno depresivo mayor estas alteraciones no se han evidenciado. Se postula que quizá se debe a la variación entre distintos subtipos de enfermedad.

En otros estudios en trastorno depresivo mayor se ha observado que la *amígdala* muestra una respuesta hemodinámica exagerada ante palabras tristes, caras tristes, expresiones que producen temor... Similares incrementos en la actividad de la *amígdala* se han evidenciado en respuesta a caras tristes en pacientes con trastorno depresivo mayor en remisión. Se postula que esto podría ser una característica o rasgo del trastorno depresivo mayor.

Otro trabajo interesante mostró que en voluntarios sanos se producía un incremento lineal en la actividad bilateral en el *córtex fusiforme* y el *estriado ventral* según se mostraban caras felices de mayor intensidad progresivamente. Los pacientes con trastorno depresivo mayor mostraban un patrón similar, pero a medida que aumentaba la intensidad de caras tristes que se mostraban. Este patrón también se extendía al *hipocampo* y la *amígdala* en este tipo de pacientes (20). Esto podría indicarnos que existe un sesgo en el procesamiento emocional en respuesta a una alteración de los circuitos neuronales que elaboran el mismo. Es algo que ya había sido evidenciado en estudios neuropsicológicos de pacientes con trastornos afectivos. Los pacientes deprimidos

manifiestan un sesgo en el procesamiento afectivo congruente con el estado de ánimo (21). El procesamiento del estímulo es preferentemente dirigido hacia la información negativa. Este sesgo también está asociado con un patrón de activación hemodinámico alterado en distintos componentes del cortex prefrontal orbital (importancia en la evaluación de los estímulos sensoriales en el contexto de la motivación).

Por último, cabe destacar que en el trastorno depresivo mayor o en la fase depresiva del trastorno bipolar el metabolismo de la glucosa es anormalmente elevado en el *tálamo medial*, *el accumbens* y *el cortex cingulado posterior*. Las respuestas hemodinámicas a la recompensa y a los estímulos emocionales están alteradas.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Está claro que, con todos los datos obtenidos desde los años 30 y 40 del pasado siglo, se puede establecer una clara relación entre la alteración morfológica y/o funcional de distintas estructuras cerebrales y los trastornos afectivos.

Existen datos de estudios postmortem de pacientes con trastornos afectivos, estudios genéticos, estudios de neuroimagen, así como modelos basados en enfermedades neurológicas que afectan distintas estructuras del sistema nervioso, modelos basados en lesiones neurológicas...

Algunas de las regiones anatómicas identificadas corresponden a estructuras corticales (*córtex prefrontal orbital y medial (OMPFC)*, *córtex cingulado anterior...*) y otras a estructuras subcorticales (*estriado, amígdala o tálamo*). Juntos forman sistemas y redes neuronales con estrechas y complejas relaciones cuyo desequilibrio, daño o malfunción, podría dar lugar a la generación de alteraciones en el procesamiento emocional, en las habilidades cognitivas, en la regulación autonómica y en las respuestas neuroendocrinas que se asocian a los trastornos afectivos.

Las estructuras subcorticales y, especialmente el *tálamo*, ejercen un papel regulador y modulador; de, entre otros muchos estímulos, las respuestas viscerales y/o sensoriales que se asocian a la emoción. Estas respuestas tienen capital importancia, postulándose como la guía inconsciente que nos marca qué comportamientos pueden ser ventajosos y cuáles no.

Si bien ha existido un gran avance en la comprensión de las estructuras corticales y subcorticales asociadas a los trastornos afectivos desde la descripción del sistema límbico en los años 30 y 40; aún es necesaria mucha más investigación al respecto para alcanzar un entendimiento adecuado de la compleja interrelación de circuitos que regulan nuestro afecto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sims A. Síntomas mentales. Edición: 1. Madrid: Editorial Triacastela; 2008. 496 p.
2. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock - Sinopsis De Psiquiatría. Edición: 10th Revised edition. Barcelona: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. 1423 p.
3. Association AP. DSM-5. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. Edición: 5ª. Editorial Médica Panamericana S.A.; 2014. 1100 p.
4. Price JL, Drevets WC. Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* enero de 2010;35(1):192-216.
5. Haines DE. Principios de Neurociencia: Aplicaciones básicas y clínicas. Edición: 4. Elsevier; 2013. 504 p.
6. Carmichael ST, Price JL. Connectional networks within the orbital and medial prefrontal cortex of macaque monkeys. *J Comp Neurol.* 22 de julio de 1996;371(2):179-207.
7. Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR. The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science.* 20 de mayo de 1994;264(5162):1102-5.

8. Damasio AR. Descartes' error and the future of human life. *Sci Am.* oct1994;271(4):144.
9. Ray JP, Price JL. The organization of projections from the mediodorsal nucleus of the thalamus to orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys. *J Comp Neurol.* 1 de noviembre de 1993;337(1):1-31.
10. Kazama A, Bachevalier J. Selective aspiration or neurotoxic lesions of orbital frontal areas 11 and 13 spared monkeys' performance on the object discrimination reversal task. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 4 de marzo de 2009;29(9):2794-804.
11. Spencer SJ, Fox JC, Day TA. Thalamic paraventricular nucleus lesions facilitate central amygdala neuronal responses to acute psychological stress. *Brain Res.* 6 de febrero de 2004;997(2):234-7.
12. Folstein MF, Robinson R, Folstein S, McHugh PR. Depression and neurological disorders. New treatment opportunities for elderly depressed patients. *J Affect Disord.* 1985;Suppl 1:S11-14.
13. Hirayasu Y, Shenton ME, Salisbury DF, Kwon JS, Wible CG, Fischer IA, et al. Subgenual cingulate cortex volume in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry.* julio de 1999;156(7):1091-3.
14. McDonald C, Bullmore ET, Sham PC, Chitnis X, Wickham H, Bramon E, et al. Association of genetic risks for schizophrenia and bipolar disorder with specific and generic brain structural endophenotypes. *Arch Gen Psychiatry.* octubre de 2004;61(10):974-84.
15. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science.* 18 de julio de 2003;301(5631):386-9.
16. Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, Kolachana BS, et al. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci.* junio de 2005;8(6):828-34.
17. Savitz J, Nugent AC, Bogers W, Liu A, Sills R, Luckenbaugh DA, et al. Amygdala volume in depressed patients with bipolar disorder assessed using high resolution 3T MRI: the impact of medication. *NeuroImage.* 15 de febrero de 2010;49(4):2966-76.
18. Neumeister A, Nugent AC, Waldeck T, Geraci M, Schwarz M, Bonne O, et al. Neural and behavioral responses to tryptophan depletion in unmedicated patients with remitted major depressive disorder and controls. *Arch Gen Psychiatry.* agosto de 2004;61(8):765-73.
19. Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK, Jerabek PA, Brickman JS, Tekell JL, et al. Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport.* 3 de marzo de 1997;8(4):1057-61.
20. Surguladze S, Brammer MJ, Keedwell P, Giampietro V, Young AW, Travis MJ, et al. A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder. *Biol Psychiatry.* 1 de febrero de 2005;57(3):201-9.
21. Elliott R, Rubinsztein JS, Sahakian BJ, Dolan RJ. Selective attention to emotional stimuli in a verbal go/no-go task: an fMRI study. *Neuroreport.* 5 de junio de 2000;11(8):1739-44.

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA: IMPACTO EN LAS FUNCIONES COGNITIVAS

Ester González Martínez ⁵

RESUMEN

La depresión es el trastorno mental más prevalente. Los sujetos deprimidos presentan alteraciones cognitivas importantes que suponen un coste económico, social y personal de gran envergadura. Sin embargo, se han realizado pocos estudios que analicen los efectos cognitivos de antidepressivos tan ampliamente utilizados como los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS). El objetivo de esta revisión de la literatura es identificar los efectos cognitivos de los ISRS.

Se ha llevado a cabo una búsqueda de la literatura publicada hasta la Junio de 2016 en la base de datos computarizada PubMed. Se seleccionaron los metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados en sujetos sanos y con trastorno depresivo mayor (TDM).

Existe una gran heterogeneidad de los estudios respecto a las características de las muestras, la duración de los tratamientos durante la investigación y los test cognitivos dificultando la extrapolación de resultados. La mayoría de las publicaciones en pacientes con depresión muestran que los ISRS tienen un efecto beneficioso en algunas dominios cognitivos. Sin embargo, es difícil dilucidar si éste efecto se debe a la mejoría de los síntomas depresivos. La mayoría de las investigaciones en sujetos sanos muestran un impacto positivo de los ISRS a nivel cognitivo, aunque varios estudios señalan afectación de la memoria diferida con paroxetina. Respecto a los sujetos con TDM la sertralina parece destacar entre todos los ISRS por su efecto beneficioso a nivel cognitivo.

La heterogeneidad de los estudios impide la extrapolación de los resultados para la práctica clínica. La mayoría de los estudios no encuentran un efecto deletéreo de los ISRS en la esfera cognitiva. Sorprende la escasez de investigaciones en adultos jóvenes con TDM. Es importante alcanzar un consenso sobre los test cognitivos más adecuados para evaluar a estos pacientes. Son necesarias más investigaciones que repliquen o aporten nuevos resultados para llegar a conclusiones más fiables sobre el impacto sobre la cognición de los ISRS.

PALABRAS CLAVE

Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina, cognición, trastorno depresivo mayor, deterioro cognitivo

INTRODUCCIÓN

La depresión es el trastorno mental más prevalente. A lo largo de la vida el 10,5% de la población padecerá un episodio depresivo [1], por lo que se trata de una entidad con importante impacto en el coste económico, social y personal [2,3].

Existen múltiples trabajos que indican la presencia de déficits cognitivos en las funciones ejecutivas, en la atención, en la memoria, en el aprendizaje y en la velocidad de procesamiento de información en los sujetos que padecen depresión [4-6]. De hecho el *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fifth Edition (DSM-5)*, incluye entre los criterios diagnósticos del trastorno depresivo mayor (TDM) la disminución de la capacidad para pensar, concentrarse o para tomar decisiones así como el retraso psicomotor. Los individuos con TDM

⁵ MIR Psiquiatría 3º año. Hospital Universitario 12 de Octubre

presentan frecuentemente quejas cognitivas no solo durante la fase sintomática, sino también, tras la remisión de la sintomatología afectiva. La persistencia de la disfunción cognitiva en el TDM más allá de la resolución del episodio agudo, sugiere que puede representar un fenómeno residual en muchos individuos e incluso algunos autores defienden la necesidad de redefinir el concepto “remisión” en el TDM [7]. Investigaciones recientes van más allá, postulando que en algunos individuos la alteración de determinados dominios cognitivos precede al inicio de la sintomatología depresiva en los primeros episodios [8].

En la literatura disponible hay trabajos que sugieren que la disfunción cognitiva es un determinante crítico en la mejoría funcional de los sujetos con TDM [9, 10]. Se entiende que es responsabilidad de los clínicos monitorizar la evolución de los déficits cognitivos durante el tratamiento psicofarmacológico y entender el impacto de los mismos en la vida social y laboral de nuestros pacientes.

En esta línea, se han realizado múltiples estudios que tratan de cuantificar mediante test cognitivos el efecto de los antidepresivos sobre las diferentes dimensiones cognitivas [11, 12]. Algunos estudios señalan que este tipo de sintomatología no presenta una respuesta óptima con los tratamientos antidepresivos disponibles en la actualidad [13, 14].

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento de la depresión, considerándose en diversas guías clínicas como *The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Clinical Guideline* de 2009 [15] o la *Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad* de 2014 [16] fármacos de primera línea para el TDM. Entre las moléculas que constituyen este grupo farmacológico existen pequeñas diferencias en su afinidad receptoral que podrían tener implicaciones de interés sobre los síntomas cognitivos. En este sentido, por ejemplo, la paroxetina tiene cierto efecto anticolinérgico mientras que la sertralina ha demostrado un efecto prodominérgico en estudios in vitro [17].

Muchos de los ensayos clínicos aleatorizados con ISRS se centran en comparar la eficacia y tolerabilidad entre los diferentes ISRS o de estos frente a otros grupos farmacológicos no ISRS [18, 19, 20]. Sin embargo, es escaso el número de estudios que evalúan el efecto sobre la cognición de estos fármacos.

El objetivo de esta revisión es recoger y analizar la información existente sobre el impacto cognitivo de los ISRS en pacientes con TDM y en sujetos sanos. Para ello se ha realizado una revisión sistemática de los metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, citalopram y escitalopram publicados que evalúan este aspecto.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo una búsqueda de la literatura publicada hasta la Junio de 2016 en la base de datos computarizada PubMed. Se cruzaron los términos “cognitive effects” y “cognition impairment” con “fluoxetine”, “paroxetine”, “fluvoxamine”, “sertraline”, “citalopram” y “escitalopram”. Se seleccionaron aquellas publicaciones de metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados. Entre los artículos hallados se filtraron aquellos cuyos participantes eran sujetos sanos o diagnosticados de trastorno depresivo mayor y mayores de 18 años.

RESULTADOS

TEST NEUROCOGNITIVOS

Existe gran heterogeneidad en los test neuropsicológicos utilizados en las distintas publicaciones. Los test empleados se reflejan en la tabla 1. Estos test miden la capacidad intelectual, la memoria de trabajo, la memoria y el aprendizaje verbal, la atención y la velocidad de procesamiento de la información, la función ejecutiva, la psicomotricidad y la función cognitiva global.

