

ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710

REVISTA LATINOAMERICANA DE PSICOFARMACOLOGÍA Y NEUROCIENCIA // DIRECTOR: Prof. Dr. LUIS MARÍA ZIEHER AÑO 14 - N°88 - Octubre 2014



psicofarmacología 88



Sumario

Sección de ética

05 | Claves éticas en el tratamiento de la salud mental

Prof. Dr. Luis Allegro

Artículos y revisiones

07 | Adicción: ¿un problema de la memoria y del aprendizaje?

Mag. Eugenia Isasi, Mag. Raquel Morató, Ismael Piñero, Lic. Isabel Rossi

19 | Ensayo aleatorizado controlado sobre efectos de ácidos grasos omega 3, ácido docosahexaenoico (ADH) y ácido eicosapentaenoico (AEP) sobre deterioro cognitivo leve y depresión en adultos mayores

Dr. Daniel Serrani

Novedades

30 | • Una clasificación de la esquizofrenia basada en la neurobiología

• Nuevas aproximaciones a una antigua cuestión: ¿borderline o bipolar?

DIRECTOR

Prof. Dr. Luis María Zieher

Ex Profesor Regular Titular y Director del Curso de Médico Especialista en Farmacología, 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Investigador Principal del CONICET. Director de la Maestría en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro. Presidente del Comité Independiente de Ética para ensayos en Farmacología Clínica, FEFYM.

EDITORES

Dr. Diego Cohen

Doctor en Medicina (área Salud Mental), Facultad de Medicina, UBA. Docente Autorizado, Facultad de Medicina, UBA, Docente Investigador, categoría V, Facultad de Medicina, UBA. Especialista en Psiquiatría, Facultad de Medicina, UBA. Miembro del Grupo de Neuropsicofarmacología. Miembro Titular Asociación Psicoanalítica Argentina. Miembro Fundador International Neuropsychology Society (Londres).

Dra. Edith Mirta Serfaty

Doctora en Ciencias Médicas (UBA), Médica Psiquiatra (UBA), Investigadora del Centro de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires, Integrante Comité Técnico Asesor (SEDONAR), Miembro fundador del Colegio Latinoamericano de Neuropsicofarmacología, Miembro del Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP), Integrante Comité Ejecutivo, Federación Internacional de Epidemiología Psiquiátrica, Secretaria de Task Force for Adolescent Psychiatry-World Federation of Biological Soc.

Dra. María Zorrilla Zubilete

Bióloga. Doctora de la UBA. Docente Autorizada en Farmacología. Investigadora Asociada UBA-CEFYBO-CONICET. Jefa de TP y Docente del Curso de Psiconeurofarmacología, 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Miembro del Comité Independiente de Ética para Ensayos en Farmacología Clínica, FEFYM. Docente de la Maestría en Psiconeurofarmacología de la Universidad Favaloro.

Summary

Section of Ethics

05 | Ethical Keys in the Treatment of Mental Health

Prof. Dr. Luis Allegro

Scientific Articles and Reviews

07 | Addiction: A Memory and Learning Issue?

Mag. Eugenia Isasi, Mag. Raquel Morató, Ismael Piñero, Lic. Isabel Rossi

19 | Randomised controlled Trial of effects of n-3 fatty acids, AEP and ADH on mild cognitive impairment and depression in older adults with mild cognitive impairment

Dr. Daniel Serrani

News

30 | • A Schizophrenia Classification based on Neurobiology

• New Approaches to an Old Matter: Bipolar or Borderline?

CONSEJO CIENTÍFICO NACIONAL

Dr. Sebastián Alejandro Alvano
Dra. Paula Antúnez
Dra. Luciana D'Alessio
Dr. Flavio Devoto
Dr. Daniel Fadel
Dr. Natalio Fejerman
Dra. Victoria Fernández Pinto
Dr. Gustavo Finvarb
Dra. Ana María Genaro
Dr. Fernando Martín Gómez
Dr. Rafael Groisman
Dra. Laura Guelman
Dr. Rubén Iannantuono
Dr. Eduardo Leiderman
Dr. Juan José López-Costa
Prof. Dr. Jorge Medina
Dra. Mariana Moncaut
Dra. Adriana Sánchez Toranzo
Dr. Héctor Alejandro Serra
Dr. Juan Cristóbal Tenconi
Dr. Norberto Zelaschi

CONSEJO CIENTÍFICO INTERNACIONAL

Dr. Mohammed Amin (Pakistan)
Dr. Erminio Costa (USA)
Dr. Enrique Galli Silva (Perú)
Dr. Peter Gaszner (Hungria)
Dr. Sergio Gloger (Chile)
Dr. David Healy (Inglaterra)
Dr. Gerardo Heinze (México)
Dr. Yul Iskandar (Indonesia)
Prof. Dr. Iván Izquierdo (Brasil)
Dra. Verónica Larach Walters (Chile)
Dr. Brian Leonard (Irlanda)
Dr. Francisco López Muñoz (España)
Dr. Elizaldo Luiz de Araujo Carlini (Brasil)
Dr. Driss Moussaoui (Marruecos)
Dr. Alfred Pletscher (Suiza)
Dr. Stephen Sthal (USA)
Dr. Pedro Téllez Carrasco (Venezuela)
Dr. Herman Van Praag (Holanda)

SECCIÓN ÉTICA

Prof. Dr. Luis Allegro

CORRECCIÓN DE ESTILO Y GRAMATICAL

Romina Olmos

DISEÑO DE TAPA E INTERIOR

DCV Leandro Otero

IMPRESIÓN

Xetec print & design

Miranda 5664 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

PSICOFARMACOLOGÍA

Revista Latinoamericana de Psicofarmacología y Neurociencia. Frecuencia bimensual. Año 14, Número 88, Octubre 2014.



SCIENS EDITORIAL

F. Roosevelt 4957 12° "A" - (1431) CABA - Argentina. Tel/Fax. (54 11) 4524 9129 / sciens.com.ar - info@sciens.com.ar

La revista Psicofarmacología es propiedad de Sciens SRL. // Indexada en Lilacs // ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710. Esta publicación es realizada con la colaboración de: Fundación de Estudios Farmacológicos y de Medicamentos (FEFYM). Docentes, investigadores y médicos asistenciales especializados en la Psiconeurofarmacología de entidades, publican sus trabajos de revisión o investigación en carácter individual e independiente. Los materiales publicados (trabajos, cartas al editor, comentarios) en la revista *Psicofarmacología* representan la opinión de sus autores; no reflejan necesariamente la opinión de la dirección o de la editorial de esta revista. La mención de productos o servicios en esta publicación no implica que el director o la editorial de la revista los aprueben o los recomienden, deslindando cualquier responsabilidad al respecto. Registro de propiedad intelectual N° 5.157.589 Ley 11.723.

Ética

Claves éticas en el tratamiento de la salud mental

La Dra. Laura Weiss Roberts es una psiquiatra americana que se ha dedicado a la ética en psicopatología. Ha estudiado los elementos esenciales para desarrollar una ética aplicada a la atención de la salud mental y armado un conjunto de claves éticas para la práctica profesional.

Las habilidades clínicas e interpersonales debieran desarrollarse dentro de un marco de bienestar y solvencia. Inicialmente deberían manifestarse en la solución de un problema ético que va más allá de las guías escritas, leyes y códigos. La formación clínica y, sobre todo si hay una actitud natural favorecedora, permite a los profesionales de la salud mental resolver los problemas incluso con sutilezas y matices para poder ver más allá de lo superficial, las motivaciones ocultas o inconscientes. Estas habilidades -que pueden tornarse en hábitos - llegan a constituir la base de la evaluación de las cuestiones morales y permiten resolver exitosamente los dilemas éticos.

La práctica profesional que realiza el psiquiatra, psicopatólogo, psicólogo o psicoanalista requiere tener en cuenta un conjunto de actitudes y aptitudes internas favorecedoras.

La primera y esencial clave ética, es **desarrollar la habilidad de identificar los perfiles éticos propios de cada tratamiento, especialmente teniendo en cuenta las cualidades éticas propias del paciente** y que intervendrán inevitablemente en la cura del mismo. Esto significa una especial sensibilidad y habilidad para aplicar principios éticos, tales como el respeto por las personas teniendo presentes los principios de beneficencia, autonomía, no maleficencia y justicia. A esto es importante agregar los criterios de verdad y de fidelidad.

Es necesario incluir una franca apreciación por la toma de decisiones alternativas en la praxis que puede ser diferente, por ejemplo en la decisión de hospitalización para una persona mayor con comienzos de enfermedad de Alzheimer, o un adulto con un desorden bipolar, o un joven con el síndrome de Down.

En la atención de la salud mental es importante discernir en un paciente su trayectoria cultural, religiosa o de creencias espirituales, y un cuadro de historia personal con valores a través de los cuales el paciente ha captado o ha comprendido su proceso patológico. Esto es importante especialmente frente a la decisión que debe tomar. En el tratamiento de un

Prof. Dr. Luis Allegro

Presidente de Honor de la Sociedad de Ética en Medicina, AMA. Miembro del Consejo Académico de Ética en Medicina, Academia Nacional de Medicina. Ex Profesor Titular de Psicopatología y Psiquiatría, Universidad de Rosario. Full Member of the International Psychoanalytic Association.

adicto, el profesional debe tener muy en cuenta cuáles son los márgenes de la capacidad de autonomía del paciente.

La segunda clave es la **habilidad para captar como pueden influir tanto la historia personal del paciente y como también el conocimiento que éste posee sobre su padecimiento, en el desarrollo del tratamiento**. En este sentido es importante tener en cuenta en aquellos casos de pacientes que han sido derivados por un colega, la influencia que produce cuando este incluye sus opiniones sobre el diagnóstico y especialmente cuando, por ejemplo, solicita la prescripción de un ansiolítico.

La tercera clave es la **habilidad para identificar las áreas de la propia experiencia clínica y trabajar sin tener en cuenta sus propios límites**. Esto es muy importante porque trabajar fuera de los límites de las propias capacidades terapéuticas seguramente va a significar una atención que estará también fuera de los intereses del paciente equivalente a una especie de abandono de este.

La cuarta clave es la **habilidad de anticipar riesgos éticos en situaciones problemáticas**. Estas situaciones se refieren usualmente un aparente justificativo ético para un uso del poder que asegura la protección del paciente. Por ejemplo, el tratar a un paciente con HIV que no quiere informarlo a su pareja sexual.

La quinta clave es la **habilidad para recabar información requiriendo consultas de adicionales informes** con el objeto de clarificar y resolver el conflicto.

Esta cuestión puede incluir la lectura de prácticas clínicas o de guías éticas, o las conversaciones con un supervisor, o buscando consejo que tiene una experiencia especializada o recabando consultas de carácter legal, etc.

La sexta clave es la de **tener cuidados éticos adicionales con el fin de cuidar y proteger la tarea terapéutica**. Esto significa tomar las medidas necesarias como para que tanto el profesional como el paciente tengan la protección física y legal necesaria para llevar a cabo la terapia en condiciones saludables. Es importante tener en cuenta que tanto el paciente como el profesional requieren ser cuidados y protegidos.

Estas claves significan una base ética en la práctica de la enfermedad mental y también en otros campos clínicos de la medicina. Constituyen un conjunto de componentes conductuales que son potencialmente observables y mensurables. Su realización práctica evita errores y consecuencias negativas.

Adicción: ¿un problema de la memoria y del aprendizaje?

Addiction: A Memory and Learning Issue?

Mag. Eugenia Isasi
Magister en Ciencias Biológicas, UdelaR
Mag. Raquel Morató
Magister en Psicoanálisis, APU
Ismael Piñero
Counselor en adicciones, Univ. de Miami
Lic. Isabel Rossi
Licenciada en Psicología, UCUDAL

Fecha de recepción: 1 de julio de 2014

Fecha de aceptación: 15 de agosto de 2014

Resumen

La adicción a sustancias psicoactivas es un trastorno del comportamiento caracterizado por la búsqueda imperiosa e impulsiva de la droga y una pérdida progresiva del control de la conducta. Requiere de la exposición repetida a la sustancia adictiva, existiendo una vulnerabilidad de base genética y un entorno psicosocial facilitador. Las drogas de abuso ejercen sus efectos reforzadores positivos al actuar sobre el sistema de recompensa, compuesto por vías dopaminérgicas de proyección mesolímbica y mesocortical. Hay una sobreactivación de las áreas involucradas en el placer (núcleo accumbens), la memoria (hipocampo) y las emociones (amígdala). La dopamina facilita el aprendizaje relacionado con la recompensa. El consumo crónico produce una pérdida del control inhibitorio de la corteza prefrontal y la corteza cingulada anterior, comprometiendo las capacidades cognitivas superiores. Existen diversas memorias (declarativas y no declarativas) relacionadas a la droga. La adicción representa una usurpación patológica de los mecanismos neurales del aprendizaje y la memoria, que bajo circunstancias normales, modulan comportamientos vitales relacionados con la búsqueda de recompensas naturales. Las memorias asociativas estímulo-droga, de condicionamiento clásico e instrumental juegan un rol importante en el elevado riesgo de recaídas, aún luego de largos períodos de abstinencia. Reducir las memorias asociadas a la droga, favoreciendo el aprendizaje de extinción o inhibiendo la reconsolidación, tendría un valor terapéutico potencial para prevenir las recaídas. El tratamiento del adicto puede darse en una variedad de entornos y modelos: terapia cognitivo-conductual, psicodinámica, farmacológica o la combinación de ellas, lo que ha demostrado mejores resultados.