Tabla 1. Test utilizados en los estudios revisados

Dominio cognitivo	Test Cognitivos
Función ejecutiva (manejo de los conceptos, abstracción, planificación, atención dividida, autocontrol)	<ul style="list-style-type: none"> • Wisconsin Card Sorting Test (WCST) • Trail-Making Test Part B (TMT-B) • Stroop Colour-Word Interference Test (SCWT) • Block Design (WAIS-R) • Verbal Fluency-Letter Fluency & Category Fluency • Controlled Oral Word Association Test (COWAT)
Atención y velocidad de procesamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Digit Symbol Substitution Test (DSST; WAIS-R) • Digit Span Forwards and Backwards (WAIS-R) • Continuous Performance Task (CPT) • Choice Reaction Time (CRT) • Trail-Making Test Part A (TMT-A)
Memoria de trabajo	<ul style="list-style-type: none"> • Digit Span Forwards and Backwards (WAIS-R) • Logical Memory (WMS-R) • n-Back Test (NBT)
Aprendizaje y memoria verbal	<ul style="list-style-type: none"> • California Verbal Learning Test (CVLT) • Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) • Verbal Memory Test, VMT • Digit Span Forwards and Backwards (WAIS-R)
Aprendizaje y memoria visual	<ul style="list-style-type: none"> • Visual Verbal Learning Test (VVLTL) • Paired Associates Learning (PAL) • Matching Familiar Figures Test (MFFT) • Block Board Tapping Test (BBTT) • Shopping List Task (SLT)
Lenguaje y comprensión verbal	<ul style="list-style-type: none"> • Verbal Fluency-Letter Fluency & Category Fluency • Verbal Fluency Test (VFT) • Verbal Memory Test, VMT • Controlled Oral Word Association Test (COWAT)
Percepción visoespacial	<ul style="list-style-type: none"> • Judgement of Line Orientation (JOLO) • Block Design (WAIS-R)
Estado global	<ul style="list-style-type: none"> • Mini Mental State Exam (MMSE) • Raven Progressive Matrices (RPM) • Dementia Rating Scale (DRS)
Psicomotricidad	<ul style="list-style-type: none"> • Two hand coordination Test (THCT) • Vienna Testsystem (VTS) • The Fitts task (FT) • Pursuit Test (PUT) • Pointing test (POT) • Purdue Pegboard • Flicker fusion frequency (FFF) • Critical Flicker Fusion (CFF)
Toma de decisiones y control de la respuesta	<ul style="list-style-type: none"> • Viennese Reaction Device (VRC) • The Go/No-go Association Task (GNAT)
Otros	<ul style="list-style-type: none"> • Memory Scanning Task (MST) • The Line Analogue rating scale (LARS) • Line-copying task: velocidad • Visual Analog Scale (VAS) • Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) • Buschke Selective Reminding Test (BSRT)
Batería	<ul style="list-style-type: none"> • Mattis Dementia Rating Scale (MDRS)

2. ISRS Y FUNCIÓN COGNITIVA EN ADULTOS SANOS

Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) doble-ciego con ISRS que evalúan funciones cognitivas en sujetos sanos quedan reflejados en la tabla 2.

Tabla 2

Autor	Año	Muestra (participantes, edad en años)	Tratamiento	Test cognitivos	Resultados
Nathan et al. [21] ECA cruzado	2000	N=9 Edad: 20-30	Citalopram 20 mg Venlafaxina 37,5 mg Amitriptilina 25 mg (control positivo) Placebo Dosis única Test basal y tras 1, 2 y 4 horas desde la toma.	CFE, CRT, DSST, TM, LARS	Citalopram: mejoría de las respuestas psicomotoras a estímulos sensoriales y de la atención sostenida (++) Venlafaxina: no efectos Amitriptilina: disminución de la atención y velocidad de procesamiento de la información
Schmitt et al. [22] ECA cruzado	2001	N=24 Edad: 30-50	Sertralina hasta 100mg/día Paroxetina hasta 40 mg/día Placebo Períodos de tto. 2 semanas	VVLT, VFT, MST	Paroxetina: deterioro de la memoria diferida en un test de aprendizaje de palabras Sertralina: mejoría en las pruebas de fluidez verbal (++)
Van Laar et al. [23] ECA cruzado	2002	N=24 Edad:19-28	Nefazodona 400 mg/día Paroxetina 30 mg/día Amitriptilina 75 mg/día Placebo Durante 8 días Pruebas basales y al día 1 y 8	Potenciales cerebrales evocados y onda P3 (atención selectiva y la memoria de trabajo)	Amitriptilina: déficits de memoria y de atención Nefazodona y paroxetina: no afectación de la atención selectiva ni de la memoria de trabajo

Siepmann et al. [24] ECA cruzado	2003	N= 12 varones Edad: 21-32 años	Sertralina 50mg/día Placebo Durante 2 semanas	VTS, CFF, VRC, BBTT, THCT	2 sujetos reportan dificultad para concentrarse con sertralina Sertralina: no alteración en la atención, la velocidad de decisión, la memoria ni en la psicomotricidad
Morrens et al. [25] ECA cruzado	2007	N=15 Edad: 19-40 años	Haloperidol 2,5 mg Olanzapina 10mg Paroxetina 20 mg Placebo Dosis única Test a las 2,5 horas desde la toma	VAS, SEMS ⁶ . PUT, POT, DSST	Paroxetina: Aumento de la velocidad de los movimientos sacádicos de los ojos (++) psicomotricidad) No déficits de memoria
Iwamoto et al. [26] ECA cruzado	2008	N=17 Edad: 30-42 años	Paroxetina 10 mg Amitriptilina 25 mg Placebo Se realizan test basales y tras 1 y 4 horas desde la toma	Pruebas de conducir WCST, CPT, NBT	Paroxetina: no se hallaban alteraciones en los test Amitriptilina: alteración en las pruebas de conducir

La paroxetina es el único ISRS que muestra un impacto negativo sobre la cognición en un estudio (Schmitt y colaboradores). En este trabajo se observa que frente a sertralina o placebo, los sujetos en tratamiento con paroxetina muestran un deterioro de la memoria a largo plazo (recuerdan un menor número de palabras en una de las pruebas del VVLT). Las investigaciones llevadas a cabo por Van Laar y Morrens, sin embargo, no objetivan déficits mnésicos con este fármaco. El ensayo realizado por Iwamoto, que estudia los efectos de 10 mg de paroxetina en pacientes sanos sobre la capacidad para conducir un vehículo, no muestra efectos negativos ni en las pruebas de conducción ni en los test cognitivos (WCST, CPT, NBT).

Se halla mejoría en la fluencia verbal con sertralina; y en la atención y en la psicomotricidad con citalopram (ver tabla 2).

⁶ SEMS: Sacadic Eye Movements

ISRS Y FUNCIÓN COGNITIVA EN ADULTOS CON TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

En la literatura revisada existe un metaanálisis que evalúa los efectos cognitivos de los antidepresivos en los pacientes con TDM (Rosenblat y colaboradores). Este grupo de investigadores analiza los resultados obtenidos en 9 ensayos clínicos aleatorizados (2550 participantes) controlados con placebo y vortioxetina (n= 728), citalopram (n= 84), duloxetina (n= 714), paroxetina (n= 23), fenelcina (n= 28), nortriptilina (n=32) y sertralina (n=49). No encuentra diferencias significativas sobre las funciones cognitivas en 8 ensayos clínicos *head-to-head* que comparaban los ISRS y otras familias de antidepresivos. Destacan dos estudios en los que la sertralina presenta un efecto positivo mayor frente a la fluoxetina en la psicomotricidad. Los autores de este metaanálisis concluyen que los datos disponibles sugieren un efecto positivo de los antidepresivos sobre la agilidad psicomotriz y sobre la memoria diferida. Señalan que la vortioxetina destaca por sus beneficios en la psicomotricidad y el control ejecutivo y la duloxetina sobre el recuerdo diferido frente al resto de psicofármacos estudiados.

Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) doble-ciego con ISRS en sujetos con TDM que evalúan funciones cognitivas se reflejan en la tabla 3.

Tabla 3

Autor	Año	Muestra	Tratamiento	Test cognitivos	Resultados
Fudge et al. [27]	1990	N=38 Edad >18 años TDM (DSM-III) HRSD > 19	Fluoxetina (n=21) 20-60 mg/día Trazodona (n=17) 50-450 mg/día Durante 6 semanas Test basal y a la 1,3,4,5, y 6 semanas	Guild Memory Test	No encuentran diferencias entre ambos fármacos en la memoria inmediata y reciente. La puntuación de los test cognitivos se relacionaba con mejoría afectiva (++) HRSD, CGI)
Mendels et al. [28] ECA paralelo	1999	N=180 Edad: 18-65 años TDM unipolar o bipolar y melancolía (DSM-III)	Citalopram (n=60) 20-80 mg/día Placebo (n=60) Durante 4 semanas	HAM-D (Subescalas de psicomotricidad y de funciones cognitivas)	Respuesta favorable de la psicomotricidad, la cognición, el ánimo y las alteraciones del sueño frente a placebo.
Ferguson et al. [29]	2003	N=74 Edad: 18-65 años TDM (DSM IV) HAM-D >19	Paroxetina (n=23) 20-40 mg Reboxetina (n=25) 8-10mg Placebo (N=26) Durante 8 semanas. Test basal y a la semana 2 y 8	Atención sostenida Velocidad combinada Memoria de trabajo Memoria episódica	Reboxetina: respuesta favorable de atención sostenida y velocidad procesamiento a las 8 semanas. Paroxetina y placebo no muestran mejoría cognitiva.

Munizza et al. [30]	2006	N= 122 Edad: 19-64 años TDM (DSM-IV)	Trazodona (n=62) 150-450 mg Sertralina (n=60) 50-100 mg Durante 6 semanas	Se recogen efectos adversos de los pacientes (quejas subjetivas)	Eficacia en síntomas afectivos similar. En el grupo de la trazodona se reportaban más casos de “falta de concentración” (diferencia no significativa)
Hoffman et al. [31]	2009	N=202 Edad > 40 TDM (DSM-IV) HAM-D(29)	Ejercicio físico (n=104) Sertralina (N=49) 50-200 mg Placebo (n=49) Test basal y a las 12 semanas	TMTA, TMTB, SCWT, Ruff 2&7 Test, DSST, Logical Memory, Verbal Paired Associates, Animal naming, COWA	Repercusión negativa de la sertralina en los test que valoran funciones ejecutivas
Jeon et al. [32]	2014	N=164 Edad > 40 TDM (DSM-IV-TR) HAM-D-17 >15	Tianeptina (n=83) 37,5mg/día Escitalopram (n=81) 10mg/día Durante 12 semanas Test basales y a las 4, 8 y 12 semanas	MMSE, CPT, VLT, RPM Autoevaluación subjetiva de la concentración y memoria.	Ambos tto equiparables en la valoración subjetiva de la concentración y la memoria. Resultados similares en los test de memoria diferida y capacidad de razonamiento. Tianeptina: mejoría añadida en el funcionamiento global, memoria verbal inmediata y el comisión de errores
Gorlyn et al. [33]	2015	N= 57 Edad: 18-65 años	Bupropion 150-450 mg Paroxetina 25-50 mg 8 semanas	Tiempo de reacción Velocidad psicomotriz Atención Memoria Fluencia Verbal Control de los impulsos	La puntuación de los test cognitivos se relacionaba con mejoría afectiva (++ HDRS-23) Paroxetina: efecto positivo ligeramente mayor a nivel psicomotor

CGI: Clinical Global Impression; HRSD: Hamilton Rating Scale for Depression; ++: efecto favorable.

Se han hallado 7 ECA que investigan el efecto de los ISRS sobre el funcionamiento cognitivo de los adultos jóvenes con un TDM. Todos ellos comparan un subtipo de ISRS frente a placebo, ejercicio físico u otro fármaco antidepressivo no ISRS (trazodona, tianeptina, bupropion). Destaca un ensayo clínico que encuentra mayor disfunción ejecutiva en los pacientes tratados con sertralina frente al grupo tratado con ejercicio físico y frente al grupo placebo. El resto de investigaciones encuentran un efecto neutro o positivo en la cognición bajo los efectos de los ISRS. Sorprende la escasez de investigaciones que estudian el impacto cognitivo de los ISRS en adultos jóvenes con TDM.

ISRS Y FUNCIÓN COGNITIVA EN ANCIANOS SIN TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con ISRS en sujetos sanos o con depresión menor menores de 64 años se reflejan en la tabla 4.

Tabla 4

Autor	Año	Muestra	Tratamiento	Test cognitivos	Resultados
Furlan et al. [34]	2001	N=54 Edad > 64 años	Paroxetina (n=19) 10-40 mg/día Sertralina (n=12) 100-150 mg/día Placebo (n=18) Durante 3 semanas. Test a los 7, 14 y 21 días	Pruebas cognitivas (recuerdo inmediato y diferido) Test de la atención dividida Pruebas psicomotoras (DSST, tapping)	Paroxetina: efecto negativo en el recuerdo diferido el día 14 que desaparece el día 21. Sertralina: mejoría en el recuerdo inmediato y diferido. Deterioro de las pruebas de atención dividida
Burrows et al. [35]	2002	N=24 Edad > 80 años Depresión menor (no criterios para TDM)	Paroxetina (n=12) 10-30 mg/día Placebo (n=12) Durante 8 semanas	MSSE	Paroxetina: asociada a disminución en puntuación del MSSE. 2 sujetos presentaron un delirium. No beneficio
Rocca et al. [36]	2005	N=138 Edad: >74 Depresión menor	Sertralina 50 mg Citalopram 20 mg Durante 1 año Test basal, a los 1,2, 3 y 6 meses y al año	MMSE, TMT-A, TMT-B, VFT, WMS	Sertralina y Citalopram: mejoran los síntomas depresivos y la cognición en pacientes ancianos con depresión menor

Se han hallado tres ECA que estudian el impacto cognitivo de los ISRS en adultos mayores de 64 años, dos de los cuales utilizan muestras de sujetos con sintomatología depresiva leve sin criterios de TDM. Se trata de estudios muy heterogéneos tanto en el número de pacientes, en el diseño como en los test cognitivos que utilizan.

ISRS Y FUNCIÓN COGNITIVA EN ANCIANOS CON TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR SIN DEMENCIA

Los estudios encontrados se reflejan en la tabla número 5.

Tabla 5

Autor	Año	Muestra	Tratamiento	Test cognitivos	Resultados
Finkel et al. [37]	1999	N=75 Edad: >70 años TDM (DSM-IIIIR) HAMD>17	Sertralina (n=42) 50-100mg/día Fluoxetina (n=33) 40 mg/día Durante 12 semanas	DSST, SLT MMSE Test basal y a las 2,4,8,10 y 12 semanas	Sertralina: mejoría de la velocidad de proceso de la información (++) DSST)
Finkel et al. [38]	1999	N=76 Edad:>70 años TDM (DSM-IIIIR) HAMD>17	Sertralina (n=38) 50-150 mg Nortriptilina (n=37) 25-100 mg/día Durante 12 semanas	DSST, SLT MMSE Test basal y a la 12 semana	13% tratados con nortriptilina y el 5% con sertralina reportan quejas mnésicas Nortriptilina: detrimento leve en todas las funciones cognitvas Sertralina: mejoría cognitiva global
Butters et al. [39]	2000	N= 45 TDM N=20 controles	Paroxetina Nortriptilina Durante 12 semanas	MMSE, MDRS	Sujetos con alteraciones cognitvas al inicio del estudio presentan mejoría de la memoria y funciones ejecutivas mayor, pero no llega a normalizarse
Nebes et al. [40]	2002	N=73	Paroxetina Nortriptilina Controles (n=21) Durante 12 semanas	DSST, MMSE, NBT, RAVLT TMT-A. TMT-B	Paroxetina y Nortiptilina: No se observa mejoría cognitiva pese a mejoría de la clínica afectiva
Doraiswamy et al. [41]	2003	N=444 Edad: >60 TDM (DSM-IIIIR) HAMD>17	Sertralina 50-100 mg Fluoxetina 20-40 mg Nortriptilina 25-1000 mg Durante 12 semanas	DSST, SLT, MMSE	ISRS: mayor mejoría de la memoria a corto y largo plazo, y en seguimiento visual, el rendimiento motor y en la codificación (++)SLT y ++DSST)

Devanand et al. [42]	2003	N= 39 Edad: > 50 años TDM DCL	Sertralina 50-200 mg/día Durante 12 semanas	Batería: Atención Memoria Lenguaje Razonamiento abstracto Función ejecutiva	Los respondedores mejoraban más en pruebas de atención y función ejecutiva Falta de asociación entre respuesta al tto. y mejoría de la memoria
Alexopoulos et al. [43]	2005	N=112 Edad > 60 años TDM (DSM-IV) HAMD >16	Citalopram 40 mg/día	Funciones ejecutivas: SCWT, subescala de iniciación/perseveración de la DRS	La disfunción ejecutiva aumenta el riesgo de una respuesta escasa a citalopram en la población geriátrica.
Gallassi et al. [44]	2006	N=33 Edad >50 TDM (DSM-IV-TR)	Fluoxetina (n=17) 40 mg/día Reboxetina (n=16) 8mg/día Controles (n=15)	Batería: Atención Memoria implícita Memoria anterógrada y retrógrada Test basales a los 6 meses en pacientes en remisión con ATD	Pacientes con TDM presentan deterioro de la memoria verbal explícita anterógrada, aprendizaje verbal y de la memoria retrógrada autobiográfica frente a los controles Fluoxetina y Reboxetina: mejoría global de la memoria. Se mantiene una alteración de la memoria verbal de forma residual. No diferencia entre ambos tto.
Culang et al. [45]	2009	N=174 Edad: >74	Citalopram Placebo Durante 8 semanas	MMSE, WAIS-III GSS, CRT, JOLO, SC/WT, BSRT	Los sujetos no respondedores muestran empeoramiento del aprendizaje verbal y en la velocidad psicomotriz (--BSRT y -- Digit Symbol)

Barch et al. [46]	2011	N= 166 Edad: >60 TDM (DSM-IV)	Sertralina 100-200 mg/día Durante 12 semanas. Test basal y en la semana 12	Batería: Lenguaje Velocidad de procesamiento Memoria de trabajo Memoria episódica Funciones ejecutivas Riesgo vascular: Framingham Stroke Risk Profile Criterios de Fazekas (hiperintensidad en sustancia blanca)	Sertralina: mejoría de memoria episódica y funciones ejecutivas. Pacientes de mayor edad, inicio de tardío del TDM y riesgo vascular elevado menos mejoría de las funciones ejecutivas y de la memoria de trabajo
ulang-Reinlieb et al. [47]	2012	N=63 Edad: > 45 TDM (DSM IV) HAMD>15	Sertralina (n=33) 50-200 mg/día Nortriptilina (n=30) 1mg/Kg Durante 12 semanas.	MMSE, CPT, TMTA, Purdue Pegboard, SCWT, BSRT,	Sertralina: mejoría del aprendizaje verbal –memoria-independiente de la respuesta al tto. Nortriptilina: no mejoría en el aprendizaje verbal en los respondedores al tto. Mejoría de la atención y velocidad de procesamiento entre los respondedores (CPT)
Beheydt et al. [48]	2015	N=28 pacientes N= 20 controles TDM	Escitalopram 5-20 mg/día Durante 12 semanas. Test basal y a las 2, 6 y 12 semanas	Batería de test	En personas de edad avanzada, la respuesta anímica se produce de forma más precoz. La sintomatología cognitiva tarda más tiempo en mejorar o recuperarse.

Se han revisado 12 artículos que investigan la eficacia y el impacto cognitivo de los ISRS en pacientes que debutan con un episodio depresivo de inicio tardío o que presentan un trastorno depresivo mayor con más de 60 años. La mayoría de los estudios muestran un efecto neutro o una respuesta favorable en la atención, la memoria, el aprendizaje o en las funciones ejecutivas. Sin embargo, Culang y colaboradores en su ensayo de 2009, muestran un empeoramiento del aprendizaje verbal en sujetos no respondedores (menor puntuación post tratamiento en el BSRT). Sugieren retirar el fármaco en el caso de escasa respuesta de la sintomatología afectiva.

DISCUSIÓN

Esta revisión se centra en el estudio de los resultados de los metaanálisis y ensayos clínicos publicados hasta junio del 2016 que evalúan el impacto sobre la cognición de los ISRS [21-48].

Los estudios se han dividido en 3 grupos en función de las características de la población estudiada: sujetos sanos, sujetos que presentaron un TDM en edad adulta y sujetos que presentaron un TDM de inicio tardío. Con el fin de conocer si los ISRS son capaces de producir deterioro sobre la cognición hemos seleccionado estudios realizados en sujetos sanos. En este grupo un posible impacto negativo de estos fármacos no puede atribuirse a las alteraciones cognitivas propias de la depresión. Se acepta que existen alteraciones funcionales e incluso anatómicas a nivel cerebral en sujetos que han padecido un episodio depresivo. Este es el motivo por el que hay que ser cauteloso a la hora de la interpretación de los resultados en pacientes con TDM. En este sentido la extrapolación de los resultados sobre la cognición de sujetos sanos a sujetos con depresión estaría interferida por lo mencionado anteriormente.

Centrándonos en la revisión de las publicaciones, hay estudios que muestran una mejoría en la psicomotricidad con citalopram frente a placebo. Esta respuesta aparece tanto tras la administración de una dosis única como después de un tratamiento subcrónico durante un mes [21, 28]. Este fármaco a diferencia de otros ISRS, como la fluoxetina o la fluvoxamina, presenta una gran potencia en el bloqueo de la recaptación de la serotonina. Esta propiedad, compartida con la sertralina y la paroxetina, puede ser la que explique la respuesta favorable en la psicomotricidad con estos tres fármacos [21, 25, 28, 33].

Otro grupo de investigadores comparan el escitalopram y la tianeptina [32]. Encuentran mejoría con ambos tratamientos en la memoria diferida y en el razonamiento. Sin embargo, la tianeptina frente a este ISRS obtiene mejores resultados en el funcionamiento global y en la memoria. Los autores de esta investigación sostienen que este resultado se debe a la acción de la tianeptina sobre el sistema glutamatérgico cuya importancia a nivel cognitivo ha sido estudiada en modelos animales [49, 50].

Respecto a la sertralina la mayoría de los estudios muestran una mejoría en el aprendizaje verbal y en la memoria frente a otros antidepresivos y placebo [22, 34, 37, 38, 41, 47]. Solo uno de los ensayos halla un impacto negativo de este ISRS en los test que evalúan las funciones ejecutivas [31].

Uno de los hallazgos más relevantes es que la paroxetina es el ISRS sobre el que se reporta un mayor número alteraciones cognitivas, concretamente en la memoria a largo plazo. Una de las posibles explicaciones de este hallazgo es la que sostiene Schmitt y colaboradores [22], señalando que este medicamento - a diferencia de otros ISRS - tiene un mayor efecto anticolinérgico. Este mismo grupo de investigadores encuentra que los sujetos tratados con sertralina frente a los tratados con paroxetina muestran una mejor fluidez verbal, hallazgo que relacionan con el efecto prodopaminérgico in vitro de este ISRS [17].

Se han encontrado tres ensayos clínicos en los que se utiliza la fluoxetina. En todos ellos los sujetos con TDM muestran una mejoría en la cognición [27, 37, 41]. Dos de estos trabajos comparan este ISRS con sertralina. Al respecto, Finkel y col. señalan que la sertralina muestra un mejor respuesta en la velocidad de procesamiento de la información [37].

Los pacientes con inicio tardío de un episodio depresivo y los que tienen una edad mayor a 60 años presentan una respuesta más lenta a los antidepresivos. Este hecho explica que la duración media de los ensayos clínicos realizados en este grupo poblacional sea mayor. Alexopoulos y col. [43] encuentran que aquellos sujetos entre la población geriátrica que presentaban una mayor disfunción ejecutiva al inicio del estudio mejoraban escasamente con citalopram. Este grupo alerta sobre la relevancia de este hallazgo, postulando que estos sujetos tienen mayor riesgo de demencia. Culang y col. [45] señalan que aquellos pacientes mayores de 74 años que no mostraban una respuesta favorable a citalopram presentaban un mayor efecto deletéreo sobre la cognición en el aprendizaje verbal y en la velocidad psicomotora. Por este motivo, los autores defienden la retirada del tratamiento con este ISRS en pacientes de este grupo etario con escasa respuesta sintomática. En este subgrupo

poblacional los resultados obtenidos con sertralina son positivos en términos generales mejorando la cognición a nivel global, la velocidad de procesamiento de la información, la atención, las funciones ejecutivas, la memoria episódica y el aprendizaje [37, 41, 42, 46, 47].

En la literatura revisada existe una gran heterogeneidad en los instrumentos utilizados para valorar los efectos cognitivos de los ISRS. Se utilizan herramientas muy diversas que van desde la medición de potenciales evocados a nivel cerebral hasta la aplicación de test cognitivos [21-48]. La mayoría de los grupos analizan los mismos dominios cognitivos: memoria, atención, funciones ejecutivas, aprendizaje, velocidad de procesamiento de la información y psicomotricidad. Sin embargo, como se ha comentado previamente, aunque tratan de medir las mismas variables los métodos empleados son diferentes y esto dificulta la comparación de los estudios y la replicación de los mismos.

Por otro lado, los diseños de las investigaciones son dispares. En algunos de ellos la ausencia de un grupo control o placebo interfiere en la interpretación de los resultados. Así por ejemplo, si se produce mejoría a nivel cognitivo desconocemos si hay un efecto de aprendizaje en la realización de los test. Otra limitación de los ensayos es el tamaño de las muestras. La mayoría de estos estudia grupos poblacionales pequeños lo que resta potencia a los resultados.

En la práctica clínica los sujetos con un TDM mantienen el tratamiento antidepressivo al menos durante 6 meses desde la remisión de la sintomatología afectiva y durante períodos más largos si no se trata de un primer episodio. Exceptuando el trabajo de Rocca y colaboradores [36], el resto de ensayos clínicos presentan una duración máxima de 12 semanas. Al respecto, sería interesante la realización de estudios que evalúen la cognición tras un período de tiempo más prolongado.

Una nueva clasificación de los dominios y subdominios de la cognición está siendo cada vez más aceptada a nivel clínico [51]. En esta taxonomía se habla de tres tipos de cognición: “cold cognition” (cognición fría), “hot cognition” (cognición caliente) y “social cognition” (cognición social). El primer aspecto de la cognición sería el que hemos analizado en la presente revisión y es el que hace referencia a las funciones ejecutivas, a la velocidad de procesamiento de la información, al aprendizaje, la memoria y la atención/concentración. Como “hot cognición” se entiende aquellas funciones cognitivas con una valencia emocional por ejemplo, las rumiaciones, las reacciones catastróficas, los sesgos de atención a estímulos negativos o la anhedonia. La “social cognition” recoge aspecto de la teoría de la mente, la metacognición y la mentalización. En este sentido, sería interesante analizar el impacto de los antidepressivos en los diferentes subtipos de cognición mencionados.

CONCLUSIÓN

La mayoría de los ensayos clínicos apuntan a un efecto positivo o neutro sobre la cognición con los ISRS. El único efecto negativo que se encuentran en varias investigaciones es un deterioro en la memoria a largo plazo de la paroxetina. La heterogeneidad de los estudios impide la extrapolación de los resultados para la práctica clínica. Sorprende la escasez de investigaciones en adultos jóvenes con TDM. Es importante alcanzar un consenso sobre los test cognitivos más adecuados para evaluar a estos pacientes. Son necesarias más investigaciones que repliquen o aporten nuevos resultados para llegar a conclusiones más fiables sobre el impacto sobre la cognición de los ISRS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Haro JM, Palacín C, Vilagut G, et al. Prevalence of mental disorders and associated factors: results from ESEMeD-Spain study. *Med Clínica*, 2006; 126: 445-451
2. Greenberg PE, Kessler RC, Birnbaum HG, et al. The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? *J Clin Psychiatry* 2003;64(12): 1465–1475.