Palabras clave

Adicción – Drogas – Memoria – Aprendizaje – Tratamientos.

Abstract

The addiction to psychoactive substances is a behavioral disorder characterized by the imperious and impulsive search for drugs and the progressive loss of control of behavior. It requires the repeated exposition to the addictive substance, and there is a vulnerability of genetic basis and an enabling psychosocial environment. Drugs of abuse trigger their reinforcing positive effects by acting on the reward system made up of dopaminergic pathways of mesolimbic and mesocortical projection. There is an overactivation of the areas involved in pleasure (nucleus accumbens), memory (hippocampus) and emotions (amygdala). Dopamine facilitates the learning associated with reward. Chronic consumption produces an inhibitory loss of control of the prefrontal cortex and the anterior cingulate cortex, compromising the superior cognitive abilities. There are different memories (declarative and non-declarative) relating to drugs. Addiction represents a pathological usurpation of learning and memory neural mechanisms, which, under normal circumstances, modulate vital behaviors related to the search for natural rewards. Stimulus-drug associative memories, of classical and operant conditioning play a significant role in the high risk of relapse, even after long periods of abstinence. Reducing memories associated with drugs, favoring extinction learning or inhibiting reconsolidation, might have a potential therapeutic value to prevent relapses. The treatment of the addictive person may exist in a variety of environments and models: cognitive-behavioral, psychodynamic, pharmacological therapies or a combination of them, which has shown better results.

Keywords

Addiction – Drugs – Memory – Learning – Treatments.

Isasi Eugenia, Morató Raquel, Piñero Ismael, Rossi Isabel. "Adicción: ¿un problema de la memoria y del aprendizaje?". *Psicofarmacología* 2014;88:7-16.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

Introducción

La adicción a sustancias psicoactivas puede ser definida como un trastorno del comportamiento caracterizado por la búsqueda imperiosa e impulsiva de estas drogas, que conlleva a una pérdida progresiva del control de la conducta. Una característica importante de la adicción es la persistencia obstinada al consumo, a pesar de las consecuencias adversas, como el padecimiento de enfermedades médicas, alteración de vínculos familiares y sociales, riesgos legales, etc. La adicción requiere de la exposición a dosis repetidas de la droga y es condición necesaria la existencia de una vulnerabilidad que involucre una base genética y un entorno psicosocial facilitador.

El sujeto adicto manifiesta una serie de pensamientos y conductas secuenciales y ritualizadas. Al inicio, surge un pensamiento asociado al consumo que conduce a un intenso anhelo (*drug craving behaviour*), sin aún un correlato físico. Luego surge un estado de necesidad (*drug wanting behaviour*) que es el componente corporal que reafirma la señal de anhelo. Posteriormente, comienza la acción motora en busca de la sustancia de abuso (*drug seeking behaviour*) que puede llevar a la "búsqueda frenética" en la cual se pierden las normas o códigos culturales y sociales adquiridos. Finalmente, se llega a la ingesta o consumo voraz (*drug taking behaviour*) (Fadel & Zieher, 2003).

En la adicción hay una dependencia física, psicológica y social. Cuando la administración de la droga se suspende, surge el síndrome de abstinencia, caracterizado por una serie de signos y síntomas físicos y psíquicos variables, según la droga de abuso, los cuales ceden ante la nueva administración de la droga o de sustitutivos farmacológicos. Los síntomas emocionales más comunes son depresión, ansiedad, cambios de humor, ideación suicida y alucinaciones. Los síntomas físicos más comunes dependerán del tipo de sustancia adictiva y podrán ser: náuseas, vómitos, temblores, sudoración, calambres, dolores musculares, insomnio, rinorrea, fiebre, aumento de la frecuencia cardíaca, incremento de la presión arterial, escalofríos y convulsiones. Otra característica de la adicción es la tolerancia, que se define como la disminución progresiva de los efectos de la droga cuando se la administra repetidamente en el tiempo. Este proceso involucra mecanismos neurobiológicos de desensibilización y disminución de síntesis de receptores, así como también una tolerancia farmacocinética o metabólica (Fadel & Zieher, 2003; Kalivas & Volkow, 2005).

Otro rasgo relevante de la adicción es el elevado riesgo de recaídas, aun luego de un prolongado periodo de abstinencia. Esto podría explicarse por la formación de memorias de larga duración asociadas a la droga que se tornan difíciles de extinguir. Por lo cual, la adicción es una enfermedad crónica y de

difícil tratamiento (Fadel & Zieher, 2003; Hyman, 2005; Kalivas & Volkow, 2005; Zieher, 2012).

El objetivo de este trabajo es comprender y profundizar en los mecanismos cognitivos, de aprendizaje y memoria involucrados en el fenómeno de la adicción. Para ello, se hará una búsqueda bibliográfica focalizada en los mecanismos neurobiológicos que comprometen a los distintos tipos de memoria en la adicción. Además, se buscará comprender cómo, a través de la investigación básica, este conocimiento puede aportar algunas respuestas a la clínica.

El problema de la adicción

La adicción es un complejo entramado bio-psicosocial, que afecta a individuos, familias, y a la sociedad en su conjunto. Tiene una gran incidencia en problemáticas sociales tales como: delincuencia, inseguridad, menores infractores, marginación, mendicidad, accidentes de tránsito, domésticos y laborales, vandalismo, violencia callejera y familiar, prostitución, problemas sanitarios, tráfico de drogas, entre otros.

Según el Informe Mundial sobre las Drogas 2012i, elaborado por la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, el volumen de consumo mundial de drogas ilícitas se sitúa entre el 3,4 % y el 6,6 % de la población adulta (personas de 15 a 64 años). Sin embargo, entre un 10 % y un 13 % de los usuarios de drogas son consumidores problemáticos con drogodependencia o trastornos relacionados con el consumo de drogas. Además, enfermedades como el VIH, la hepatitis C y la hepatitis B son prevalentes entre los usuarios que se inyectan drogas. Por último, el consumo de drogas ilícitas es causa de muerte del 1 % de la población adulta. A nivel mundial, las drogas ilícitas de mayor consumo son: el *cannabis* (prevalencia anual mundial entre el 2,6 % y el 5,0 %) y los estimulantes de tipo anfetamínico, excluido el "éxtasis" (0,3 % a 1,2 %) (1).

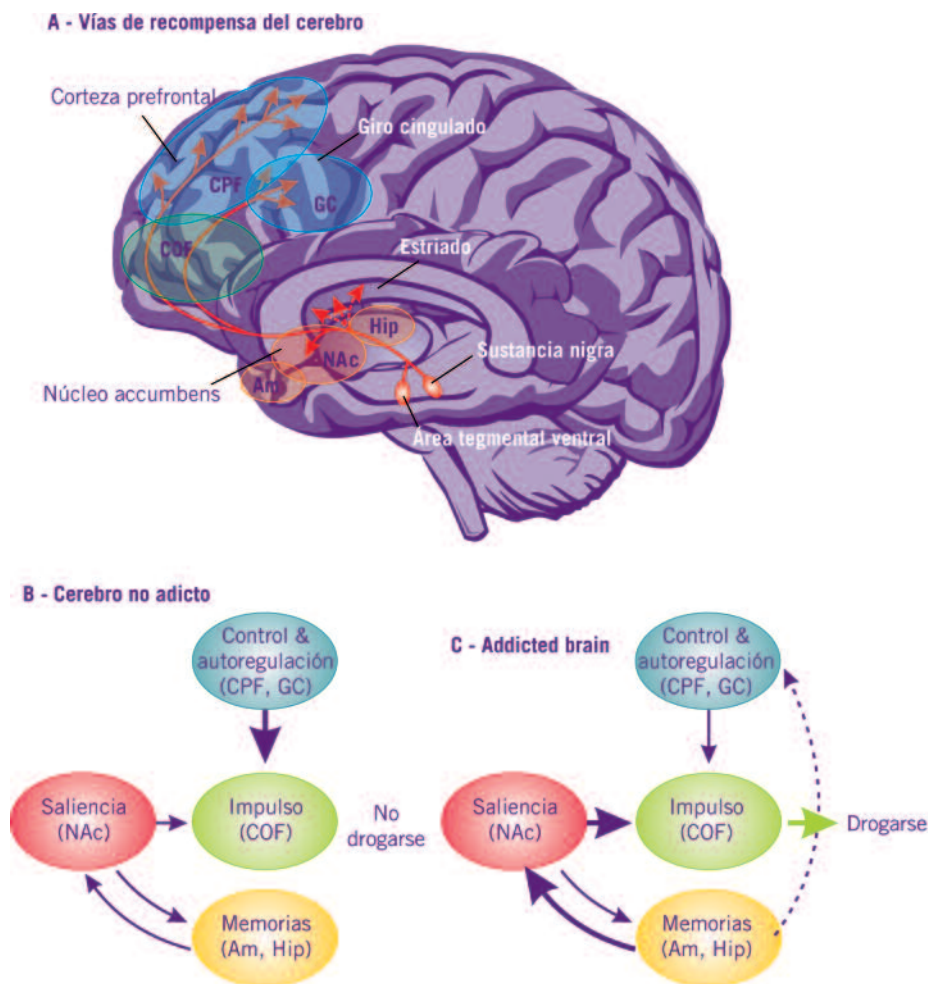
En Uruguay, la 5ta Encuesta Nacional en Hogares sobre Consumo de Drogasii (2), realizada por el Observatorio Uruguayo de Drogas y publicada en mayo de 2011, muestra un aumento progresivo del consumo general de sustancias psicoactivas (legales o ilegales, con excepción del tabaco) y mayor precocidad en la edad de comienzo del consumo. La prevalencia de consumo, en los últimos 12 meses, es del 74 % para el alcohol, 33,9 % para el tabaco, 8,3 % para la marihuana y 1,9 % para la cocaína. Por otro lado, el 16 % de la población ha consumido, alguna vez en su vida, ansiolíticos y en más del 50 % de los casos, lo ha hecho sin prescripción médica. Con respecto a las sustancias denominadas de síntesis (éxtasis, metanfetaminas, anfetaminas, etc.) se presentan valores aún marginales en nuestra población. De todos modos, hubo un incremento importante

del éxtasis respecto al 2006 (0,7 % frente al 1,5 %). En este estudio, se considera el uso problemático como aquel que genera situaciones vinculadas al consumo que potencialmente o de hecho, afectan la salud del individuo, ya sea en su esfera biológica, psicológica o social. En tal sentido, el 11 % de los consumidores de alcohol encuestados presentan un uso problemático. Por otro lado, el 16 % de los consumidores de marihuana y el 33 % de los consumidores de cocaína presentan síntomas de dependencia (2).

Según datos divulgados en el quinto informe conjunto 2010 titulado “La relación droga y delito en adolescentes infrac-

tores”, el 80 % de la población privada de libertad ha experimentado alguna vez con drogas ilegales y el perfil predominante es el policonsumo. Además, el consumo de drogas en el tiempo inmediatamente anterior a cometer el delito es considerablemente alto: 45 % alcohol, 18 % marihuana, 8,5 % pasta base y 2,2 % cocaína. Estos datos, reafirman, la fuerte vinculación entre el consumo de drogas y el delito (3). Todas las cifras expuestas relacionadas con el consumo, dependencia y riesgos asociados a las drogas legales o ilegales, ponen de manifiesto la relevancia del tema a nivel nacional y mundial, así como también la necesidad de continuar desarrollando investigación básica y clínica en el área

FIGURA 1



Circuitos y áreas cerebrales que participan en el fenómeno de la adicción. (A): Dibujo de un cerebro humano destacando las estructuras cerebrales y los circuitos neuronales que participan en la adicción. Se destaca el área tegmental ventral con sus vías mesolímbica (núcleo accumbens (NAc)) y mesocortical (corteza prefrontal (CPF) y giro cingulado(GC)) y, por otro lado, la vía nigroestriatal. (B) y (C): Esquemas del circuito de recompensa en un cerebro no adicto y uno adicto. En la adicción, el circuito de recompensa está alterado, hay una reducción del control ejercido por la CPF y GC y una sobreactivación de áreas relacionadas con el placer o recompensa (NAc), memoria y componentes emocionales (amígdala (Am) e hipocampo (Hip)) [Extraído de Lee et al., 2012].

conjuntamente con políticas de prevención y rehabilitación de personas adictas y su entorno.