3. Kessler RC, Akiskal HS, Ames M, et al. Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of U.S. workers. *Am J Psychiatry* 2006;163(9): 1561–1568.
4. Marazziti D, Consoli G, Picchetti M, Carlini M, Favarelli L. Cognitive impairment in major depression. *Eur J Pharmacol*, 2010, 626: 83-86
5. Lee RS, Hermens DF, Porter MA, Redoblado-Hodge MA. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depression Disorder. *J Affect Disord* 2012. 140:113-124
6. Bora E, Harrison BJ, Yucel M, Pantelis C. Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2013. 43:2017-2026
7. Conradi HJ, Ormel J, de JP. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychol Med* 2010 Oct. 8:1–10.
8. Airaksinen E, Wahlin A, Forsell Y, Larsson M. Low episodic memory performance as a premorbid marker of depression: evidence from a 3-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115(6): 458–465.
9. Jaeger J, Berns S, Uzelac S, Davis-Conway S. Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2006;145(1):39–48.
10. Buist-Bouwman MA, Ormel J, de GR, et al. Mediators of the association between depression and role functioning. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118(6):451–458.
11. Papakostas, George I. Antidepressants and their effect on cognition in major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 2015, vol 76: e1046.
12. McIntyre, Roger S., et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depression and Anxiety*, 2013, vol. 30, no 6, p. 515-527.
13. Herrera-Guzman I, Gudayol-Ferre E, Herrera-Abarca JE, et al. Major depressive disorder in recovery and neuropsychological functioning: effects of selective serotonin reuptake inhibitor and dual inhibitor depression treatments on residual cognitive deficits in patients with major depressive disorder in recovery. *J Affect Disord* 2010; 123(13):341–350.
14. Millan MJ, Agid Y, Brune M, et al. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11(2):141–168.
15. The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Clinical Guideline de 2009
16. La Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad de de 2014
17. Hytel J. Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Int Clin Psychopharmacol* 9: 19-26
18. Rosenberg, C., Lauritzen, L., Brix, J., Jørgensen, J. B., Kofod, P., & Bayer, L. Citalopram versus amitriptyline in elderly depressed patients with or without mild cognitive dysfunction: a danish multicentre trial in general practice. *Psychopharmacology bulletin*, 2006. 40(1), 63-73.
19. Sharma, T., Guski, L. S., Freund, N., & Gøtzsche, P. C. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *Bmj*, 2016. 352, i65.
20. Forlenza, O.V., Stoppe Júnior, A., Hirata, E.S., & Ferreira, R.C.R. Antidepressant efficacy of sertraline and imipramine for the treatment of major depression in elderly outpatients. *Sao Paulo Medical Journal*, 2000. 118(4), 99-104.
21. Nathan, P. J., Sitaram, G., Stough, C., Silberstein, R. B., & Sali, A. (2000). Serotonin, noradrenaline and cognitive function: a preliminary investigation of the acute pharmacodynamic effects of a serotonin versus a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor. *Behavioural pharmacology*, 2000, 11(7-8), 639-642.
22. Schmitt, J. A., Krusinga, M. J., & Riedel, W. J. Non-serotonergic pharmacological profiles and associated cognitive effects of serotonin reuptake inhibitors. *Journal of Psychopharmacology*, 2001, 15(3), 173-179.
23. van Laar, M., Volkerts, E., Verbaten, M., Trooster, S., van Megen, H., & Kenemans, J. Differential effects of amitriptyline, nefazodone and paroxetine on performance and brain indices of visual selective attention and working memory. *Psychopharmacology*, 2002, 162(4), 351-363.

24. Siepmann, M., Grossmann, J., Mück-Weymann, M., & Kirch, W. Effects of sertraline on autonomic and cognitive functions in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 168(3), 2003, 293-298.
25. Morrens, M., Wezenberg, E., Verkes, R. J., Hulstijn, W., Ruigt, G. S., & Sabbe, B. G. Psychomotor and memory effects of haloperidol, olanzapine, and paroxetine in healthy subjects after short-term administration. *Journal of clinical psychopharmacology*, 2007. 27(1), 15-21.
26. Iwamoto, K., Takahashi, M., Nakamura, Y., Kawamura, Y., Ishihara, R., Uchiyama, Y., & Iidaka, T. The effects of acute treatment with paroxetine, amitriptyline, and placebo on driving performance and cognitive function in healthy Japanese subjects: a double-blind crossover trial. *Human psychopharmacology*, 2008, 23(5), 399.
27. Fudge, J. L., Perry, P. J., Garvey, M. J., & Kelly, M. W. A comparison of the effect of fluoxetine and trazodone on the cognitive functioning of depressed outpatients. *Journal of affective disorders*, 1990, 18(4), 275-280.
28. Mendels, J., Kiev, A., & Fabre, L. F. Double-blind comparison of citalopram and placebo in depressed outpatients with melancholia. *Depression and anxiety*, 1999, 9(2), 54-60.
29. Ferguson, J. M., Wesnes, K. A., & Schwartz, G. E. Reboxetine versus paroxetine versus placebo: effects on cognitive functioning in depressed patients. *International clinical psychopharmacology*, 2003, 18(1), 9-14.
30. Munizza, C., Olivieri, L., Loreto, G. D., & Dionisio, P. A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and sertraline in the treatment of major depressive disorder. *Current medical research and opinion*, 22(9), 2006; 1703-1713.
31. Hoffman, B. M., Blumenthal, J. A., Babyak, M. A., Smith, P. J., Rogers, S. D., Doraiswamy, P. M., & Sherwood, A. Exercise fails to improve neurocognition in depressed middle-aged and older adults. *Medicine and science in sports and exercise*, 2008, 40(7), 1344.
32. Jeon, H. J., Woo, J. M., Lee, S. H., Kim, E. J., Chung, S., Ha, J. H., ... & Yu, B. H. Improvement in subjective and objective neurocognitive functions in patients with major depressive disorder: a 12-week, multicenter, randomized trial of tianeptine versus escitalopram, the CAMPION study. *Journal of clinical psychopharmacology*, 2014. 34(2), 218-225.
33. Gorlyn, M., Keilp, J., Burke, A., Oquendo, M., Mann, J. J., & Grunebaum, M. Treatment-related improvement in neuropsychological functioning in suicidal depressed patients: paroxetine vs. bupropion. *Psychiatry research*, 2015, 225(3), 407-412.
34. Furlan, P. M., Kallan, M. J., Ten Have, T., Pollock, B. G., Katz, I., & Lucki, I. Cognitive and psychomotor effects of paroxetine and sertraline on healthy elderly volunteers. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2001, 9(4), 429-438.
35. Burrows, A. B., Salzman, C., Satlin, A., Noble, K., Pollock, B. G., & Gersh, T. A randomized, placebo-controlled trial of paroxetine in nursing home residents with non-major depression. *Depression and anxiety*, 2002, 15(3), 102-110.
36. Rocca, P., Calvarese, P., Faggiano, F., Marchiaro, L., Mathis, F., Rivoira, E., ... & Bogetto, F. Citalopram versus sertraline in late-life nonmajor clinically significant depression: a 1-year follow-up clinical trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2005, 66(3), 360-369.
37. Finkel, S. I., Richter, E. M., Clary, C. M., & Batzar, E. Comparative efficacy of sertraline vs. fluoxetine in patients age 70 or over with major depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 1999, 7(3), 221-227.
38. Finkel, S. I., Richter, E. M., & Clary, C. M. Comparative efficacy and safety of sertraline versus nortriptyline in major depression in patients 70 and older. *International Psychogeriatrics*, 1999, 11(01), 85-99.
39. Butters, M. A., Becker, J. T., Nebes, R. D., Zmuda, M. D., Mulsant, B. H., Pollock, B. G., & Reynolds III, C. F. Changes in cognitive functioning following treatment of late-life depression. *American Journal of Psychiatry*, 157(12), 2000, 1949-1954.
40. Nebes, R. D., Pollock, B. G., Houck, P. R., Butters, M. A., Mulsant, B. H., Zmuda, M. D., & Reynolds, C. F. Persistence of cognitive impairment in geriatric patients following antidepressant treatment: a randomized, double-blind clinical trial with nortriptyline and paroxetine. *Journal of psychiatric research*, 37(2), 2003, 99-108.

41. Doraiswamy, P. M., Krishnan, K. R. R., Oxman, T., Jenkyn, L. R., Coffey, D. J., Burt, T., & Clary, C. M. Does antidepressant therapy improve cognition in elderly depressed patients?. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 2003, 58(12), M1137-M1144.
42. Devanand, D. P., Pelton, G. H., Marston, K., Camacho, Y., Roose, S. P., Stern, Y., & Sackeim, H. A. Sertraline treatment of elderly patients with depression and cognitive impairment. *International journal of geriatric psychiatry*, 2003, 18(2), 123-130.
43. Alexopoulos, G. S., Kiosses, D. N., Heo, M., Murphy, C. F., Shanmugham, B., & Gunning-Dixon, F. Executive dysfunction and the course of geriatric depression. *Biological psychiatry*, 2005. 58(3), 204-210.
44. Gallassi, R., Di Sarro, R., Morreale, A., & Amore, M. Memory impairment in patients with late-onset major depression: the effect of antidepressant therapy. *Journal of affective disorders*, 91(2), 2006, 243-250.
45. Culang, M. E., Sneed, J. R., Keilp, J. G., Rutherford, B. R., Pelton, G. H., Devanand, D. P., & Roose, S. P. Change in cognitive functioning following acute antidepressant treatment in late-life depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2009, 17(10), 881-888.
46. Barch, D. M., D'Angelo, G., Pieper, C., Wilkins, C. H., Welsh-Bohmer, K., Taylor, W., ... & Sheline, Y. I. Cognitive improvement following treatment in late-life depression: relationship to vascular risk and age of onset. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2012, 20(8), 682-690.
47. Culang-Reinlieb, M. E., Sneed, J. R., Keilp, J. G., & Roose, S. P. Change in cognitive functioning in depressed older adults following treatment with sertraline or nortriptyline. *International journal of geriatric psychiatry*, 2012, 27(8), 777-784.
48. Beheydt, L. L., Schrijvers, D., Docx, L., Bouckaert, F., Hulstijn, W., & Sabbe, B. Cognitive and psychomotor effects of three months of escitalopram treatment in elderly patients with major depressive disorder. *Journal of affective disorders*, 2015, 188, 47-52.
49. Jaffard, R., Mocaer, E., Poignant, J. C., Micheau, J., Marighetto, A., Meunier, M., & Beracochea, D. Effects of tianeptine on spontaneous alternation, simple and concurrent spatial discrimination learning and on alcohol-induced alternation deficits in mice. *Behavioural pharmacology*, 1991, 2(1), 37-46.
50. Conrad, C. D., Galea, L. A., Kuroda, Y., & McEwen, B. S. Chronic stress impairs rat spatial memory on the Y maze, and this effect is blocked by tianeptine treatment. *Behavioral neuroscience*, 1996, 110(6), 1321.
51. McIntyre, R. S., Xiao, H. X., Syeda, K., Vinberg, M., Carvalho, A. F., Mansur, R. B., ... & Cha, D. S. The prevalence, measurement, and treatment of the cognitive dimension/domain in major depressive disorder. *CNS drugs*, 2015, 29(7), 577-589.

LA CICLOTIMIA Y SU TRATAMIENTO PSICOFARMACOLOGICO

Ana Cabrera Lozano⁷

RESUMEN

La ciclotimia fue descrita por primera vez en 1877 y desde entonces su clasificación y definición generarían polémica, así como si era necesario su tratamiento o no lo era. En 1980 se incluiría dentro del DSM III dentro de los trastornos afectivos. Además de como trastorno afectivo, se ha considerado a la ciclotimia como un temperamento y un estilo de personalidad. Se define como un trastorno que alterna periodos asintomáticos con ciclos de depresión leve (distimia) e hipomanía que no cumplen los criterios de los síndromes afectivos mayores, con una duración no inferior a los 2 años. Las publicaciones sobre el tratamiento farmacológico de la ciclotimia es escasa, en esta revisión se pretende recopilar la evidencia hasta la fecha sobre ello, realizando una búsqueda sistemática que excluye metaanálisis y revisiones sistemáticas. Desde finales de los 70 acerca del empleo de estabilizadores del ánimo, principalmente litio, en este trastorno sobre todo para prevenir episodios depresivos es donde existe más evidencia y consenso, aunque las tasas de remisión son inferiores que las obtenidas en pacientes bipolares. No existen ensayos actuales al respecto y sobre el resto de psicofármacos la evidencia es menor siendo necesario recurrir a la experiencia clínica, coincidiendo los estudios en no recomendar el empleo de antidepresivos en estos pacientes.

PALABRAS CLAVE

Ciclotimia, tratamiento, fármacos, depresión, litio, valproico, trastornos afectivos

MATERIAL Y MÉTODO

Se realiza una búsqueda sistemática en la base de datos PubMed utilizando las palabras clave ciclotimia (cyclothymia) y tratamiento de la ciclotimia (cyclothymia treatment), codificándolo para los idiomas español e inglés y excluyendo de la búsqueda los metaanálisis y las revisiones sistemáticas sobre el tema. Se obtuvieron un total de 980 artículos con la primera búsqueda y 278 con la segunda. De este total se excluyen metaanálisis y revisiones sistemáticas y se seleccionan aquellos que realmente aborden la ciclotimia y su tratamiento, obteniendo un total de 25 artículos que he empleado en la realización de esta revisión. Además de realizar una búsqueda narrativa simple sobre el litio y el ácido valproico para completar la revisión.

INTRODUCCIÓN

La ciclotimia se ha conceptualizado según diferentes perspectivas bien como un subtipo de trastorno bipolar, como temperamento afectivo y como un estilo de personalidad. En los actuales manuales de clasificación de las enfermedades mentales (CIE-10 y DMS-V) la ciclotimia se considera como un subtipo de trastorno afectivo (4).

El término ciclotimia fue introducido por primera vez por Hecker, discípulo de Kahlbaum, en 1877 añadiendo descripciones clínicas de estos pacientes y sugiriendo que algunos desarrollarían síntomas más graves con el tiempo (3, 4). Kahlbaum en 1882 lo emplearía para englobar fases recurrentes de depresión (distimia) e hipomanía, que no requerían necesariamente un tratamiento. Antes, en 1854 Falret describió un tipo atenuado de "folie circulaire" que se trataba de una condición con episodios leves de excitación y melancolía que no requería

⁷ MIR Psiquiatría 3º año. Hospital Universitario 12 de Octubre

tratamiento y no se consideraba una enfermedad (3). En 1921 Kraepelin describió la ciclotimia como uno de los sustratos constitucionales predisponente a los estados de la enfermedad maniaco depresiva y que persiste en los sus intervalos libres (1). La incluyó como forma de enfermedad maniaco depresiva atenuada, describiéndola una forma de depresión atenuada que se alterna con episodios de hipomanía (4). Kretschmer en 1936 fue un paso más allá proponiendo que esa constitución representaba en núcleo característico de la enfermedad (2). Kurt Schenider en 1958 no avaló el concepto de factores constitucionales predisponentes y en su lugar se refirió a “psicópatas lábiles” en aquellos en los que su humor cambiaba constantemente hacia la disforia sin guardar relación con la enfermedad maniaco depresiva y que en esencia eran meramente “variantes de la norma” (1).

Después de la separación de Angst y Perris de la enfermedad bipolar en diferentes subgrupos, la ciclotimia fue introducida en la CIE-9 y el DMS-II en el apartado de trastornos de la personalidad. En el CIE-9 dentro de la categoría de trastornos cilotímicos se comprendía: personalidad cicloide, ciclotimia y personalidad ciclotímica. Posteriormente Akiskal y colaboradores fomentaron la clasificación de ciclotimia como trastorno afectivo dentro del DSM III en 1980, separando por ejemplo el temperamento hipertímico. Definió la ciclotimia como “un trastorno definido con ciclos cortos de depresión e hipomanía que no cumplen los criterios de duración de los síndromes afectivos mayores”.

Recordemos que la ciclotimia se formula como trastorno afectivo, pero también como un temperamento y como un estilo de personalidad. En términos del DSM V es trastorno ciclotímico es una alteración del ánimo crónico y fluctuante, que incluye numerosos periodos de síntomas hipomaniacos y depresivos, que normalmente comienza en la adolescencia o la edad adulta. Lo síntomas de hipomanía son insuficientes para adquirir la los criterios de episodios maniaco y de manera similar, los depresivos tampoco cumplen los criterios de episodio depresivo mayor. Es necesario que estén presentes al menos 2 años y los periodos libres de síntomas no pueden exceder los 2 meses. La CIE-10 incluye la Ciclotimia dentro de los trastornos afectivos crónicos. La define como una inestabilidad del humor persistente, con numerosos periodos de depresión leve y euforia leve que no cumplirían los criterios de trastorno bipolar o trastorno depresivo recurrente.

Aunque no se encuentre en las clasificaciones de estos manuales, el temperamento personalidad ciclotímica se continúa empleando. Gleder et al. la definen como personalidades que alternan periodos de espíritu elevado, autoconfianza, energía abundante a periodos con bajo espíritu, inseguridad y falta de energía.

En la presentación clínica de la ciclotimia se alteran episodios de optimismo, confianza, don de gentes con duda el pesimismo, sentimientos de vacío, la ideación suicida.

El seguimiento prospectivo ha demostrado que en un tercio de los ciclotímicos el progreso de los episodios afectivos va hacia hipomanías espontáneas más prolongadas y hacia depresión (grave). La tendencia a cambiar a la hipomanía se ve aumentada aún más por la administración de los antidepresivos (Akiskal et al., 1977) (5). En un estudio de Akiskal et al. en 1995 (6), con una gran cohorte, los pacientes depresivos cambiaron su diagnóstico a bipolar II durante un periodo de observación prospectiva de hasta 11 años.

Los estudios anteriores y las consideraciones posteriores sugieren que el temperamento ciclotímico con recurrencias depresivas presenta un patrón longitudinal distinto de la "depresión ciclotímica", y que parece capturar las características básicas de los pacientes bipolares II en la práctica clínica contemporánea (Akiskal, 1994b) (7). Dado que los episodios hipomaniacos del pasado pueden ser difíciles de determinar al realizar la historia clínica, la evaluación de la ciclotimia en pacientes clínicamente deprimidos representa un enfoque más sensible y específico para el diagnóstico de trastorno bipolar tipo II (1).

Respecto a la epidemiología la ciclotimia se ha identificado en un 4-6% de la población general con una predominancia en mujeres. Los rasgos ciclotímicos parecen encontrarse en un continuo poligénico entre el temperamento y lo maniaco depresivo.

Respecto a la historia familiar, la ciclotimia es más prevalente en familiares de primer grado de bipolares en comparación con unipolares o controles sanos o controles psiquiátricos no bipolares. Geshon et al. Encontraron

una tendencia no significativa de prevalencia de ciclotimia en familiares de bipolares, pero no de unipolares. Akiskal encontró proporciones similares de trastorno bipolar en familiares de ciclotímicos y bipolares (3).

Por desgracia existe muy poca información sobre la biología de la ciclotimia en la literatura científica. Dos estudios examinan la función neuroendocrina en pacientes con ciclotimia. Dupue et al. describieron hipersecreción de cortisol y pobre regulación de los niveles de cortisol en respuesta a estrés en sujetos con ciclotimia en comparación con controles. Este hallazgo es similar a lo encontrado en otros trastornos afectivos. Los trastornos del sueño son comunes en los pacientes con ciclotimia, pero no han sido evaluados con EEG. En un caso de gemelos idénticos, uno con ciclotimia, se encontraron diferencias cuantitativas en el EEG de 24 horas entre estos sujetos (3).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La evidencia sobre el tratamiento farmacológico de la ciclotimia es escasa y además hay que señalar que la ciclotimia se infradiagnostica y no se trata apropiadamente (4). El cuadro clínico complejo, con periodos libres de síntomas y además la comorbilidad influyen en el retraso del diagnóstico (de hasta un 50% en 10 años). Y una vez se identifica el trastorno no existen tratamiento basado en la evidencia ni consenso sobre qué estrategia emplear en la ciclotimia (10).

Respecto al tratamiento farmacológico hay que señalar que los pacientes presentan una gran sensibilidad al efecto del fármaco y sus reacciones adversas, por lo que se recomienda el ir despacio y permanecer con dosis bajas, con independencia del fármaco empleado. Los estabilizadores del ánimo y los fármacos antimaníacos deben emplearse antes que los antidepresivos, y si éstos últimos se utilizan, hay que hacerlo con precaución conociendo la posibilidad de viraje a hipomanía o a la aceleración del ciclo. Serreneti En general los estudios realizados señalan que los pacientes ciclotímicos se benefician de dosis bajas de estabilizadores del ánimo como valproato (de elección si predominan episodios mixtos o la ansiedad), lamotrigina (si predomina la sintomatología ansioso depresiva) o el litio (si se encuentra presente a clínica afectiva) (9, 12).

El empleo de antidepresivos debe realizarse con mucha precaución, considerando el riesgo que presentan de viraje a hipomanía, a la inducción de ciclos rápidos u la formación de estados mixtos crónicos. Sin embargo, en la práctica clínica diaria, casi todos los pacientes ciclotímicos reciben antidepresivos con un diagnóstico establecido es de depresión recurrente – resistente o difícil de tratar. El correcto tratamiento de estos pacientes debería de ser: retirar de forma gradual los antidepresivos (muchos pacientes pueden empeorar si se retiran de forma rápida) y el resto de fármacos innecesarios (antipsicóticos, ansiolíticos, etc.) e introducir un estabilizador del ánimo. Lo mejor es evitar los antidepresivos desde el inicio debido a las consecuencias de su uso cónico (viraje, ciclación rápida) y de su interrupción (síndrome de retirada, recaídas rápidas). Altshuber Los antidepresivos deben reservarse para los que presenten clínica depresiva no respondedora y para aquellos con graves trastornos de ansiedad. Otra opción posible para éstos sería la quetiapina, que es efectiva en el tratamiento de la depresión bipolar. En la experiencia de Perugi et al. la mala tolerabilidad a la quetiapina o a otros antipsicóticos es alta (más de la mitad de los pacientes interrumpieron el tratamiento a las 2 semanas), por lo que siempre hay que tener en cuenta el beneficio/riesgo. Los antipsicóticos se deben reservar por otro lado, para los pacientes en los que predominen los síntomas de excitación, la impulsividad o los estados mixtos (4).

En otro estudio concluyen que la quetiapina podría ser eficaz a dosis bajas (25–75 mg) en la regulación emocional, el humor y el sueño en pacientes ciclotímicos con síntomas leves y moderados (19).

Es importante también tener en cuenta la alta frecuencia de comorbilidad de la ciclotimia con trastornos de ansiedad, de control de impulsos, de la conducta alimentaria y déficit de atención en jóvenes. La mayoría de los ensayos excluyen a pacientes con estas comorbilidades y con abuso de tóxicos. Esto dificulta aún más el tratamiento de estos pacientes, que debe partir en muchos casos de la experiencia clínica. Cada comorbilidad requiere un tratamiento seleccionado en base a la experiencia clínica. Por ejemplo, los altos niveles de ansiedad, ataques de pánico y los cicladores ultra rápidos se consideran predictores de buena respuesta al valproato. La

gabapentina, se ha demostrado efectiva en el trastorno de pánico y la fobia social y parece ayudar cuando son comórbidos los trastornos de ansiedad o el abuso de alcohol (15). En el caso de comorbilidad con trastornos obsesivos compulsivos es uno de los más difíciles. Se suele emplear una completa combinación de deferentes estabilizadores de ánimo con fármacos serotonérgicos y antipsicóticos. Hipomanía inducida por antidepresivos ha sido registrada en el tratamiento de trastornos de ansiedad, incluidos obsesivos compulsivos, trastorno de pánico, agorafobia y fobia social. En el caso de comorbilidad con TDAH se requiere una combinación de estabilizadores del ánimo y de estimulantes a pesar de que el riesgo de desarrollar potencial adictivo puede estar incrementado en los ciclotímicos, sobre todo si presentan historia de abuso de alcohol u otros tóxicos (4).

La mayoría de los estudios coinciden en recomendar que el tratamiento farmacológico de elección el paciente ciclotímicos se realizaría con dosis bajas de los estabilizadores del ánimo litio (600 - 900 mg /día) o de ácido valproico (500 - 750 mg /día) y si fuere necesario una combinación de ambos a la dosis mínima también. Hay algunos datos sobre ensayos clínicos con litio para prevenir la depresión en individuos ciclotímicos. Sin embargo, los ciclotímicos a menudo se oponen al control que proviene de los estabilizadores del ánimo, particularmente del litio. En el caso de crisis dosis bajas de antipsicóticos atípicos (como risperidona 1mg/día u olanzapina 2,5mg) pueden ayudar a resolver dichos cuadros. Se menciona también el empleo de anticonvulsivantes si se presentan alteraciones del comportamiento que generen suficiente disrupción (1, 7).

El litio es al fármaco sobre el que existe más evidencia y hay más estudios publicados. Ananth et al 1979 describen que la personalidad premórbida ciclotímica predice buena respuesta a litio en bipolares. Neubauer y Bermingham 1976 registraron que en un estudio para la tensión premenstrual solo respondieron los ciclotímicos. Lo mismo obtuvo Gawin con consumidores de cocaína (3, 16).

En un estudio prospectivo a 104 paciente ciclotímicos Rosier et al. 1974 registraron que la profilaxis con litio se realizaba en el 97% de los casos. En un estudio de Aksiskal et al. en 1979 de 15 paciente tratados con litio mejoraron significativamente en comparación con los controles. Perselow en 1981 comparó la profilaxis con litio en ciclotímicos comparados con bipolares II y unipolares, los autores sugieren que el litio ejerce profilaxis contra los episodios depresivos. Pero el litio es menos eficaz en la prevención de episodios depresivos en comparación con otros trastornos afectivos al medir el tiempo entre episodios depresivos. Encontraron una probabilidad del 35.2-47.3% de que los ciclotímicos permanezcan libres de un episodio depresivo al año, frente al 80 en bipolares tipo I; pero por otro lado describen que tardan más en alcanzar un segundo episodio depresivo que el primero (25). Estos estudios apoyan la idea de la profilaxis del litio, pero con tasas de respuesta inferiores a las obtenidas con bipolares, lo que apoya la teoría existente que sostiene que los pacientes ciclotímicos no son heterogéneos, habiendo un grupo de respondedores y otro de no respondedores al litio. Peselow en 1982 realizó un estudio comparando un grupo de ciclotímicos con historia familiar de trastornos afectivos con otro que no presentaba dicha historia familiar, encontrando una tendencia no significativa de mejor respuesta al litio en aquellos pacientes que tenían historia familiar (3, 5).

Otros estudios que apoyan la eficacia del litio en el tratamiento con la ciclotimia serían por ejemplo el de Goto et al., en donde reportaron que pacientes deprimidos con ciclotimia alcanzaban mayores tasas de remisión al recibir tratamiento con litio, frente a los que no lo recibirán. Akistal et al. cuantificaron que el 60% de los pacientes ciclotímicos tratados con litio experimentaban mejoría frente sólo al 20% de los controles. Controvertidamente, los antidepresivos prescritos en monoterapia empeoran el humor en aquellos con un trastorno ciclotímico y tienen el potencial de inducir un viraje del humor, ciclación rápida, estados mixtos y resistencia a tratamientos. Los autores de este estudio establecen dos conclusiones, primera que algunos de los respondedores al tratamiento puede tratarse de un bipolar mal diagnosticado y que la ciclotimia y el trastorno bipolar tienen similares cambios biológicos que les condiciona a responder a los estabilizadores del ánimo y a los antidepresivos (2).

Comparan los niveles de litio entre eutímicos y deprimidos ciclotímicos y no encuentran diferencias estadísticamente significativas (13).