Neurobiología de la adicción

Las drogas de abuso ejercen sus efectos reforzadores positivos al actuar sobre un conjunto de áreas cerebrales interconectadas entre sí que reciben el nombre de sistema de recompensa, compuesto por vías dopaminérgicas de proyección mesolímbica y mesocortical. A pesar de que las drogas tienen distintos blancos moleculares (por ejemplo, los opioides son agonistas de los receptores mu, la cocaína inhibe los transportadores de dopamina y el alcohol facilita la transmisión GABAérgica), todas ellas finalmente, aumentan la dopamina sináptica en el *núcleo accumbens* (NAc) (Fadel & Zieher, 2003; Zieher, 2012).

Las proyecciones dopaminérgicas desde el área tegmental ventral (ATV) hacia el NAc son la clave del circuito de recompensa del cerebro (Figura 1). Este circuito se activa en presencia de distintos reforzadores y estímulos naturales como la comida, el apareamiento y otras actividades de recompensa. Las drogas mimetizan el efecto de los reforzadores naturales, modulando la conducta, pero presentan una ventaja competitiva, ya que liberan niveles ampliamente superiores y prolongados de dopamina (Fadel & Zieher, 2003; Kalivas & Volkow, 2005; Koob & Volkow, 2010).

En la adicción, hay una estructura neuroanatómica y sistemas de neurotransmisores involucrados. La estructura neuroanatómica está integrada por el ATV, el cerebro anterior basal (incluyendo al NAc), la corteza prefrontal (CPF) (orbitofrontal, dorsolateral y cingulada anterior), la amígdala y el hipocampo. Con respecto a los sistemas de neurotransmisores, además de la vías dopaminérgicas mesolímbicas, los péptidos opiáceos, los sistemas GABAérgicos, glutamatérgicos, serotoninérgicos, noradrenérgicos también juegan un rol importante.

El NAc que forma parte del estriado ventral o estriado límbico es el blanco principal de la acción reforzadora de las drogas. Recibe conexiones dopaminérgicas que provienen del ATV y glutamatérgicas de la CPF, la amígdala y el hipocampo. Por lo tanto, el NAc juega un rol importante como modulador de los estados motivacionales y en el aprendizaje asociativo entre la motivación interna y la percepción de estímulos externos. Por otro lado, el NAc envía proyecciones hacia el estriado dorsal (pálido ventral y sustancia nigra reticulada), coordinando la motivación con las acciones motoras y comportamientos (Zieher, 2012).

El circuito de recompensa y las áreas cerebrales involucradas se ilustran en la figura 1A. En la adicción, hay sobreactivación de las áreas cerebrales involucradas en el placer (NAc), la memoria (hipocampo) y las emociones (amígdala).

La dopamina facilita el aprendizaje relacionado con la recompensa. Durante el consumo crónico, los estímulos ambientales que se relacionan en tiempo y espacio con la droga, pueden convertirse en estímulos condicionados que más tarde y por sí solos, pueden desencadenar el deseo de consumo. Por otro lado, en el adicto, el consumo crónico produce una pérdida del control inhibitorio ejercido por la corteza prefrontal y la corteza cingulada anterior (Figura 2B). Es decir, hay una hipofrontalidad que compromete las capacidades cognitivas superiores y, por tanto, el control consciente de la conducta.

Memoria y adicción

Definición y clasificación

El aprendizaje es el proceso por el cual se adquiere nueva información y es observable a través de cambios en el comportamiento. La memoria es el proceso por el cual codificamos, almacenamos y recuperamos la información aprendida. Igual de importante es la capacidad normal de olvidar información (Purves et al., 2001).

Existen al menos dos sistemas cualitativamente diferentes de almacenamiento de la información: memoria declarativa y no declarativa. La memoria declarativa es accesible a la conciencia y es expresada a través del lenguaje (ej.: recordar números, fechas, lugares y eventos del pasado). La memoria no declarativa no es accesible a la conciencia e involucra habilidades y asociaciones adquiridas y recordadas, en su mayor parte, en el nivel inconsciente. Sistemas de memoria similares operan en todos los mamíferos gobernados por circuitos neurobiológicos homólogos.

Por otro lado, las memorias pueden clasificarse según su tiempo de duración. Existen dos clases temporales de memoria: memoria a corto plazo (inmediata y de trabajo) y memoria a largo plazo. La memoria inmediata es capaz de mantener información en la mente por fracciones de segundos. Es muy amplia y cada capacidad sensorial (visual, táctil, olfativa, auditiva) tiene su propio registro. La memoria de trabajo tiene la capacidad de mantener la información durante segundos o minutos (ej.: buscar algo perdido y recordar los lugares donde ya fue buscado). La memoria a largo plazo retiene información de forma más permanente, durante días, semanas o durante toda la vida. En este contexto, la consolidación de la memoria es la transformación de las memorias a corto plazo en memorias a largo plazo.

La imprimación es un fenómeno en el cual la exposición a una palabra o concepto facilita la remembranza posterior de información relacionada, aunque no exista un recuerdo consciente de la palabra o del concepto.

La capacidad normal de recordar información "insignificante" es limitada. Sin embargo, esto puede aumentar con el

ejercicio de la misma y el empleo de asociaciones significativas. Las memorias asociativas implican el almacenamiento y recuperación de información por asociación con otras.

Memorias relacionadas a la droga

En 1972, N.K. Mello introdujo el término “memoria de la adicción” en un artículo sobre comportamientos relacionados a la adicción y el alcoholismo. El concepto que predominaba en ese entonces y que se extendió tiempo después, planteaba que el efecto reforzador de las drogas psicoactivas estaba disociado de los sistemas de memoria. Sin embargo, surgieron diversas evidencias que relacionaron las drogas con los sistemas de memoria. Por ejemplo, se ha demostrado que claves o señales (visuales, auditivas, olfativas, etc.) asociadas a las drogas, pueden ser estímulos de condicionamiento clásico e inducir efectos similares a la droga o síntomas de abstinencia (Siegel et al., 1975; 1982).

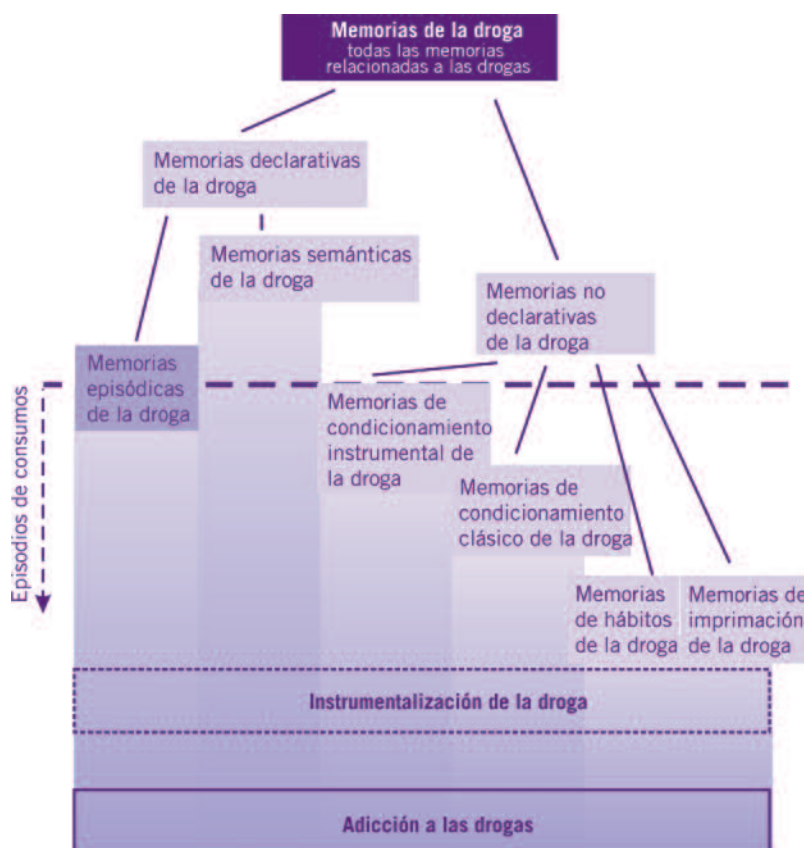
White (1996) sostuvo que los efectos reforzadores de las drogas adictivas podrían surgir, en parte, por su interacción con

sistemas de memoria. El autor sugirió que existen tres tipos generales de memoria que están influenciados, de forma independiente, por las drogas psicoactivas: el aprendizaje condicionado, el aprendizaje declarativo y el aprendizaje de hábitos. Otra clasificación de las memorias en la adicción fue propuesta por Heyne et al. (2000) quien sugirió distinguir al menos tres memorias diferentes: la memoria de los efectos de la droga, la memoria del uso de la droga y la memoria de la adicción.

El trabajo de Müller (2013) propone que las memorias relacionadas a la droga pueden clasificarse en dos categorías principales: memorias declarativas o explícitas y no declarativas o implícitas (Figura 2). La memoria declarativa contiene información accesible a la consciencia y puede ser transmitida verbalmente. Comprende a la memoria semántica (que incluye hechos, reglas y conceptos aprendidos sobre las drogas) y a la memoria episódica. Mientras que la memoria semántica comienza a formarse antes del primer episodio de consumo, la memoria episódica se inicia con el uso de la

FIGURA 2

Sistemas de memoria relacionados a la droga

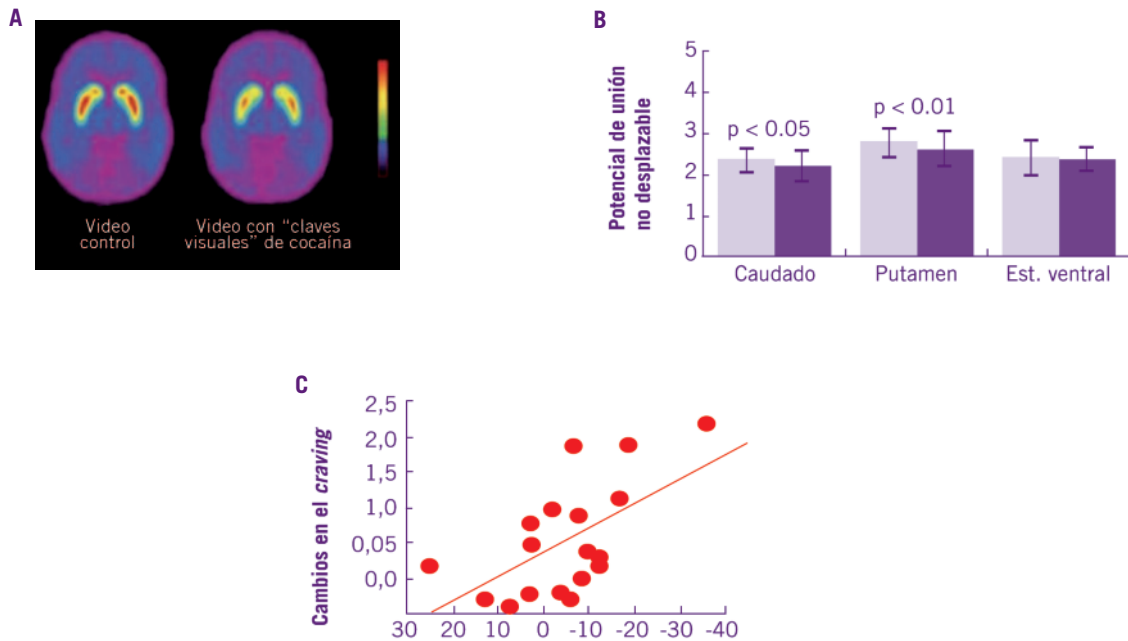


Notar que la memoria semántica está presente antes del primer uso de la droga, mientras que la memoria episódica y otros tipos de memorias no declarativas o implícitas se establecen durante el consumo.