Sobre otros fármacos Rounsaville et al 1980 comparó el uso de amitriptilina, perfenazina y ambos en pacientes con depresión unipolar, trastorno unipolar y depresión menor intermitente, trastorno unipolar y

personalidad ciclotímica y trastorno bipolar personalidad lábil sin obtener diferencias significativas entre los grupos. Semandi 1976 registró que el ácido valproico era eficaz en el 70% de sus pacientes con humor cíclico. Steele y Taylor en 1980 sugieren que la imipramina debe ser el antidepresivo de elección en pacientes con historia de ciclotimia (3).

Memphis estudió en ciclotímicos la tasa de hipomanía con antidepresivos tricíclicos y concluyó que era el doble y el 50 % respondían a litio en un periodo de 1-2 años.

En su experiencia tras administrar antidepresivos tricíclicos (TCAs) doblaron la tasas de hipomanía y en los ciclotímicos aumentaron la ciclación de la enfermedad y el siguiente episodio depresivo apareció antes. Tras detener la administración de TCAs y dar litio, carbamacepina o neurolépticos se recuperen satisfactoriamente (18). Crece la impresión de que estabilizadores de ánimo, incluyendo el litio, algunos anticonvulsivantes y algunos antipsicóticos pueden ofrecer valor al tratamiento de la ciclotimia. El apoyo al beneficio del tratamiento con Quetiapina y litio es alentador, pero la evidencia sobre la lamotrigina es limitada e inconsistente (20).

Acerca del empleo de valproato en el espectro bipolar y en concreto en paciente ciclotímicos también hay varios estudios publicados como el de 10 que concluyen que los casos de temperamento ciclotímico tratados con valproato de forma eficaz (10, 11, 22).

En un estudio de Luca et al. de 2013 analizan el tratamiento farmacológico que reciben durante 12 años 8 pacientes (4 hombres y 4 mujeres) con ciclotimia. Respecto a los antidepresivos tricíclicos, comprueban que en los primeros 6 años todos los reciben, y en los últimos 6 ninguno los tome. Respecto a los ISRS no se encontraron diferencias significativas en la prescripción comparando los primeros 6 años con los últimos. En el caso de los antidepresivos duales se encontró una reducción del 100% al 0% en su utilización comparando esos tiempos. Con los antipsicóticos atípicos también se objetivó esa misma reducción y en el caso de los atípicos la reducción fue del 100% al 20%. Finalmente con los estabilizadores del ánimo se encontró un aumento significativo en su empleo al comparar los 6 primeros años con los 6 últimos (24).

Destacar aunque no se trate del tema de esta revisión de la importancia que señalan diversos estudios sobre la terapia psicoterapéutica, con una adecuada de alianza de trabajo; sobre todo de la psicoeducación que ha demostrado que junto con la terapia farmacológica la obtención de la repuesta clínica con cambios significativos en el comportamiento y la cognición (4).

Carbonato de litio

La eficacia del litio en el tratamiento de la manía fue descubierta en 1949, constituyendo el primer tratamiento para el trastorno bipolar. Se trata de un catión monovalente que constituye el tercer elemento de la tabla periódica.

El mecanismo de acción del litio en el tratamiento de la manía es desconocido. La hipótesis principal mantiene que agota el inositol en el sistema nervioso central y frena la neurotransmisión dependiente de éste. El litio parece afectar a múltiples sistemas neurotransmisores incluyendo la noradrenalina, la dopamina, la serotonina, glutamato, y el GABA; y sistemas de segundos mensajeros (28).

Además, el litio también parece aumentar la neurogénesis y factores neuroprotectores. Se ha observado que puede conservar o aumentar la materia gris cortical, la integridad de la sustancia blanca, y el volumen del hipocampo. Los efectos neuroprotectores pueden ser el resultado de efectos neuroquímicos directos. (29, 30, 31). El litio se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. No se metaboliza y es excretado casi exclusivamente por el riñón.

Ácido Valproico

Su mecanismo de acción también es desconocido, pero parece suprimir la descarga neuronal mediante el bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje. Aumenta las concentraciones cerebrales de GABA. La

liberación de GABA puede mejorarse por un efecto presináptico de VPA sobre los receptores GABA-beta. Además la inhibición de la terminal nerviosa GABA transaminasa probablemente también aumenta los niveles de GABA presináptico. Por otra parte, el VPA puede aumentar la síntesis de GABA mediante la activación de la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD).

VPA se une fuertemente a proteínas. Se metaboliza en el hígado y es un inhibidor de amplio espectro moderado del sistema de la CYP450 y la UGT-glucuronidación (26, 27).

CONCLUSIONES

La evidencia científica sobre el tratamiento de la ciclotimia es escasa teniendo que recurrir en muchas ocasiones a la experiencia clínica. Pero puede destacarse el empleo de los estabilizadores de ánimo litio y valproato a dosis bajas como el tratamiento farmacológico de elección en el que los autores coinciden, aunque parece que las tasas de respuesta son inferiores que en pacientes con trastorno bipolar. Sobre el resto de psicofármacos existen pocos estudios, pero señalar la no recomendación del empleo de antidepresivos en estos pacientes dado el riesgo de viraje a hipomanía, la ciclación rápida o estados mixtos cronificados. Siempre habría que valorar el beneficio/riesgo antes de su uso. Son necesarios más estudios y ensayos clínicos sobre el tratamiento farmacológico de la ciclotimia.

REFERENCIAS

1. Akiskal HS. Dysthymia and cyclothymia in psychiatric practice a century after Kraepelin. *J. of Affect. Disord.* 2001; 62: 17–31.
2. Parker G, McCraw S, Fletcher K. Cyclothymia. *Depression and anxiety.* 2012; 29:487–494.
3. Howland RH, Tahse ME. A comprehensive review of cyclothymic disorder. *The J Of Nerv and Ment Dis.* 1993; 181: 485-493.
4. Perugi G, Hantouche E, Vannucchi G, Pinto O. Cyclothymia reloaded: A reappraisal of the most misconceived affective disorder. *J. of Affect. Disord.* 2015; 183:119–133.
5. Akiskal, H.S., Djenderedjian, A.H., Rosenthal, R.H., Khani, M.K. Cyclothymic disorder: validating criteria for inclusion in the bipolar affective group. *Am. J. Psychiatry.* 1977. 134; 1227–1233.
6. Akiskal HS, Maser JD, Zeller P, Endicott J, Coryell W, Keller M, Warshaw M, Clayton P, Goodwin, FK. Switching from 'unipolar' to bipolar II: an 11-year prospective temperamental disorder. *J. Clin. Psychiatry.* 1995. 54; 300–304.
7. Akiskal, H.S. Dysthymic and cyclothymic depressions: therapeutic considerations. *J. Clin. Psychiatry* 1994. 55, 46–52.
8. Gershon, FS, Hamovit, J, Guroff, JJ. et al. A family study of schizoaffective, bipolar I bipolar II, unipolar, and control probands. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1982. 39, 1157–1167.
9. Depue RA, Slater JF, Wolfstetter-Kausch, H. et al. A behavioral paradigm for identifying persons at risk for bipolar depressive disorder: a conceptual framework and five validation studies. (monograph). *J. Abnorm. Psychol.* 1981. 90; 381–437.
10. Hantouche EG, Angst J, Akiskal, HS. Factor structure of hypomania: Interrelationships with cyclothymia and the soft bipolar spectrum. *J. Affect. Disord.* 2003. 73,39–47.
11. Serretti A, Artioli P, Zanardi R, Rossini D. Clinical features of antidepressant associated manic and hypomanic switches in bipolar disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2003. 27; 751–757.
12. Bowen R, Clark M, Baetz M. Mood swings in patients with anxiety disorders compared with normal controls. *J. Affect. Disord.* 2004. 78,185–192.

13. Kupka R, Grunze H, Walden J, Leverich G, Denicoff K, Luckenbaugh D, Post R. Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *Am. J. Psychiatry*. 2003. 160; 1252–1262.
14. Pande AC, Davidson JR, Jefferson JW, Janney CA, Katzelnick DJ, Weisler RH, Greist JH, Sutherland SM. Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study. *J. Clin. Psychopharmacol*. 1999. 19; 341–348.
15. Bisol LW, Lara DR. Low-dose quetiapine for patients with dysregulation of hyperthymic and cyclothymic temperaments. *Journal of Psychopharmacology*. 2010. 24(3); 421–424.
16. Ananth J, Engelsmann F, Kiriakos R, Kolivakis T. Prediction of lithium response. *Acta Psychiatr Scand*, 1979. 38; 400-405.
17. Abou-Saleh MT. Who responds to prophylactic lithium therapy? *British Journal of psychiatry*. 1993. 163(21); 20-26.
18. Akiskal HS. Dysthymic and cyclothymic depressions. *J Clin Psychiatry*. 1994. 55; 46-52.
19. Camacho A, Akiskal HS. Proposal for a bipolar-stimulant spectrum: temperament, diagnostic validation and therapeutic outcomes with mood stabilizers. *Journal of Affective Disorders*. 2005. 85; 217–230.
20. Baldessarini RJ, Vázquez G, Tondo L. Treatment of cyclothymic disorder: commentary. *Psychother Psychosom*. 2011; 131-135.
21. Deltito JA. The effect of valproate on bipolar spectrum temperamental disorders. *J Clin Psychiatry*. 1993. 54(8); 300-304.
22. Jacobsen FM. Low-Dose valproate: a new treatment for cyclothymia, mild rapid cycling disorders and premenstrual syndrome. *J Clin Psychiatry*. 1993. 54(6); 229-234.
23. Hranov LG, Marinova P, Stoyanova M, Pandova M, Hranov G. Bipolar disorder from endophenotype to treatment. *Psychiatria Danubina*. 2013. 25 (3); 284-291.
24. Luca M, Prossimo G, Messina V, Luca A, Romeo S, Calandra C. Epidemiology and treatment of mood disorders in a day hospital setting from 1996 to 2007: an Italian study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2011. 9; 169–176.
25. Peselow ED, Dunner DL, Fieve RR, Laitin A. Prophylactic effect of lithium against depression in cyclothymic patients: a life-table analysis. *Comprehensive psychiatry*. 1981. 22 (3); 257-264.
26. Löscher W. Valproate induced changes in GABA metabolism at the subcellular level. *Biochem Pharmacol* 1981; 30:1364.
27. Löscher W. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 2002; 16:669.
28. Freeman, MP, Wiegand, et al. Lithium. In: *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology*, 4th, Schatzberg, AF, Nemeroff, CB (Eds), American Psychiatric Publishing, Inc, Washington, D.C. 2009. p.697.
29. Chiu CT, Chuang DM. Molecular actions and therapeutic potential of lithium in preclinical and clinical studies of CNS disorders. *Pharmacol Ther* 2010; 128:281.
30. Malhi GS, Tanious M, Das P, et al. Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. Current understanding. *CNS Drugs* 2013; 27:135.
31. Hajek T, Bauer M, Simhandl C, et al. Neuroprotective effect of lithium on hippocampal volumes in bipolar disorder independent of long-term treatment response. *Psychol Med* 2014; 44:507.

METAGUÍA DEL MANEJO DE LA FASE MANÍACA DEL TRASTORNO BIPOLAR

José Luis Palomo Ruiz⁸

RESUMEN

Las Guías de Práctica clínica constituyen un conjunto de recomendaciones para el manejo asistencial de una patología en concreto. El objetivo de esta revisión es realizar una comparación de varias de las Guías de Práctica Clínica para el tratamiento de la fase aguda maníaca e hipomaníaca del Trastorno Bipolar.

PALABRAS CLAVE

Guía de práctica clínica, trastorno bipolar, fase hipomaníaca, fase maníaca.

1. INTRODUCCIÓN Y MÉTODO

Las Guías de Práctica Clínica constituyen un conjunto de recomendaciones para el manejo asistencial de una patología en concreto. Estas recomendaciones se sustentan en una revisión sistemática de la evidencia existente hasta el momento de su elaboración. Suponen una importante ayuda para el desempeño de las funciones del día a día de los clínicos y la toma de decisiones. Con frecuencia, el contenido de las guías varía en función de la bibliografía seleccionada. El objetivo de esta revisión es realizar una comparación de varias de las Guías de Práctica Clínica para el tratamiento de la fase aguda maníaca e hipomaníaca del Trastorno Bipolar.

Se ha llevado a cabo una revisión de varias de las principales guías actuales de Trastorno Bipolar (1-14). Se ha seleccionado la información concerniente al manejo de la fase maníaca y a los fármacos utilizados en la misma, así como algunas medidas no farmacológicas. Posteriormente se ha realizado un análisis de las convergencias y divergencias advertidas. Se pretende ofrecer una síntesis que pueda ayudar a los clínicos en el manejo del paciente con diagnóstico de Trastorno Bipolar.

Se han revisado las siguientes guías:

- AEN: Asociación Española de Neuropsiquiatría
- APA: American Psychiatric Association
- BAP: British Association of Psychopharmacology
- CANMAT: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
- DAP/CAPAD: Danish Association of Psychiatry / Child and Adolescent Psychiatry Association in Denmark
- HAS: Haute Autorité de Santé de France
- JSMD: Japanese Society of Mood Disorders
- MinSal: Ministerio de Salud de Chile
- NICE: National Institute of Health and Care Excellence
- RANZCP: Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists
- SMOH: Singapur Ministry of Health
- S3: Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen, DGBS y Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, DGPPN

⁸ MIR Psiquiatría 3º año. Hospital Universitario 12 de Octubre

- Va/DoD: Veterans affairs and Department of Defense
- WFSBP: World Federation of Societies of Biological Psychiatry

2. METAGUÍA DEL MANEJO DE LAS FASES HIPOMANÍACAS Y MANÍACAS DEL TRASTORNO BIPOLAR

A continuación se expone de forma esquemática una síntesis de las recomendaciones (tabla 1 a 4).