Extraído de Müller, 2013.

FIGURA 3

Cambios en los receptores dopaminérgicos a nivel de los ganglios basales en sujetos adictos a la cocaína



Cambios en los receptores dopaminérgicos a nivel de los ganglios basales en sujetos adictos a la cocaína mientras observan un video neutral (escenas naturales) o un video con escenas o claves visuales asociadas a la droga (sujetos administrándose cocaína). A) Imágenes de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con [11C] raclopride. B) Disminución de receptores D2 disponibles en caudado y putamen en sujetos expuestos a claves asociadas con la droga (violeta) en relación con sujetos en condiciones control (lila). C) Correlación entre los cambios en la disponibilidad de receptores D2 (que reflejan aumento de DA) y el *craving* por la droga autoevaluada por cada sujeto.

Extraído de Volkow et al., 2011.

droga. Las memorias episódicas están relacionadas con las experiencias que vive cada individuo, tienen un fuerte componente emocional y son difíciles de extinguir. Son memorias autobiográficas que nos hablan del encuentro con la droga (el "qué", "cómo" y "dónde").

Las memorias no declarativas o implícitas no son accesibles a la conciencia y pueden inferirse a través del comportamiento. Comprende a las memorias de condicionamiento clásico o pavloviano, de condicionamiento instrumental, memorias de hábitos, procedurales y de imprimación.

Estos sistemas de memoria también tienen correlatos neurobiológicos. La memoria declarativa se asocia con los circuitos que abarcan el lóbulo temporal medio, el hipocampo, los núcleos talámicos anteriores, las regiones de la corteza asociativa y la corteza prefrontal.

La memoria procedural, no declarativa, se ha vinculado con la corteza sensorial, la corteza motora, el estriado (caudado-putamen) y el cerebelo. Todos los sistemas de memoria contribuyen a la adicción.

El procesamiento emocional está presente tanto en las

memorias declarativas como en las no declarativas. En este contexto, la amígdala cumple un rol fundamental en la adquisición y recuperación de las memorias emocionales negativas o positivas.

El hipocampo, localizado en la parte medial interna del lóbulo temporal, tiene un papel importante en la formación de nuevos recuerdos de los acontecimientos experimentados. El hipocampo y la amígdala, ambas, proyectan al estriado ventral y compiten por el control del comportamiento emocional. El NAc, que cumple un papel fundamental en las acciones reforzadoras de las drogas adictivas, puede considerarse un nodo o punto de convergencia en un circuito de aprendizaje y memoria. La región del núcleo o "core", está implicado en la motivación y en el aprendizaje emocional debido a sus conexiones con la amígdala. Lesiones en esta región producen perturbaciones en el comportamiento de búsqueda de la droga (Robbins et al., 2008).

Memoria de la adicción

Durante la última década, los avances en la comprensión del

rol de la dopamina en el aprendizaje relacionado con la recompensa, han permitido desarrollar un modelo de “aprendizaje patológico en la adicción”, que es consistente con la observación de larga data acerca del comportamiento del adicto, que persiste luego de prolongados periodos de abstinencia. La naturaleza patológica o aberrante de este aprendizaje se manifiesta, en parte, por la búsqueda obsesiva y el uso compulsivo de la droga, que han sido explicados por la pérdida del control que ejerce la corteza prefrontal sobre los circuitos del estriado dorsal que regulan los hábitos asociados a la droga (Belin et al., 2009). Este modelo considera que la adicción representa una usurpación patológica de los mecanismos neurales del aprendizaje y la memoria, que bajo circunstancias normales, modulan comportamientos vitales relacionados con la búsqueda de recompensas naturales y las claves que los predicen (Hyman, 2005; Kelley, 2004). Con el consumo repetido de la droga suceden adaptaciones homeostáticas en el cerebro que producen una dependencia que lleva al síndrome de abstinencia, ante su ausencia.

Una característica de la adicción es el elevado riesgo de recaídas, frecuentemente precipitadas por señales o asociaciones con personas, lugares, parafernalia (hojillas, jeringas, pipas, etc.), horarios, estados de ánimo o pensamientos relacionados con el consumo. En este sentido, el condicionamiento clásico o pavloviano y el condicionamiento instrumental están presentes en la adicción. En el condicionamiento clásico, el sujeto aprende a asociar dos estímulos ambientales que guardan cierta relación temporal, mientras que en el condicionamiento instrumental aprende a realizar una respuesta para conseguir una recompensa. En la figura 3 se ilustra un ejemplo de cómo un estímulo condicionado (señales visuales asociadas a la droga) en sujetos adictos a la cocaína, aumenta la liberación de dopamina en el estriado dorsal. Esto se evidencia por la disminución de receptores D2 disponibles para la unión con el ligando -radio-trazador, en este caso, [¹¹C] raclopride.

Algunos autores sugieren que las memorias asociativas pueden disminuir a través de dos procesos mnémicos distintos: extinción y reconsolidación (Taylor et al., 2009; Milton, 2012). Ambos están involucrados en el procesamiento y almacenamiento de nueva información relacionada con un aprendizaje anterior. Sin embargo, están basados en mecanismos distintos. Mientras que la reconsolidación involucra una desestabilización y reestabilización de la traza del aprendizaje original, la extinción genera una nueva traza que compite con la anterior. Los últimos esfuerzos para desarrollar tratamientos efectivos para la adicción, se han centrado en procesos de aprendizaje y memoria involucrados en decodificar las asociaciones señal - droga. Reducir las memorias asociadas a la droga, favoreciendo el aprendizaje

de extinción o inhibiendo la reconsolidación, tendría un valor terapéutico potencial para prevenir las recaídas (Taylor et al., 2009; Milton, 2012).

Los mismos circuitos neurales que están involucrados en los comportamientos adictivos y que responden al sistema dopaminérgico (NAc, Amígdala y CPF), también son responsables de la extinción de las memorias asociadas a las drogas. Los estudios clínicos que emplean la manipulación de estas memorias están comenzando y aún no han demostrado su eficacia. En este sentido, se necesita más investigación en el área para lograr encontrar las mejores condiciones y los agentes farmacológicos que permitan un tratamiento seguro y eficaz de la adicción en humanos (Taylor et al., 2009).

Funciones cognitivas en la adicción

Tradicionalmente, la adicción se consideró una perturbación límbica, pero cada vez más se reconoce que tiene raíces profundas en las funciones cognitivas. De hecho, una gran cantidad de acciones voluntarias se requieren para consumir la droga en forma repetida, así como para su evaluación costo / beneficio. Esto sugiere un importante rol de los mecanismos cognitivos y de la corteza prefrontal con sus respectivas vías eferentes y aferentes donde se generan estas acciones (Spiga et al., 2008; von der Goltz & Kiefer, 2009). En la adicción, la afectación del sistema límbico y de la neurotransmisión dopaminérgica pueden repercutir en la función cognitiva y llevar a comportamientos aberrantes para la obtención de la droga de abuso.

La cognición, en un sentido amplio del término, involucra un conjunto de habilidades o facultades como la atención, la inteligencia, la imaginación, el aprendizaje, la memoria, la capacidad de tomar decisiones y la conciencia. Se ha reportado que en pacientes adictos, la toma de decisiones y la memoria de trabajo (o memoria de almacenamiento temporal *on line*) están afectadas, independientemente de la naturaleza de la sustancia de abuso (Spiga et al., 2008). El abuso continuo de las drogas perturba los mecanismos fronto-ejecutivos que controlan el comportamiento, aumentando la impulsividad y compulsividad.

Por otro lado, el sujeto adicto tiene un pensamiento distorsionado. En tal sentido, Abraham Twersky en “El pensamiento adictivo” (2006) profundiza en el concepto de que el adicto distorsiona la realidad para justificar su deseo de consumo.

Aproximaciones terapéuticas

El tratamiento para la drogadicción tiene como finalidad ayudar al adicto a cesar la búsqueda obsesiva y el consumo compulsivo de la droga.

El tratamiento puede darse en una variedad de entornos y

modelos de abordaje, de muchas formas distintas y por diferentes periodos de tiempo. Pues la drogadicción suele ser un trastorno crónico caracterizado por recaídas, por lo general, no basta con un solo ciclo de tratamiento a corto plazo, por esto, para muchas personas, el tratamiento es un proceso a largo plazo que implica varias intervenciones y supervisión constante. Existen distintos enfoques con base científica para tratar la drogadicción.

El tratamiento puede incluir: terapia cognitivo-conductual, psicodinámica, farmacológica o la combinación de ellas, lo que ha demostrado brindar mejores resultados. El tratamiento varía según las necesidades individuales del paciente y según el tipo o los tipos de drogas que use.

La gravedad de la adicción y los intentos anteriores para dejar de consumir drogas también pueden influir en el enfoque del tratamiento (4).

Se considera a la adicción como un fenómeno individual, familiar y social, debiendo abordarse cada uno de estos aspectos. También, se debe considerar la posible comorbilidad de la adicción con otros trastornos psiquiátricos y sus respectivos tratamientos.

Tratamiento farmacológico

Existen dos tipos de terapias farmacológicas: una de sustitución o reemplazo y otra que apunta a modificar el metabolismo de la droga.

La terapia sustitutiva se basa en reemplazar el compuesto de abuso por otra molécula con una actividad farmacológica similar (ej.: metadona en adictos a la heroína o parches de nicotina y goma de mascar con nicotina en adictos al tabaco). La desventaja de esta estrategia es que implica tratamientos muy largos y no se han visto buenos resultados (Mintzer et al., 2002; Pirastu et al., 2006).

No obstante, la terapia de manipulación farmacológica de la droga puede ser una estrategia útil y beneficiosa. Hoy se sabe que aquellos fumadores que tienen una actividad enzimática reducida del citocromo P450 2A6 (CYP2A6), enzima responsable del metabolismo de la nicotina, tienen menor riesgo de convertirse en adictos y aún en los casos de dependencia, consumen menor número de cigarrillos (Pianezza et al., 1998). Por lo tanto, una estrategia farmacológica posible sería la administración de antagonistas de CYP2A6, como el metoxlaeno o la tranilcipromina.

Este tipo de estrategia farmacológica de manipulación del metabolismo también podría ser utilizada en el alcoholismo. Estudios en roedores sugieren que la inhibición de la biotransformación del alcohol en acetaldehído, reduce las propiedades motivacionales del alcohol y que la administración de D-penicilamina (agente secuestrante de acetaldehído) reduce su consumo espontáneo (Font et al., 2006).

Tratamiento psicoterapéutico

Se han investigado varios modelos de tratamiento psicoterapéutico. Desde el punto de vista psicodinámico, el trabajo se focaliza a nivel individual y familiar. Lo fundamental en la terapia psicodinámica es revelar el contenido inconsciente de la psiquis del paciente para aliviar sus tensiones. El principio que subyace, es que el comportamiento está determinado por motivaciones inconscientes y conscientes. Son las primeras las que han de ser exploradas, en tanto constituyen el núcleo de las terapias psicodinámicas. La posibilidad de *insight* o del conocimiento de sí mismo, es condición esencial para la recuperación y cambios duraderos (Walsh, 2008). Una relación de confianza con el terapeuta permite que el paciente revele en forma gradual los patrones de sus reacciones emocionales y comportamientos, que son las causas de sus problemas. En general, estos patrones tienen su origen en la niñez temprana. En las sesiones, el terapeuta trata de ver hasta dónde el paciente tiene conciencia de sus sentimientos, cuáles desconoce, el dolor que le producen y la posibilidad de aceptarlos.

En el abordaje familiar, se tratará que surjan las interacciones que dan cuenta de una estructura que asigna al paciente el lugar de "enfermo" y del cual este se hace cargo. Esto puede llevar a un intento del paciente de moverse de ese lugar que habría asumido, lo que despertaría ansiedades en el resto de los integrantes de la familia, y por consiguiente, resistencias al cambio. Las terapias psicodinámicas no han encontrado mucho arraigo, fundamentalmente, por la dificultad empírica que conllevan.

Las terapias que han demostrado mejores resultados son aquellas que responden a la teoría cognitivo-conductual.

Partiendo de la base de que la adicción es una usurpación patológica de los mecanismos neurales del aprendizaje y la memoria (Hyman, 2005; Kelley, 2004), se plantea en el tratamiento del paciente adicto que pueda comprender cómo su vida se ve afectada y condicionada por el consumo. Es importante educar acerca de estos procesos de usurpación de memoria y lograr re-activar las funciones vitales que hacen a la vida misma. Se incentiva al paciente a retomar aquellas actividades básicas como: alimentación, descanso, higiene personal, cuidado de otros, entre otras, así como el reconocimiento de los logros adquiridos. La terapia cognitiva conductual suele consistir en una serie de estrategias concebidas para mejorar el autocontrol. Las técnicas específicas incluyen la exploración de las consecuencias positivas y negativas del uso continuo de la droga. Se incentiva el auto-monitoreo para reconocer las conductas impulsivas ante las sustancias psicoactivas en una etapa temprana y para identificar y evitar situaciones de alto riesgo en donde está involucrado el uso de drogas. Un elemento central de este tratamiento es

anticipar posibles problemas y ayudar a los pacientes a desarrollar estrategias de afrontamiento eficaces.

Durante el tratamiento cognitivo conductual se trabaja con la premisa de que la adicción es una enfermedad, ayudando al paciente a aceptar y comprender el problema.

Desde el punto de vista neurobiológico, la psicoterapia trabaja sobre la corteza prefrontal reforzando los mecanismos de control inhibitorio y debilitando los circuitos de recompensa aumentados en la adicción. Se deben enfatizar los efectos negativos del consumo en los diferentes aspectos de la vida de la persona adicta y así reconsolidar los registros de memoria adversa. Se estimula a que el paciente reconozca cómo su adicción influye en su voluntad y en la pérdida total de control; el daño que se ha provocado a sí mismo y a su entorno y que asuma el compromiso de intentar reparar todo aquello que sea posible. El terapeuta, tanto en el trabajo grupal como individual, juega un papel importante en la reconsolidación de las memorias adversas asociadas al consumo. Otro aspecto fundamental es favorecer la extinción de las memorias hedónicas asociadas a la droga, promoviendo nuevos registros mnémicos. Para ello, se guía al paciente a recuperar actividades postergadas o nuevas que le generen una gratificación o recompensa saludable.

Otra memoria que debe ser abordada en el tratamiento de la adicción es la memoria asociativa, que se refiere a los registros mnémicos relacionados al consumo y que operan como disparadores. Pueden ser de diversa índole: la exposición a sustancias, gente consumiendo, horarios, personas, lugares, situaciones, estados de ánimo, medios de diversión, programas u actividades recreativas o domésticas, estados climáticos, música, etc. Esta memoria se consolida con los hábitos. Para extinguir estas asociaciones, se deben desarrollar nuevas asociaciones. Muchas veces es necesario suspender por un tiempo o definitivamente algunas de estas actividades, para luego sustituirlas o retomarlas mediante técnicas de exposición progresiva.

Conclusiones

Hemos examinado la complejidad de las bases neurobiológicas en términos de cómo las drogas de abuso afectan los sistemas de aprendizaje y memoria normales del cerebro. La adicción es el producto de un aprendizaje asociativo aberrante junto con otros cambios que impiden la regulación del comportamiento normal del individuo. La memoria adictiva alimenta al “pensamiento adictivo” que se define como el

razonamiento orientado a justificar y perpetuar la conducta adictiva. Este tipo de pensamiento es irracional, aunque goza de cierta lógica y credibilidad, y quien lo posee no tiene autocrítica ni madurez y justifica su modo de vida y su consumo. Defiende su adicción, sostiene una ilusión de control sobre ella, sin poder ver los efectos dañinos y maximiza los beneficios.

Trabajar con la memoria y el pensamiento adictivo permite que el individuo pueda confrontar sus mecanismos de autoengaño para comprender la distorsión de la realidad y la irracionalidad de sus pensamientos y conductas. En el pensamiento adictivo, la conclusión ya está determinada (mantener el consumo) y se tiene que elaborar un procedimiento posterior que lo valide.

En la adicción, la memoria selectiva impide mantener un continuo y permanente registro de las consecuencias adversas del consumo, mientras que los registros de los efectos placenteros de la droga ocupan un primer lugar. No obstante, las memorias asociativas juegan un rol preponderante y conducen a un elevado riesgo de recaídas. En este sentido, el condicionamiento clásico o pavloviano y el instrumental son mecanismos que contribuyen a la adicción. Reducir las memorias asociadas a la droga, favoreciendo el aprendizaje de extinción o inhibiendo la reconsolidación, tendría un valor terapéutico potencial para prevenir las recaídas.

Desde el punto de vista neurobiológico, se trabaja sobre la corteza prefrontal reforzando los mecanismos de control inhibitorio y debilitando los circuitos de recompensa aumentados en la adicción. Se enfatizan los efectos negativos del consumo en los diferentes aspectos de la vida de la persona adicta y se reconsolidan los registros de memoria adversa.

Por otro lado, el trabajo en los grupos refuerza los nuevos registros mnémicos que permiten un cambio cualitativo en el aprendizaje de un nuevo estilo de vida y en la recuperación. La adicción es una enfermedad crónica con factores genéticos, psicosociales y ambientales que influyen su desarrollo y manifestaciones.

Existen diferencias inter-individuales basadas en la genética, en factores del desarrollo, rasgos de la personalidad acentuados y enfermedades psiquiátricas que predisponen de distinta manera a los individuos al uso controlado de la droga o a un consumo adictivo. En el control del consumo de una droga también influye el ambiente y un aprendizaje social que se va transmitiendo y reforzando de generación en generación.

Referencias bibliográficas

- Belin D, Jonkman S, Dickinson A, Robbins TW, Everitt BJ. Parallel and interactive learning processes within the basal ganglia: relevance for the understanding of addiction. *Behav Brain Res* 2009 Apr 12; 199(1):89-102.
- Fadel D, Zieher LM. Dopamina y Adicción. En Zieher LM: *Psiconeurofarmacología*

- Clínica y sus bases neurocientíficas. 3er Ed. Buenos Aires: FEFYM, 2003. p. 41-48.
- Font L, Aragon CM, Miquel M. Voluntary ethanol consumption decreases after the inactivation of central acetaldehyde by d-penicillamine. *Behav Brain Res* 2006 Jul 15; 171(1):78-86.
- Heyne A, May T, Goll P, Wolffgramm J. Persisting consequences of drug intake: towards a memory of addiction. *J Neural Transm* 2000; 107(6):613-38.
- Hyman SE. Addiction: A Disease of Learning and Memory. *Am J Psychiatry* 2005 Aug; 162(8):1414-22.
- Kalivas PW, Volkow ND. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry* 2005 Aug; 162(8):1403-13.
- Kelley A. Memory and addiction: shared neural circuitry and molecular mechanisms. *Neuron* 2004 Sep 30; 44(1):161-79.
- Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 2010 Jan; 35(1):217-38.
- Lee NM, Carter A, Owen N, Hall WD. The neurobiology of overeating. Treating overweight individuals should make use of neuroscience research, but not at the expense of population approaches to diet and lifestyle. *EMBO Rep* 2012 Sep; 13(9):785-90.
- Mello NK. Behavioral studies of alcoholism en *Biology of Alcoholism*. Kissin B & Begleiter H, editores. Nueva York: Plenum Press; 1972. p. 210-19.
- Milton AL, Everitt BJ. Wiping drug memories. *Science* 2012 Apr 13; 336(6078):167-8.
- Mintzer MZ, Stitzer ML. Cognitive impairment in methadone maintenance patients. *Drug Alcohol Depend* 2002 Jun 1; 67(1):41-51.
- Müller CP. Episodic memories and their relevance for psychoactive drug use and addiction. *Front Behav Neurosci* 2013 May 23; 7:34.
- Pianezza ML, Sellers EM, Tyndale RF. Nicotine metabolism defect reduces smoking. *Nature* 1998 Jun 25; 393(6687):750.
- Pirastu R, Fais R, Messina M, Bini V, Spiga S, Falconieri D et al. Impaired decision-making in opiate-dependent subjects: effect of pharmacological therapies. *Drug Alcohol Depend* 2006 Jun 28; 83(2):163-8.
- Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia AS, McNamara JO, Williams M, editores. *Memory*. En *Neuroscience*. 3er Ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates; 2001.
- Robbins TW, Ersche, KD, Everitt, BJ. *Drug Addiction and the Memory Systems of the Brain*. *Ann N Y Acad Sci* 2008 Oct; 1141:1-21.
- Siegel S. Evidence from rats that morphine tolerance is a learned response. *J Comp Physiol Psychol* 1975 Jul; 89(5):498-506.
- Siegel S, Hinson RE, Krank MD, McCully J. Heroin "overdose" death: contribution of drug-associated environmental cues. *Science* 1982 Apr 23; 216(4544):436-7.
- Spiga S, Lintas A, Diana M. Addiction and Cognitive Functions. *Ann N Y Acad Sci* 2008 Oct; 1139:299-306.
- Taylor JR, Olsson P, Quinn JJ, Torregrossa MM. Targeting extinction and reconsolidation mechanisms to combat the impact of drug cues on addiction. *Neuropharmacology* 2009; 56 Suppl 1:186-95.
- Twersky AJ. *El pensamiento adictivo*. México: PROMEXA; 2006.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D, Telang F. Addiction: Beyond dopamine reward circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011 Sep 13; 108(37):15037-42.
- von der Goltz Ch, Kiefer F. Learning and memory in the aetiopathogenesis of addiction: future implications for therapy? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009 Nov; 259 Suppl 2:S183-7.
- Walsh D. *Drug and Alcohol Counselling from a Psychodynamic Perspective*. *Counselling, Psychotherapy and Health* 2008; 4(1): 26-36.
- White NM. Addictive drugs as reinforcers: multiple partial actions on memory systems. *Addiction* 1996 Jul; 91(7):921-49.
- Zieher LM. *Neurobiología de las adicciones y procesos de plasticidad involucrados*. En Zieher LM, Zorrilla M, editores. *Tratado de Psicofarmacología y Neurociencias: vol V. Adicciones, neurobiología y consideraciones diagnósticas*. 1er Ed. Buenos Aires: Editorial Scien; 2012.
1. Informe Mundial sobre las Drogas 2012. Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito. www.unodc.org/documents/.../WDR2012/WDR_2012_Spanish_web.pdf
2. Quinta encuesta nacional en hogares sobre consumo de drogas 2012. Observatorio Uruguayo de Drogas, Junta Nacional de Drogas, Presidencia de la República, Uruguay. http://www.infodrogas.gub.uy/index.php?option=com_content&view=article&id=329:quinta-encuesta-nacional-en-hogares-sobre-consumo-de-drogas&catid=31:encuestas&Itemid=65
3. La relación droga y delito en adolescentes infractores. Quinto informe conjunto 2010. Sistema subregional de información e investigación sobre drogas en Argentina, Bolivia, Chile, Colombia, Ecuador, Perú y Uruguay. Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas. www.unodc.org/documents/peruandecuador/.../La_Relacion_Droga.pdf
4. Principios de tratamientos para la drogadicción: una guía basada en las investigaciones. 2da Edición. Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas. Institutos Nacionales de la Salud. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE.UU. www.drugabuse.gov/sites/default/files/podatsp.pdf

Ensayo aleatorizado controlado sobre efectos de ácidos grasos omega 3, ácido docosahexaenoico (ADH) y ácido eicosapentaenoico (AEP) sobre deterioro cognitivo leve y depresión en adultos mayores

Randomised controlled Trial of effects of n-3 fatty acids, AEP and ADH on mild cognitive impairment and depression in older adults with mild cognitive impairment

Dr. Daniel Serrani

Médico psiquiatra, médico geriatra, doctorando Psicología, maestrando Salud Mental.

Docente categorizado Facultad de Psicología, Universidad Nacional de Rosario.

Investigador Red Latinoamericana Adulto Mayor.

Miembro Asociación Neurociencias.