Tabla 1. Plan general de tratamiento y medidas no farmacológicas

-
- Realizar la atención en un medio seguro, tranquilo y avisar al paciente de retrasar la toma de decisiones importantes.
 - Hospitalizar en caso de riesgo del propio paciente o de daño a terceros.
 - Aumentar la frecuencia de las visitas en régimen ambulatorio.
 - Evaluar causas de recaída:
 - Valorar adherencia al tratamiento previo y causas de escasa adherencia.
 - Buscar estresores emocionales.
 - Descartar abuso de sustancias tóxicas.
 - Replantear diagnóstico.
 - Favorecer una buena relación terapéutica, basada en la buena comunicación con el paciente e involucrar a la familia en el tratamiento.
 - Realizar psicoeducación al paciente y sus familiares.
 - Establecer medidas de soporte psicológico.
 - Valorar tratamiento concomitante con Benzodiazepinas
 - Como medida para mejorar el sueño del paciente.
 - En caso de ansiedad o necesidad de sedación.
-

Tabla 2. Algoritmo de tratamiento en pacientes sin medicación previa

-
- **Primera línea**
 - Iniciar antipsicótico de primera línea
 - Iniciar estabilizador
 - **Segunda línea**
 - Cambiar por otro antipsicótico de primera línea
 - Combinar estabilizador y antipsicótico
 - **Tercera línea**
 - TEC
 - Clozapina
 - Litio + Valproato
 - Tamoxifeno, Alopurinol y otras terapias alternativas
-

Tabla 3. Algoritmo de tratamiento farmacológico en pacientes con medicación previa

-
- Disminuir hasta suspender antidepresivos y otros fármacos estimulantes.
 - Optimizar dosis de tratamiento previo.
 - **Paciente tratado con estabilizador en dosis óptimas:**
 - Añadir antipsicótico
 - Monoterapia con antipsicótico
 - **Paciente en tratamiento con antipsicótico en dosis óptimas:**
 - Cambiar antipsicótico
 - **Paciente en tratamiento combinado en dosis óptimas:**
 - Cambiar antipsicótico
 - Cambiar estabilizador
 - **Tercera línea** (ver arriba)
-

Tabla 4. Tratamiento con antipsicóticos

-
- Elegir antipsicótico en función de respuesta previa a tratamientos y perfil de efectos secundarios.
 - Valorar tolerabilidad de cada fármaco en conjunto con el paciente
 - No combinar dos antipsicóticos
 - **Antipsicóticos de primera línea:**

✓ Olanzapina	✓ Aripiprazol	✓ Quetiapina
✓ Risperidona	✓ Asenapina	✓ Ziprasidona
 - **Antipsicóticos de segunda y tercera línea**

✓ Haloperidol	✓ Clozapina	✓ Zuclopentixol
✓ Paliperidona	✓ Clorpromazina	
-

Tabla 5. Tratamiento con estabilizadores del ánimo

-
- Elegir estabilizador en función de respuesta previa, comorbilidad, severidad de síntomas, adherencia al tratamiento y número de episodios previos.
 - **Estabilizadores de primera línea**
 - ✓ Litio
 - ✓ Valproico. (No en mujeres en edad fértil)
 - **Estabilizadores de segunda línea**
 - ✓ Carbamazepina
 - ✓ Oxcarbazepina
-

Tabla 6. Pruebas complementarias

- **En todos los pacientes:**
 - Exploración física
 - Tensión arterial
 - Frecuencia cardíaca
 - Altura, peso, perímetro abdominal e IMC
 - Tóxicos en orina
 - Hemograma
 - Bioquímica en sangre con
 - ✓ Función tiroidea
 - ✓ Perfil renal
 - ✓ Perfil hepático
 - ✓ Lípidos
 - ✓ Serologías
 - ✓ Hemoglobina glicada
- **Mujeres en edad fértil:**
 - Test de embarazo
- **Pacientes con sospecha de organicidad:**
 - Electroencefalograma
 - Tomografía Computarizada
 - Resonancia Magnética

2a. Hipomanía vs. Manía

En general, las guías de práctica clínica no hablan del tratamiento específico de la hipomanía sino que recomiendan un manejo similar de ambos procesos. La WFSBP sí que realiza una distinción en el caso de un cuadro hipomaniaco de características benignas (cuando se prevee una buena evolución). Según esta guía, un cuadro de estas características y aparecido de novo, podría ser tratado inicialmente con el tratamiento de mantenimiento del Trastorno Bipolar. También tendría cabida un manejo mediante intervenciones psicosociales.

2b. Tratamiento agudo farmacológico y terapias físicas en una fase maníaca

La mayoría de las guías advierten de la necesidad de discontinuar cualquier tratamiento antidepresivo. No hacen referencia en principio a la velocidad recomendada de discontinuación aunque se habla de reducción progresiva.

1) Manejo del tratamiento farmacológico en paciente sin medicación previa para Trastorno Bipolar

Se debe elegir entre iniciar un tratamiento con un antipsicótico, un estabilizador del ánimo o una combinación de ambos(a). En general no se hacen recomendaciones directas dado que las tres opciones han demostrado eficacia. Existen estudios que muestran que el tratamiento combinado es más eficaz, y en algunas guías se recomienda esta opción para casos más severos o con síntomas psicóticos. Sin embargo, en la mayoría de las guías la combinación sería un tratamiento de segunda línea.

A modo de reflexión, los estudios realizados en manía aguda se centren en los síntomas agudos mientras que el clínico también debe tener en cuenta tratamiento de mantenimiento que va a seguir el paciente a largo plazo. Es por esto que en muchas ocasiones se ha continuado utilizando el tratamiento combinado. Además, en la guía chilena se defiende que el tratamiento combinado permite utilizar menores dosis de antipsicótico.

Por otro lado, en la BAP se realiza una crítica de la importancia de los llamados estabilizadores del ánimo. Defienden las propiedades “estabilizadoras” de los antipsicóticos. En este sentido se habla favorablemente de la

elección del tratamiento en monoterapia con antipsicóticos en varias de las guías más recientes. Otras guías recomiendan el uso de los llamados estabilizadores en manías menos severas.

2) Manejo del tratamiento farmacológico en paciente con medicación previa para Trastorno Bipolar

Según la mayoría de las guías se debe primero optimizar el tratamiento, ajustando la dosis al alza. La BAP concreta que esto suele ser suficiente en los casos de severidad leve-moderada.

Si el paciente ya se encuentra tomando una dosis óptima de tratamiento se puede cambiar el tratamiento que tomara por otro de primera línea o combinar antipsicótico y estabilizador. La NICE recomienda cambiar antes de asociar y la APA recomienda combinar si existen síntomas psicóticos, otras guías como la alemana y la de Singapur también recomiendan cambiar primero, dejando el tratamiento combinado para una segunda línea (b).

En cuanto a la combinación existe también un punto de controversia en cuanto a la efectividad de añadir un antipsicótico a un estabilizador y no viceversa. La BAP es la primera guía que habla de la no eficacia de añadir un estabilizador a un paciente ya tratado con antipsicótico. Otras guías como la de la AEN o la NICE sí que recomiendan ambas opciones (c).

3) Valoración de la eficacia de los tratamientos

Algunas guías señalan que se debe esperar 2 semanas antes decidir un cambio de línea de tratamiento. En concreto la WFSBP recomienda que si en 2 semanas solo se ve respuesta parcial se debe optimizar la dosis del tratamiento.

La guía chilena recomienda probar varios agentes de primera línea antes de pasar a uno de segunda línea.

4) Tratamiento con antipsicóticos

Los antipsicóticos de primera línea con mayor recomendación son la Olanzapina, Quetiapina, Ziprasidona, Aripiprazol y Risperidona. Algunas guías recientes apuntan que Risperidona, Olanzapina, Quetiapina y Haloperidol son más eficaces.

Existen 2 metaanálisis que revelan la superioridad de risperidona, olanzapina, quetiapina y haloperidol.

Las guías más recientes ya incluyen la Asenapina. Así, se suele preferir el uso de antipsicóticos atípicos. En cuanto al Haloperidol, se advierte de los efectos extrapiramidales y del posible viraje a depresión, por lo que muchas lo recomiendan como tratamiento de segunda línea a pesar de haber demostrado mayor eficacia que otros en algunos estudios. Otras guías sí lo incluyen como tratamiento de primera línea (d). La WFSBP relega la Quetiapina a un segundo plano por sus efectos metabólicos y por presentar menor eficacia que el Haloperidol. También la Paliperidona es recomendada aunque en la mitad de las guías la señalan en una segunda línea.

Otros antipsicóticos recomendados son la Cariprazina, Clorpromazina, Zuclopentixol, Amisulpride, Sultopride, Levomepromazina, Timiperona, Pimozide y Zotepina.

Mención aparte merece la Clozapina como tratamiento indicado para la fase maníaca resistente a otros tratamientos. Prácticamente todas las guías hacen mención a esta utilidad.

Tanto la RANZCP como la NICE desaconsejan el uso de 2 antipsicóticos en combinación. La guía chilena y la RANZCP recuerdan la necesidad de utilizar la vía de administración IM cuando no se puede administrar vía oral.

5) Tratamiento con “estabilizadores del ánimo”

Todas las guías recomiendan tanto el uso de Valproato como de Litio en primera línea. Existen algunos matices a la hora de elegir uno y otro aunque han demostrado eficacia similar.

Se suele desaconsejar utilizar el litio en pacientes con escasa adherencia o riesgo de deshidratación, dada la alta tasa de recaídas tras cese brusco del litio y la probabilidad de intoxicación respectivamente. Por otro lado, algunas guías señalan que el litio pueda ser menos eficaz en pacientes con numerosas recaídas previas. Además el litio parece tardar más tiempo que el Valproato en hacer efecto, ya que éste último permite empezar directamente con dosis altas. Es por esto que algunas guías recomiendan el Valproato en casos más severos (e).

En general se desaconseja el Valproato para mujeres en edad fértil. En cuanto a las dosis, la guía japonesa recoge un estudio donde a mayores niveles de Valproato mayor respuesta, recomendando niveles de 70 microgramos/mL. Guías más antiguas como la danesa situaban el nivel en 45 microgramos/mL.

Existe consenso a la hora de recomendar una optimización de dosis de Litio hasta alcanzar niveles de 1-1.2 mEq/L. La NICE recomienda niveles de 0,6-0,8 a pesar de ser una fase maníaca en aquellos pacientes que comienzan el tratamiento.

La Carbamazepina es otro antiepiléptico que ha demostrado eficacia en la fase maníaca del Trastorno Bipolar, aunque generalmente se deja para una segunda línea dada su peor tolerancia y sus interacciones a nivel del metabolismo hepático. Este último punto requiere generalmente un aumento de la dosis de antipsicótico en los tratamientos combinados.

A la hora de recomendar la Oxcarbazepina, las guías suelen situarla como una opción de segunda o tercera línea dada la escasa evidencia disponible. La WFSBP es la única guía que recomienda la Zonisamida como alternativa de tratamiento.

Por último existe un acuerdo general a la hora de desaconsejar el uso de lamotrigina, topiramato y gabapentina, dado que no han demostrado suficiente eficacia frente a placebo.

6) Terapias físicas

Prácticamente todas las guías incluídas en esta revisión recomiendan el uso de la TEC en fases maníacas resistentes. Algunas señalan algunas de las situaciones donde puede resultar especialmente útil, como en la manía delirante con síntomas somáticos, en embarazo, con síntomas catatónicos.

La RANZCP recuerda que no existe evidencia suficiente para recomendar la estimulación magnética transcraneal.

7) Tratamiento coadyuvante con benzodiazepinas:

Existe consenso a la hora de recomendar el uso concomitante de benzodiazepinas para buscar reducir la ansiedad, sedación y aumentar las horas de sueño. Varias guías recuerdan la conveniencia de disminuir este tratamiento hasta suspender cuando vayan cesando estos síntomas. La guía de la APA señala su especial utilidad en casos con síntomas catatoniformes.

8) Algunas generalidades sobre el tratamiento farmacológico

Las guías más recientes recomiendan utilizar la menor dosis efectiva. En concreto la BAP recuerda la necesidad de disminuir la dosis en caso de reacciones adversas y la utilidad de estudiar qué tratamientos fueron útiles en el pasado. La NICE recomienda justificar por escrito los motivos de utilizar dosis superiores a las

recomendadas, y señala la importancia de registrar por escrito los efectos secundarios del tratamiento farmacológico.

9) Terapias alternativas para manía resistente

Existen varios estudios que recomiendan el tratamiento combinado con Litio y Valproato. Otros tratamientos de tercera línea serían el Alopurinol, recomendado en la CANMAT. Asimismo varias guías recogen los estudios positivos con tamoxifeno como tratamiento coadyuvante. Otros fármacos que han demostrado eficacia en algún estudio son la Medroxiprogesterona, ácido fólico, la memantina, levetiracetam, fenitoína, mexiletina, el omega 3, la calcitonina y la retigabina.

10) Tras la remisión sintomática

Algunas guías recogen el manejo de los pacientes con remisión de síntomas y recomiendan retirar los fármacos utilizados en el tratamiento agudo de forma progresiva (en 4 semanas) y comenzar con el tratamiento de mantenimiento.

2c. Manejo no farmacológico de la fase maníaca

Se recomienda realizar la atención en un medio seguro, tranquilo y avisar al paciente de retrasar la toma de decisiones importantes. También se recuerda en algunas guías la necesidad de llevar a cabo un tratamiento involuntario en caso de ser necesario, en concreto en caso de riesgo autolítico o riesgo para terceros. La guía de la AEN y la VA/DoD recomiendan aumentar la frecuencia de visitas en caso de llevar a cabo el tratamiento en el medio ambulatorio.

En algunas guías se recomienda la búsqueda de estresores emocionales, posible mala adherencia al tratamiento y replantear el diagnóstico y descartar el abuso de sustancias tóxicas.