Fecha de recepción: 24 de julio de 2014

Fecha de aceptación: 19 de septiembre de 2014

Resumen

Los cuadros depresivos se han asociado con progresión o aumento del riesgo de demencia en casos de deterioro cognitivo leve (DCM). La administración de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 pueden mejorar la depresión y el deterioro cognitivo asociado. El objetivo del estudio fue investigar los efectos de la adición de ácidos grasos poliinsaturados omega-3, ADH (ácido docosahexaenoico) y AEP (ácido eicosapentaenoico), sobre depresión, cognición y calidad de vida en una muestra de adultos mayores con DCM. Para ello, se condujo un ensayo aleatorio, doble ciego controlado durante 24 semanas. Participaron 66 sujetos con edades de 65-87 años con DCM, quienes recibieron un suplemento rico en AEP (AEP= 1.67 g y ADH= 0,16 g /d; n: 22), ADH (ADH= 1.55 g y AEP= 0,40 g /d; n: 22) o ácido linoleico (AL= 2,2 g/d; n: 22). Los sujetos se asignaron aleatoriamente a cada grupo teniendo en cuenta los criterios de edad, género e intensidad de síntomas depresivos (escala de depresión geriátrica, GDS). Se llevaron a cabo evaluaciones clínicas, cognitivas y niveles de ácidos grasos eritrocitarios a partir de la línea de base y a las 24 semanas. En comparación con el grupo AL, mejoraron en puntajes de depresión los grupos ADH ($p<.001$) y AEP ($p<.004$) y en fluidez verbal el grupo ADH ($p<.004$). Las mejores puntuaciones en GDS se correlacionaron con mayor ADH y AEP ($r= .39$, $p<.002$). La mejoría en puntajes de salud percibida se asoció con mayores niveles de ADH. No hubo efectos del tratamiento sobre otros parámetros cognitivos o de CV. El aumento de la ingesta de ADH y AEP se asoció con mejoras en el DCM de los adultos mayores, una reducción en síntomas depresivos y en el riesgo de progreso a demencia. Estos resultados requieren replicación en muestras mayores de sujetos con DCM y depresión.

Palabras clave

Deterioro cognitivo leve – Demencia – Depresión – Ácidos grasos omega-3 – AEP – ADH.

Abstract

Depressive symptoms may increase the risk of progressing from mild cognitive impairment (DCM) to dementia. Consumption of n-3 PUFA may alleviate both cognitive decline and depression. The aim of the present study was to investigate the benefits of supplementing a diet with n-3 PUFA, ADH and AEP, for depression, cognition and quality of life in elderly people with DCM. We conducted a 12 weeks double-blind, randomised controlled trial. A total of 55 subjects aged 65-87 years with DCM were allocated to receive a supplement rich in AEP (1.67 g AEP + 0.16 g ADH/d; n: 22), ADH (1.55 g ADH + 0.40 g AEP/d; n: 22) or the n-6 PUFA linoleic acid (LA; 2.2 g/d; n: 22). Treatment allocation took into account age, sex and depressive symptoms (Geriatric Depression Scale, GDS). Physiological and cognitive assessments, questionnaires and fatty acid composition of erythrocytes were obtained at baseline and 12 weeks. Compared with the LA group, GDS scores improved in the AEP ($p < .004$) and ADH ($p < .001$) groups and verbal fluency in the ADH group ($p < .004$). Improved GDS scores were correlated with increased ADH plus AEP ($r = .39$, $p < .002$). Improved self-reported physical health was associated with increased ADH. There were no treatment effects on other cognitive or QOL parameters. Increased intakes of ADH and AEP benefited mental health in older people with DCM. Increasing n-3 PUFA intakes may reduce depressive symptoms and the risk of progressing to dementia. This needs to be investigated in larger, depressed samples with DCM.

Keywords

Mild cognitive impairment – Dementia – Depression – n-3 Fatty acids – AEP – ADH.

Serrani Daniel. "Ensayo aleatorizado controlado sobre efectos de ácidos grasos omega 3, ácido docosahexaenoico (ADH) y ácido eicosapentaenoico (AEP) sobre deterioro cognitivo leve y depresión en adultos mayores". *Psicofarmacología* 2014;88:19-28.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

Introducción

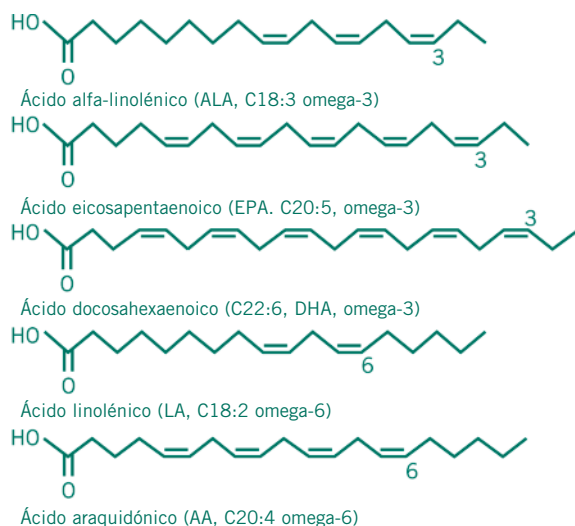
La forma más común de demencia, la enfermedad de Alzheimer, se caracteriza por pérdida progresiva de memoria, función cognitiva y capacidad para llevar a cabo actividades diarias de la vida cotidiana. Se ha asociado con varios factores de riesgo, genéticos y ambientales, y su prevalencia está aumentando rápidamente (1) representando un problema importante de salud pública. Por lo tanto, cualquier retraso en su inicio tendrá importantes repercusiones sociales y económicas, haciendo de la intervención temprana un imperativo internacional. Se ha sugerido que el deterioro cognitivo leve (DCM) es posiblemente la etapa más temprana

perceptible de demencia (2) y puede ser el momento óptimo para intervenir preventivamente (3). Además, la depresión mayor a menudo se asocia con DCM (4), y esto aumenta el riesgo de progresar a demencia (5). En las poblaciones occidentales, ha habido una disminución marcada de la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 junto con un aumento sustancial en el consumo de ácidos grasos poliinsaturados omega-6 (6). En los ácidos grasos de cadena larga omega-3, el AEP (ácido eicosapentaenoico) contiene una cadena de 20 carbonos y cinco dobles enlaces de configuración cis; el primer doble enlace está ubicado en el tercer carbono desde la punta omega. Por lo tanto, el AEP se considera un ácido graso omega-3. Por otra parte, el ADH (ácido docosahexaenoico) está formado por una cadena de 22 carbonos con seis dobles enlaces de configuración cis; el primer doble enlace está ubicado en el tercer carbono desde la punta omega del ácido graso. Por lo tanto, el ADH también se considera un ácido graso omega-3. Estos ácidos grasos se concentran en el cerebro y se han asociado con numerosas funciones estructurales (7). Su metabolismo se muestra en la figura 1.

Los ácidos grasos de cadena larga omega-3 AEP también se cree que tienen importantes funciones cerebrales a través de la síntesis de eicosanoides beneficiosos que tienden a contrarrestar la inflamación, la trombosis y las propiedades vasoconstrictoras de los eicosanoides producidos a partir del ácido graso poliinsaturado omega-6 araquidónico (AA) (8). Con el envejecimiento, la fluidez de la membrana neuronal se compromete debido a la creciente presencia de colesterol, la reducción de la actividad de las enzimas desaturadas, bloqueos de las vías fosfolípídicas y aumento del estrés oxidativo (9), estos se asocian inversamente con los niveles de áci-

FIGURA 1

Estructura química de AEP y ADH



dos grasos poliinsaturados. En autopsias de cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer se ha encontrado niveles significativamente mayores de grasa saturada y bajos niveles de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 contenidos en hipocampo y lóbulos frontales (que regulan la memoria y la función ejecutiva, respectivamente), en comparación con controles sanos (10). Hasta la fecha, se han publicado pocos ensayos clínicos que evalúan los beneficios de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en pacientes con demencia, aunque hay varios en proceso de realización. Hay algunos informes sobre efectos beneficiosos de los estos (11). Sin embargo, ensayos más grandes indican que las personas con DCM tienen más probabilidades de responder positivamente. En efecto, la suplementación de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en pacientes con demencia solo mostró mejorías importantes en los subgrupos con deterioro cognitivo leve (12). En ancianos cognitivamente sanos no parece haber efectos beneficiosos (13). Sin embargo, un estudio reciente informó de mejoras tras suplementar con ácidos grasos poliinsaturados ADH la dieta de ancianos institucionalizados con declive cognitivo (14). Este conjunto de estudios apoya la idea de que la intervención mediante la administración de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 puede ser más eficaz en etapas tempranas del deterioro cognitivo, aunque pocos estudios se han centrado exclusivamente en personas con DCM y, por lo tanto, posiblemente en las primeras etapas de la aparición de la demencia. Algunos ensayos clínicos que investigan la eficacia de la administración de suplementos omega-3 para mejorar los síntomas depresivos han encontrado resultados positivos en aproximadamente la mitad de los estudios publicados (15). Entre otras diferencias metodológicas, los estudios han utilizado diferentes proporciones de AEP: ADH. Algunos han utilizado solo ADH o ácido etil-EP. Los propósitos del presente estudio fueron: 1) comparar los efectos de la administración de aceites de pescado con alta proporción de AEP y ADH con aceite vegetal conteniendo el ácido poliinsaturado omega-6 linoleico (AL), sobre los síntomas depresivos, calidad de vida, memoria y función ejecutiva en adultos mayores con DCM; 2) investigar las asociaciones entre niveles eritrocitarios de ADH y AEP y mejorías en los síntomas y 3) determinar si aquellos sujetos con bajos niveles basales eritrocitarios de ácidos grasos poliinsaturados responden más fácilmente a la suplementación.

Materiales y método

Participantes

Los criterios de selección de los 66 participantes se basaron en la presencia de síntomas de DCM según normas internacionales (15) adaptadas como sigue: (a) quejas subjetivas de problemas de memoria u otras funciones cognitivas por parte del participante o informantes confiables; (b) actividades instrumentales de la vida diaria intactas (IADL), medidas por un puntaje promedio de <3.0 en la escala de AVD de Bayer ajustadas para deterioro físico (16), (c) deterioro cognitivo

objetivo definido como al menos 1.5 SD debajo de los datos normativos en test neuropsicológicos; (d) puntaje en MMSE ≥ 24 ajustado para edad y educación. Los participantes no debían haber ingerido pescado más de una vez por semana y no debían haber tomado ningún suplemento de aceite de pescado dentro de los 3 meses anteriores al estudio. Debían, además, estar dispuestos a completar dos series de evaluaciones, ingerir los suplementos diarios, llevar un diario semanal de la ingesta de pescado y no consumir pescado más de una vez por quincena durante el estudio. Todos dieron su consentimiento informado. De acuerdo con la *f* de Cohen, el *n* requerido para detectar un tamaño de efecto medio ($d=.50$) en un diseño de interacción de medidas repetidas para 3 grupos con una potencia de .80 es de 66 participantes (22 por grupo). El reclutamiento se llevó a cabo en dos centros de atención ambulatoria comunitaria. El proyecto fue aprobado por el comité local de ética conforme a las normas establecidas en la declaración de Helsinki.

Procedimiento

Los participantes enrolados se asignaron independientemente a uno de tres condiciones (aceites ricos en AEP, aceites ricos en ADH o placebo) mediante el proceso de minimización basado en edad, puntuaciones de la escala de depresión geriátrica (GDS) y género, respectivamente. Este procedimiento ha sido recomendado (18) para ensayos pequeños con reclutamiento progresivo de modo tal de alcanzar grupos de tratamiento equilibrado sin sesgos de intervención por parte del investigador. De los participantes, 23 (36 %) tuvieron puntuaciones en GDS ≥ 4 , sugiriendo posible depresión. Los investigadores y los participantes fueron ciegos en las condiciones de tratamiento. Los suplementos fueron codificados y etiquetados independientemente. Los participantes completaron las evaluaciones basales y a las 24 semanas, en periodo diurno luego de un ayuno de 8 horas nocturno. Se midieron altura, peso y presión arterial y se recogieron muestras de sangre. Luego de los análisis los participantes desayunaron y a continuación completaron las evaluaciones cognitivas. Se utilizaron las mismas instrucciones e igual protocolo para las evaluaciones de todos los participantes. La intervención tuvo lugar entre marzo 2012 y marzo 2013.

Materiales

El aceite de pescado rico en AEP debía proporcionar 1.67 g AEP + .16 g ADH/d, el aceite de pescado rico en ADH debía proveer 1.55 g ADH + .40 g AEP/d y el aceite de cártamo (grupo control), debía proporcionar 2.2 g AL/d por 24 semanas. Los aceites se tomaron en cuatro cápsulas diarias. Los participantes debían devolver todos sus frascos al final del estudio y las cápsulas fueron contadas para evaluar el cumplimiento de las normas. Se registraron los eventos adversos a las 24 semanas y a través de llamadas telefónicas regulares durante todo el estudio.

Depresión y calidad de vida

Escala de depresión geriátrica. La versión breve de 15 elementos de la GDS (18) se empleó como medida de resultado primario para síntomas depresivos. Los encuestados debían responder 'Sí' o 'No' a una serie de declaraciones, por ejemplo “estás de buen humor la mayor parte del tiempo”, “sientes que tu vida está vacía”. Se asigna un punto para cada respuesta indicativa de posible depresión, por lo que una mayor puntuación indica una mayor gravedad de los síntomas; puntuaciones de 4 o más indican posible depresión. La máxima puntuación posible es 15.