A pesar de que algunas guías no mencionan el manejo con psicoterapia, son muchas las guías que hacen mención a elementos de psicoterapia no estructurada que se consideran importantes en esta fase. En general se recuerda que el tratamiento farmacológico es indispensable y que no existen psicoterapias estructuradas útiles.

Por ejemplo, en cuanto a la comunicación, varias guías recuerdan la importancia de informar e involucrar a la familia en el proceso terapéutico, y de cuidar la comunicación con el paciente para desarrollar una buena relación médico-paciente. La guía japonesa recomienda medidas para aumentar la conciencia de enfermedad.

La RANZCP sí que recomienda una psicoterapia de soporte, fundamentalmente en los pacientes que requieren tratamiento involuntario. También señala la posibilidad de tratar la hipomanía con medidas psicosociales. La VA/DoD recomienda la psicoeducación. La japonesa aconseja comenzar con las medidas psicosociales ya en la fase aguda maníaca.

2d. Pruebas complementarias

La mayoría de las guías hacen referencia a las pruebas complementarias recomendadas para la prevención de eventos adversos y registro basal de algunas medidas susceptibles de cambiar al iniciar el tratamiento farmacológico. Éstas incluyen exploración física, analítica sistemática de sangre con función tiroidea, renal y hepática, perfil lipídico y serologías, medida de la tensión arterial, frecuencia cardíaca, perímetro abdominal, peso, altura e IMC. La RANZCP recuerda la importancia de realizar un test de embarazo previo a comenzar tratamiento farmacológico y la NICE es la única guía que habla de medir la hemoglobina glicada.

Algunas guías recomiendan la realización de un EEG, TAC craneal o incluso RMN si se sospecha una etiología orgánica. En la guía de la AEN y en la danesa recuperan la necesidad de medir los tóxicos en la orina de los pacientes.

3. ANÁLISIS CRÍTICO DE LAS DIFERENCIAS ENTRE GUÍAS

(a) ¿Se debe instaurar un tratamiento combinado en un paciente sin medicación previa? Y, en caso de elegir monoterapia, ¿se prefieren los estabilizadores o los antipsicóticos?

Resumen

- La evidencia es ambigua dado el diseño de los estudios que valoran la eficacia de la combinación. Estos estudios no incluyen selectivamente pacientes sin tratamiento previo.
- El metaanálisis de Cipriani et al. de 2011 evidencia una mayor eficacia en general de los antipsicóticos frente a estabilizador en monoterapia.
- Se advierte del peligro de aumentar los efectos adversos con la terapia combinada.
- En conclusión se debe utilizar monoterapia, preferiblemente con antipsicóticos atípicos. En casos más severos se podrá plantear la opción del tratamiento combinado.

Análisis por guías

Algunas guías enfatizan la superioridad de la combinación (BAP, APA, RANZCP, DAP/CAPAD, JSMD, VA/DoD), y suelen recomendar esta opción; sobre todo en los casos más severos. Sin embargo, tanto la guía de la APA como la VA/DoD, reconocen que los estudios que aseveran la mayor eficacia de la combinación incluyen pacientes ya tratados previamente con algún tipo de medicación, por lo que estas conclusiones no se pueden extrapolar a un paciente sin tratamiento previo.

La JSMD recoge que el tratamiento en monoterapia con un antipsicótico es igual de eficaz que la combinación. En cuanto a la elección de estabilizador o antipsicótico, hace referencia al metaanálisis de Cipriani et al. de 2011, en el que se aprecia que el tratamiento en monoterapia con esta última modalidad es más eficaz. Sin embargo recomiendan la combinación, aludiendo que en dicho estudio solo se analizan resultados a las 3 semanas de tratamiento. Considera así que se debe tener en cuenta un planteamiento de tratamiento a más largo plazo. Acepta también la monoterapia con antipsicótico.

La VA/DoD critica algunos de los estudios de superioridad de la combinación dado que incluyen pacientes ya tratados y que a los que no se les ha realizado una optimización de dosis previa a la combinación. Además recomienda la combinación en casos más severos pero reconoce que en los estudios de eficacia de combinación no se estudia el papel que juega la severidad de los síntomas. También reconoce la mayor incidencia de efectos adversos con el tratamiento combinado.

La guía del CANMAT ofrece multitud de estudios en los que la monoterapia es igual de efectiva que la combinación, sin embargo no acaba por recomendar el tratamiento con monoterapia.

Las guías que claramente recomiendan la monoterapia en estos pacientes son la NICE, la de la AEN y la WFSBP. Analizándolas por separado, la NICE recomienda iniciar un AP en monoterapia, que en caso de no eficacia debe ser sustituido por otro AP de primera línea, dejando el tratamiento en combinación para una tercera línea. La guía de la AEN recomienda monoterapia con antipsicótico en los casos graves y con litio o valproato en casos con respuesta previa a este tratamiento y buena adherencia.

La guía de la WFSBP es la que realiza una reflexión más prolongada sobre esta cuestión. Comienza por admitir que en los estudios naturalísticos se advierte una preferencia de los clínicos por la combinación. Además, señala que la mayoría (80%) de los pacientes en la práctica clínica habitual no cumplen criterios de inclusión en un estudio estándar de eficacia, dadas la comorbilidad y la severidad de la clínica. Insiste en que los estudios que recomiendan la combinación son en pacientes con un tratamiento previo, en los que se añade un antipsicótico a

un estabilizador. Sí que recoge un estudio que aporta información a este respecto, el cual revela eficacias similares de la monoterapia y la combinación en pacientes naive. Después hace énfasis en la mayor incidencia de efectos adversos con el tratamiento de combinación y que recomienda la monoterapia. Por último, recomienda la combinación en pacientes con síntomas más severos.

(b) ¿Se debe cambiar a otro tratamiento o combinar directamente en un paciente en tratamiento con dosis óptimas de agente antimaníaco y falta de eficacia?

Resumen

- No se han hecho estudios que evalúen cuál es la mejor decisión.
- Generalmente se aportan estudios que evalúan la eficacia de añadir diferentes antipsicóticos frente a placebo en pacientes que han recaído estando en tratamiento con un estabilizador.
- Conclusión: Se puede añadir un antipsicótico al tratamiento estabilizador o cambiar el estabilizador por un antipsicótico, para luego replantearse el tratamiento de mantenimiento una vez establecidas las causas de la ineficacia. En caso de encontrarse el paciente en tratamiento con antipsicótico a dosis óptimas se debe cambiar de antipsicótico.

Análisis por guías

La BAP recomienda combinar directamente en caso de existir síntomas severos. Sin embargo también señala que si bien a largo plazo se deberá instaurar un tratamiento con un estabilizador, este paso no es obligatorio en la fase aguda maníaca.

La NICE recomienda añadir un antipsicótico al tratamiento con estabilizador en caso de no eficacia a dosis óptimas. Por otro lado ya hemos mencionado que en los pacientes sin tratamiento recomienda añadir un antipsicótico, que si no es eficaz se sustituirá por otro y en caso de no obtenerse una respuesta entonces opta por combinar.

En cuanto a la CANMAT y la guía chilena recomiendan tanto sustituir el tratamiento con estabilizador por un antipsicótico, o el tratamiento con antipsicótico por un estabilizador como la combinación. No ofrece evidencia clara que respalde ninguna de las opciones.

La RANZCP critica la combinación dada la mayor tasa de efectos adversos y la VA/DoD recomienda cambiar primero aunque señala ambas opciones como válidas.

La guía de la WFSBP, reconociendo la falta de evidencia, recomienda ambas opciones defendiendo por un lado la combinación por probable mayor eficacia y por otro el cambio dada la mejor tolerabilidad.

La guía de la APA recomienda combinar cuando no exista respuesta a un tratamiento en monoterapia.

(c) ¿Es efectivo añadir un estabilizador a un paciente ya tratado con antipsicótico?

Conclusión: La mayoría de los estudios estudia la opción contraria por lo que falta evidencia que asegure la eficacia de este procedimiento.

En el análisis por guías solo la BAP critica este punto, y ofrece como evidencia un estudio de 2014 de Fazel et al. en el que no se encontró utilidad en el añadir un estabilizador a un antipsicótico.

(d) ¿Se debe considerar al Haloperidol como un tratamiento de primera línea?

Resumen

- Recientemente ha demostrado una eficacia superior en los estudios, aunque también una mayor incidencia de efectos adversos.
- Conclusión: Se puede utilizar como primera línea en caso de buena respuesta y tolerancia previas. En el resto de los pacientes permanece como una alternativa de segunda línea.

Análisis por guías

Uno de los metaanálisis más importantes sobre eficacia de los diferentes tratamientos antimaníacos fue el de Cipriani et al de 2011. En él se ha comparado la eficacia de los diferentes agentes antimaníacos, quedando el Haloperidol como el más eficaz. Además de los datos de mayor eficacia presenta una mayor tasa de abandonos por efectos adversos. Por ello la mayoría de las guías lo relegan a un tratamiento de segunda línea dados los potenciales efectos adversos extrapiramidales.

Tan solo la RANZCP y la NICE lo sitúan como tratamiento de primera línea.

La BAP y la CANMAT refieren además una mayor posibilidad de viraje a depresión, por lo que, de usarlo, recomiendan duración corta del tratamiento.

(e) ¿Se debe preferir el Litio al Valproato?

Resumen

- Además de las consideraciones ya mencionadas acerca de las características del paciente que aconsejan o desaconsejan alguno de los tratamientos se debe tener en cuenta el tratamiento a largo plazo.
- Ya hemos visto que no es necesario utilizar un fármaco estabilizador del ánimo en el tratamiento agudo de la manía.
- Conclusión: En pacientes con buena adherencia, en el caso de querer comenzar un tratamiento de mantenimiento se seleccionará litio. En el caso de necesitar combinar un antipsicótico con un estabilizador no existen datos que nos inclinen hacia la elección de uno u otro, aunque el Valproato parece tener una acción más rápida.

Análisis por guías

La mayoría de las guías no hace ninguna recomendación específica, señalaremos a continuación las más relevantes:

La guía de la AEN recomienda el Valproato en casos más graves por su mayor rapidez de acción. La APA también hace mención al tiempo de respuesta.

La guía chilena recuerda los estudios donde el litio ha tenido peor respuesta en casos con mayor número de recaídas. También la guía japonesa señala este hecho. Sitúa ambos agentes en una primera línea.

La BAP desaconseja el uso de litio en casos de baja adherencia y en pacientes con riesgo de deshidratación. Las recomendaciones danesas también desaconsejan el uso de litio en personas con baja adherencia.

La NICE recomienda introducción de litio antes que valproico en caso de necesidad de combinación con antipsicótico.

En la WFSBP se refiere que el tratamiento con litio gana peso sobre el tratamiento con valproato al reflexionar sobre el tratamiento a mantener a largo plazo. Por otro lado recomienda el valproato en casos más graves por un menor riesgo de sobredosis con dosis altas.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. UAH/AEN. Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. 1ª edición Mayo 2012. ISBN: 978-84-95287-64-9.
2. American Psychiatric Association (2002) Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). Am J Psychiatry 159: 1–50.

3. GM Goodwin, PM Haddad, IN Ferrier, JK Aronson, TRH Barnes, A Cipriani, DR Coghill, S Fazel, JR Geddes, H Grunze, EA Holmes, O Howes, S Hudson, N Hunt, I Jones, IC Macmillan, H McAllister-Williams, DR Miklowitz, R Morriss, M Munafò, C Paton, BJ Saharkian, KEA Saunders, JMA Sinclair, D Taylor, E Vieta and AH Young. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology* 2016, Vol. 30(6) 495–553
4. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, ODonovan C, MacQueen G, McIntyre RS, Sharma V, Ravindran A, Young LT, Milev R, Bond DJ, Frey BN, Goldstein BI, Lafer B, Birmaher B, Ha K, Nolen WA, Berk M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord* 2013; 15: 1–44. 2012 John Wiley & Sons A / S. Published by Blackwell Publishing Ltd.
5. R. W. Licht, P. Vestergaard, L. V. Kessing, J. K. Larsen, P. H. Thomsen. Psychopharmacological treatment with lithium and antiepileptic drugs: suggested guidelines from the Danish Psychiatric Association and the Child and Adolescent Psychiatric Association in Denmark. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 108 (Suppl. 419): 1–22.
6. Haute Autorité de Santé. Guide médecin. Affection de longue durée. Troubles bipolaires. Mai 2009.
7. Shigenobu Kanba, Tadafumi Kato, Takeshi Terao, Kazuo Yamada and Committee for Treatment Guidelines of Mood Disorders, Japanese Society of Mood Disorders, 2012. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2013; 67: 285–300
8. Guía clínica AUGÉ. Trastorno Bipolar en personas de 15 años y más. Serie Guías Clínicas MINSAL, 2013
9. NICE (2014) Bipolar Disorder: Assessment and Management (NICE2014). Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg185>
10. Gin S Malhi, Darryl Bassett, Philip Boyce, Richard Bryant, Paul B Fitzgerald, Kristina Fritz, Malcolm Hopwood, Bill Lyndon, Roger Mulder, Greg Murray, Richard Porter and Ajeet B Singh. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2015, Vol. 49(12) 1087–1206
11. Mok Y M, Chan H N, Chee K S, Chua T E, Lim B L, Marziyana A R, Peh L H, Song C H, Tung Y C, Yap P, Yong M. Ministry of Health Clinical Practice Guidelines: Bipolar Disorder. *Singapore Med J* 2011; 52(12) : 914.
12. A Pfennig, T Bschor, P Falkai, M Bauer. The Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorder. Recommendations From the Current S3 Guideline. *Deutsches Ärzteblatt International | Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(6): 92–100
13. Department of Veterans Affairs, Department of Defense. VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Bipolar Disorder in Adults. May, 2010
14. Heinz Grunzel, Eduard Vieta, Guy M. Goodwin, Charles Bowden, Rasmus W. Licht, Hans-Jürgen Möller, Siegfried Kasper & WFSBP Task Force On Treatment Guidelines For Bipolar Disorders. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2009 on the Treatment of Acute Mania. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2009; 10(2): 85–116