Encuesta de salud SF-36.

Esta escala evalúa ocho dominios de salud y calidad de vida: funcionamiento físico, limitaciones en el rol habitual debido a problemas de salud física, dolor corporal, salud general, vitalidad, funcionamiento social, limitaciones en el papel habitual debido a problemas emocionales y salud mental. Mediante la combinación de estos dominios, se derivan dos sub-escalas más: salud física y mental. En caso necesario las escalas fueron puntuadas de manera invertida para que la mayor puntuación indicara una mejor salud. Cada sub-escala varía en la longitud de ítems; la respuesta a cada ítem varía desde “excelente” a “pobre”, “Sí, muy limitada” a “no limitada en absoluto”, “todo el tiempo” a “en ningún momento” y así sucesivamente, dependiendo de la naturaleza de la pregunta.

Cognición

Se seleccionaron las pruebas subjetivas y objetivas que pudieran predecir pérdida de memoria o demencia y, por lo tanto, fueran sensibles a mejoras significativas o moderadas del deterioro cognitivo. Se seleccionaron subpruebas específicas que pudieran ser sensibles a los efectos de la intervención sobre la memoria y la función ejecutiva y se hubieran utilizado anteriormente en ensayos de drogas para DCM (19). En caso necesario, fueron utilizadas versiones alternativas de las pruebas para propósitos de reevaluación.

Memoria

Cuestionario de funcionamiento de memoria (20). Evalúa cuatro dominios: percepción subjetiva de pérdida de memoria en el pasado reciente y distante, frecuencia de olvidos, severidad de los olvidos, funcionamiento retrospectivo y uso de estrategias de recuerdo.

Test de aprendizaje verbal auditivo de Rey (21) que mide la memoria inmediata, tardía y de reconocimiento. Requiere que los participantes recuerden una lista de quince palabras aprendidas en cinco ensayos, de manera inmediata, luego de una lista de distracción y de nuevo 20 min más tarde. Para probar la memoria de reconocimiento se da una lista de palabras que contienen las palabras blanco y otras distractoras. Se deben seleccionar aquellas que estaban en la lista original. La puntuación se calcula sumando los ensayos 1 a 5 (75 puntos en total), la memoria retrasada se evalúa por el número de palabras recordadas en ese ensayo (total 15) con

un total de memoria inmediata y la memoria de reconocimiento se evalúa por el total de palabras correctamente reconocidas (15 en total).

Dígitos hacia adelante, es un subtest de la escala Wechsler de inteligencia para adultos (WAIS III) (22) que requiere que los participantes recuerden una serie aleatoria de números a partir de 2 y se aumenta la serie hasta llegar a 9. La tarea se interrumpe tras fracaso en dos ítems de la misma longitud. La puntuación máxima que puede obtenerse es 16 (dos en cada ensayo).

Tarea de denominación de Boston evalúa la expresión verbal y puede predecir demencia. Consta de sesenta figuras que van desde objetos comunes tales como “lápiz” a objetos menos comunes como “esfinge” y se interrumpe después de ocho fracasos consecutivos. Se da una calificación de un punto por cada respuesta correcta; la puntuación máxima que se puede obtener es de 60.

Memoria de trabajo/función ejecutiva

Secuencia de letras y números es un subtest del WAIS que mide memoria de trabajo y función ejecutiva. Los participantes deben recordar conjuntos de dígitos y letras, reordenarlos de manera que los dígitos se recuperen primero en orden ascendente y luego las letras en orden alfabético, empezando por dos y aumentando hasta ocho letras/números consecutivos, con dos ensayos en cada uno. La prueba se discontinúa tras el fracaso en ambos ítems de la misma longitud. La puntuación máxima que puede obtenerse es 14 (dos en cada ensayo).

Dígitos al revés es un subtest del WAIS III que mide la función ejecutiva y la memoria de trabajo. Se pide a los participantes recordar las secuencias numéricas en orden inverso empezando por dos y aumentando hasta ocho números. Se suspende tras el fracaso en dos secuencias de un ensayo. La máxima puntuación que se puede obtener es de 14 (dos en cada ensayo).

Trail making test es una medida de análisis y seguimiento visuomotor, atención dividida y flexibilidad cognitiva. Se requiere que los sujetos dibujen tan rápido como puedan líneas que conecten consecutivamente los círculos en una hoja de cálculo (parte A) y luego conecte de manera alterna los círculos numerados y las letras consecutivamente, alternando entre ambas secuencias (parte B). La puntuación se obtiene dividiendo el tiempo (en segundos) durante la parte B por el tiempo usado durante la parte A.

Test de Stroop color-palabra (23) mide la capacidad de ignorar la información distractora. La parte A requiere que los participantes lean una hoja con los nombres de colores. En la parte B, se les pide que nombren los colores ignorando las palabras (que son incongruentes con los colores que nombran). La puntuación se obtiene dividiendo el tiempo (en segundos) durante la parte B por el tiempo empleado durante la parte A.

Fluidez verbal: se evaluó mediante pruebas de fluencia verbal (24) con letra inicial y letra excluida. Estas pruebas

TABLA 1

Características basales de la muestra (n=66) (medias, desviación estándar, número participantes y %)

	Control	(AL, n=22)	Aceite rico	ADH (n=22)	Aceite rico	EPA (n=22)
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Edad (años)	75	3.91	73	4.21	76	3.94
Género (masculino)						
n	10		11		14	
%	45.5		50		63.5	
Nivel educación †	3.14	1.88	2.56	1.98	2.67	1.50
Ant. Fam. Dem o EA						
n	6		5		6	
%	27		23		27	
MMSE basal	27.65	3.21	27.81	4.11	26.91	3.02
GDS basal	3.12	1.09	3.76	1.08	4.23	153
IMC (kg/m ²)	29.31	3.12	28.90	4.09	28.76	4.09
P.A.S. (mmHg)	136.21	12.97	139.12	10.91	138.36	10.09
P.A.D. (mmHg)	76.09	10.91	77.91	9.38	75.38	8.91
F.C. reposo (lpm)	56.90	9.03	61.34	8.90	62.04	9.07
Diabetes						
n	2		3		4	
%	9		13.6		18	
Tabaquismo‡						
n	2		2		3	
%	9		9		13.6	
Etilismo §	3.87	0.98	2.76	1.09	3.09	1.11
SF-36	28.91	2.23	27.81	4.81	24.91	5.01
Funcionamiento físico						
SF-36 vitalidad	16.91	4.01	15.98	5.02	14.99	4.83
SF-36 dolor somático	8.02	2.91	8.93	3.11	9.02	2.74
SF-36 salud física	62.90	16.37	60.48	12.51	62.03	14.71
SF-36 rol físico	15.91	5.34	16.26	5.01	17.32	6.21
SF-36 rol emocional	11.03	2.43	10.83	3.12	11.04	2.94
SF-36 salud mental	52.12	14.32	55.09	12.41	54.04	18.00
TAVAR, total	36.91	8.03	34.83	7.55	37.91	9.04
recuerdo inmediato 3						
TAVAR, recuerdo diferido inmediato	6.92	2.09	6.73	3.02	6.88	2.86
TAVAR, recuerdo diferido 20 min	9.42	2.92	8.67	2.74	9.42	3.03
Dígitos adelante	8.43	2.82	7.99	3.03	8.49	2.64
Test nominación Boston	50.32	13.72	52.71	10.61	52.71	9.04
Secuencia letra-número	8.32	2.09	7.94	3.04	9.34	3.11
Dígitos reverso	6.02	1.33	5.32	2.81	6.33	2.48
Trail-Making	3.91	1.00	3.72	1.22	3.52	1.21
Stroop Color-palabra	2.98	1.03	3.88	1.04	3.25	0.93
Fluencia verbal letra inicial	23.12	9.03	21.32	9.36	22.37	8.39
Fluencia verbal letra excluida	16.92	5.34	17.39	5.32	16.04	4.23

AL, ácido linoleico; EA, enfermedad de Alzheimer; MMSE, Mini-Mental State Examination; GDS, Geriatric Depression Scale (4 indica depresión clínica); lpm, latidos por minuto; TAVAR, test aprendizaje verbal auditivo de Rey * los valores medios no fueron significativamente diferentes entre grupos para cualquiera de estas variables (ANOVA de una vía o test x²).

† Educación: 1, 8–10 años; 2, 11 años; 3, 12 años; 4, educación técnica y superior (o 13–14 años de educación total); 5, universidad; 6, posgraduado.

‡ Tabaquismo habitual: 'sí/no'.

§ Frecuencia de consumo más de dos bebidas alcohólicas por día (1, nunca; 2, ocasional; 3, una por semana; 4, pocos días por semana; 5, diariamente). La escala SF-36 se puntúa de manera revertida, cuando es necesario, de modo que los puntajes mayores son indicativos de mejor salud; cada escala tiene un número diferente de ítems y puntajes y distintos puntajes totales posibles.

requieren que los participantes produzcan tantas palabras como sea posible dentro de 60 segundos, comenzando con una letra designada (F, S, etc.) o que no contengan una letra designada (por ejemplo: E, A), respectivamente. Se da una calificación de un punto por cada palabra correcta generada en cada ensayo.

Factores potenciales de confusión

Se evaluaron con nivel de educación, frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas y cigarrillos, medicamentos, condiciones médicas y antecedentes familiares de demencia (véase tabla 1).

Parámetros fisiológicos

Se incluyeron frecuencia cardíaca, índice de masa corporal, presión arterial, altura y peso como potenciales factores de confusión. Las muestras de sangre obtenidas por venopunción se recolectaron en tubos de ensayo de 6 ml con EDTA, de 5 ml con suero y de 4 ml heparinizados.

Evaluación de ácidos grasos

Las proporciones relativas de ácidos grasos eritrocitarios fueron evaluadas usando métodos previamente establecidos (25). Los eritrocitos fueron centrifugados dentro de las 2 h

de recolección, lavados con solución salina isotónica y congelados. Posteriormente fueron descongelados y se extrajeron los lípidos con cloroformo e isopropanol (2:1). La fase orgánica conteniendo el lípido se evaporó bajo una corriente de gas nitrógeno. A continuación los lípidos fueron transesterificados con cloruro de acetilo a tolueno metanol (4:1, v/v) durante 1 hora. Los ésteres metílicos de ácidos grasos fueron extraídos con 10 % de carbonato de potasio, separados y cuantificados con un cromatógrafo de gases (Perkin Elmer Sigma 2000) equipado con sistema de inyección con o sin división de flujo a la entrada de la columna (*split/splitless*), detector termiónico alcalino de perla de rubidio específico de nitrógeno-fósforo, inyector automático (Perkin Elmer AS-2000), con capacidad para 100 viales y columna capilar WCOT de silica fundida con 5 % de metilfenil silicona (SE-54) de 50 m. de longitud, 0,25 mm de diámetro interno y 0,25 u de película. La temperatura del inyector se fijó en 250°C y la temperatura del detector (ionización de llama) en 260°C. La temperatura inicial del horno fue 130°C y fue programada para subir a 220°C. Se usó H₂ como gas portador a una velocidad de 36.4 cm/s. los ésteres de ácido graso se identificaron de acuerdo con el tiempo de retención basados en los estándares de lípidos auténticos (GLC-463; 58C/min. Nu-Chek Prep, Inc., Elysian, MN, USA).

TABLA 2

Niveles de ácidos grasos poli-insaturados eritrocitarios basales y a las 12 semanas para cada grupo de tratamiento (medias, desviaciones estándar y %)

	Baseline		12 semanas		Cambio en valor de p †
	Media	DE	Media	DE	
grupo A (n=22)					
AEP	.98	.21	.87	.12	.127
ADH	4.23	1.02	4.38	1.12	.098
Total omega-3	8.40	1.34	8.68	1.22	.254
AL	8.32	1.15	8.37	1.03	.076
AA	11.23	1.32	12.21	1.09	.176
Total omega-6	23.12	1.87	21.26	1.43	.882
Grupo ADH (n=22)					
AEP	.98	.21	1.99	.25	.001
ADH	4.21	.87	8.34	1.37	.001
Total omega-3	8.23	1.98	12.37	3.17	.001
AL	7.32	.34	8.21	1.81	.002
AA	11.32	1.91	12.38	2.08	.003
Total omega-6	23.71	1.37	18.34	2.09	.003
Grupo AEP (n=22)					
AEP	.92	.11	5.02	1.36	.001
ADH	3.98	1.09	6.21	1.35	.001
Total omega-3	5.23	1.85	14.23	3.59	.001
AL	7.48	1.21	9.46	2.05	.001
AA	11.23	2.74	9.41	1.36	.003
Total omega-6	24.26	4.21	17.32	4.5	.003

AL, ácido linoleico; AA, ácido araquidónico.

* Medias no fueron diferentes significativamente entre grupos para valores basales de ácidos grasos poli-insaturados (ANOVA de un camino).

† Cambios desde línea de base a 12 semanas se analizaron mediante test t de muestras apareadas.

TABLA 3

Efectos del tratamiento (interacción tiempo x tratamiento) para análisis de modelo mixto lineal de todos los casos aleatorizados para tratamiento (AEP v. ácido linoleico (AL), ADH v. AL) sobre depresión, calidad de vida relacionada con salud y evaluación cognitiva durante 12 semanas (n=66; AL n=22, ADH n=22, AEP n=22) (Estimados, error estándar e intervalos de confianza de 95 %)

	Estimado	DE	Test t	p	IC95%	CCI†‡
Depresión y calidad de vida						.86
AEP v. AL	22.31	.45	22.13	.04*	-2.37, -.09	
DHA v. LA	21.40	.53	22.62	.01*	-2.47, -.32	
SF-36 función física						.87
AEP v. AL	20.02	1.12	20.09	.97	-2.30, 2.25	
ADH v. AL	1.30	1.05	1.23	.23	-.84, 3.43	
SF-36 vitalidad						.73
AEP v. AL	.73	1.01	.72	.47	-1.32, 2.79	
ADH v. AL	1.57	.94	1.68	.10	-.33, 3.47	
SF-36 dolor corporal						.52
AEP v. AL	.19	.85	.22	.83	-1.53, 1.91	
ADH v. AL	.83	.81	1.03	.31	-.80, 2.47	
SF-36 salud física						.77
AEP v. AL	21.44	3.12	20.46	.65	-7.78, 4.90	
ADH v. AL	3.73	2.86	1.31	.20	-.277, 9.54	
SF-36 rol físico						.57
AEP v. AL	.09	1.36	.07	.95	-2.66, 2.85	
ADH v. AL	.74	1.30	.57	.87	-1.89, 3.38	
SF-36 rol emocional						.75
AEP v. ALA	.10	1.00	.10	.92	-1.92, 2.13	
ADH v. AL	.31	.93	.34	.74	-1.57, 2.20	
SF-36 salud mental						.77
AEP v. AL	5.43	3.09	1.76	.09	-.83, 11.69	
ADH v. AL	3.24	2.56	1.21	.25	-2.26, 8.83	
Evaluación cognitiva						
TAVAR, total						.67
AEP v. AL	20.75	3.16	20.24	.81	-7.14, 5.65	
ADH v. AL	22.28	3.10	20.76	.45	-8.35, 4.79	
TAVAR, recuerdo diferido						.86
AEP v. AL	.53	.93	.57	.87	-1.35, 2.42	
ADH v. AL	.36	.87	.53	.74	-1.43, 2.14	
TAVAR, reconocimiento						.64
AEP v. AL	.46	1.47	.44	.69	-2.33, 3.42	
ADH v. AL	.04	1.32	.05	.93	-2.63, 2.47	
Dígitos adelante						.65
AEP v. AL	20.22	.56	21.45	.49	-2.34, 1.87	
ADH v. AL	.13	.58	.32	.89	-1.34, 1.47	
Test nominación Boston						.87
AEP v. AL	22.12	1.46	21.48	.34	-3.54, 1.98	
ADH v. AL	21.34	1.48	22.98	.24	-2.34, .93	
Secuencia letra-número						.47
AEP v. AL	.23	.46	.33	.87	-1.32, 1.98	
ADH v. AL	.16	.87	.22	.23	-1.32, 1.97	
Dígitos reversa						.43
AEP v. AL	22.12	.34	21.98	.36	-2.34, 1.47	
ADH v. AL	21.34	.58	21.86	.14	-2.56, .98	
Trail-Making						.34
AEP v. AL	.15	.67	.32	.78	-1.34, 1.47	
DHA v. AL	.32	.77	.21	.87	-1.09, .98	
Stroop						.45
AEP v. AL	22.43	.34	21.98	.77	-1.76, 1.65	
ADH v. AL	21.34	.35	22.92	.32	-1.32, .92	
Fluencia verbal letra inicial						.71
AEP v. AL	1.98	2.11	.43	.04	-2.34, 4.21	
ADH v. AL	3.45	1.87	.03	.01	-.12, 4.56	
Fluencia verbal letra excluida						.54
AEP v. AL	22.43	2.65	20.81	.43	-2.58, 2.87	
ADH v. AL	20.57	2.52	20.82	.88	-2.47, 3.12	

CCI, coeficiente correlación intra-clase; TAVAR, test aprendizaje verbal auditivo de Rey.

* Los valores fueron significativamente diferentes (p < .05).

‡ CCI ofrece el % de variancia explicado por las diferencias entre sujetos individuales; > 50.

Análisis estadístico

Los datos se analizaron mediante el paquete estadístico SPSS (versión 18.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, Estados Unidos). Se usaron análisis de ANOVA unidireccional para datos paramétricos y χ^2 para datos no paramétricos. Se examinó la distribución uniforme entre grupos para datos demográficos, fisiológicos y variables dependientes (depresión, calidad de vida y cognición). Se realizaron análisis de modelo lineal mixto para investigar los efectos del ADH y AEP vs. AL en los resultados (suponiendo datos faltantes al azar). Se utilizaron regresiones para investigar correlaciones entre niveles elevados de ácidos grasos poliinsaturados y los mejores resultados. Debido al tamaño de la muestra relativamente pequeña, se estableció un valor de $p < .05$ para evitar la posibilidad de error tipo II.

Resultados

Las características basales de la muestra se observan en la tabla 1.

Eventos adversos

Los tratamientos fueron bien tolerados aparte de pocas quejas gastrointestinales. En el grupo AL (control), 4 se quejaron de problemas intestinales, náuseas y reflujo. En el grupo AEP hubo dos casos de flatulencia, náuseas, reflujo y malestar estomacal y uno de los participantes se retiró debido a la presencia de colon irritable. No se informaron eventos adversos en el grupo ADH.

Cumplimiento de normas

Los recuentos de cápsulas indicaron una tasa de cumplimiento de 90 % promedio entre los grupos (DHA 91 %, EPA 90 % y AL 83 %). Esto se confirmó por los cambios en los niveles de omega-3 y omega-6 eritrocitarios después de 12 semanas de tratamiento para cada grupo (Tabla 2). Como se observa en dicha tabla, los niveles de ácidos grasos poliin-

saturados se correspondieron con los respectivos tratamientos (ej.; los niveles de ADH se aumentaron en el grupo de tratamiento ADH, etc.).

Análisis primario: efecto del suplemento

Hubo tres observaciones censuradas en los datos de seguimiento pero los datos demográficos fueron completos. El número de abandonos entre los grupos no fue significativamente diferente ($p < .39$). Por lo tanto, se asumió que los datos fueron censurados al azar, permitiendo el uso de un modelo de regresión lineal multinivel. Los efectos del tratamiento sobre los resultados (línea de base y a las 12 semanas) para los grupos de ADH y AEP comparados con el grupo AL usando un modelo de análisis lineal mixto se muestra en la tabla 3.

Síntomas depresivos

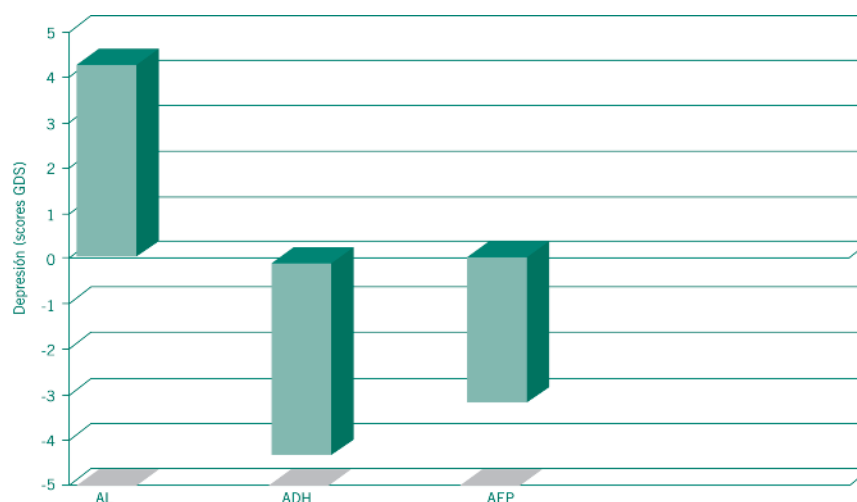
Hubo una mejoría significativa en los puntajes de depresión en los grupos AEP ($p < .04$) y ADH ($p < .01$) comparados con el grupo AL (Figura 2; Tabla 3). El porcentaje de variancia explicado fue del 85 %, señalando un buen ajuste del modelo. La magnitud del cambio fue discretamente menor que la $DE = 0.5$ en el grupo AEP y mayor de una $DE = 0.5$ en el grupo ADH, lo que se acepta como una mejoría significativa en la calidad de vida relacionada con la salud (27). Test t de muestras apareadas mostraron que los cambios entre grupos en cada condición fueron solo significativos en el grupo ADH ($p < .03$).

Función cognitiva

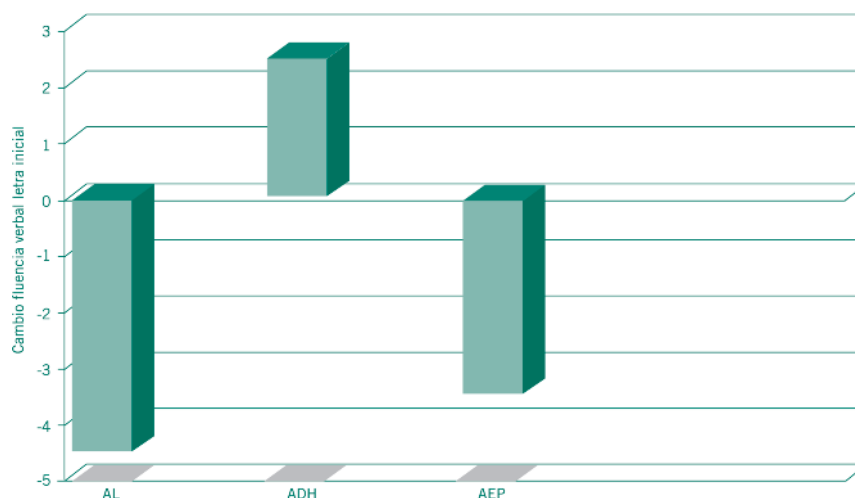
Solo las puntuaciones en fluencia verbal mejoraron significativamente en el grupo ADH comparado con el grupo AL ($p < .02$), explicando el 70 % de la variancia y una aceptable bondad de ajuste (Figura 3; Tabla 3). El test de dígitos revertido también mostró mejoría en el grupo ADH, aunque no fue estadísticamente significativa ($p < .18$). Las correlaciones intra-clase en la tabla 3 indican que la mayoría de los resul-

FIGURA 2

Comparación de cambios en depresión entre grupos



Diferencia estadísticamente significativa entre ADH/AEP y ácido linoleico (AL; $p = .01$, $p = .03$ respectivamente). Valores son considerados como medias.

FIGURA 3**Comparación de cambios en fluencia verbal letra inicial**

Diferencias significativas entre ADH y ácido linoleico (AL; $p < .04$).

tados mostraron un ajuste aceptable de los datos al modelo y ningún otro efecto de tratamiento.

Asociación entre niveles de ácidos grasos poliinsaturados y mejoría en resultados

Los niveles aumentados de ácidos grasos poliinsaturados eritrocitarios correlacionaron con una mejoría en resultados ($p < .03$) (tabla 3). Los niveles aumentados de ADH + AEP correlacionaron con mejoría en síntomas depresivos ($p = .02$). Una proporción reducida de AA:AEP también se asoció con reducción de síntomas depresivos, apoyando los resultados del modelo de análisis mixto. Asimismo, niveles aumentados de AA se asociaron con mejoría de salud percibida y vitalidad. Los niveles aumentados de ADH se asociaron significativamente con mejor funcionamiento físico en el SF-36, en subescalas de dolor corporal y síntomas depresivos ($p = .03$); pudiendo haber contribuido a la mejoría en depresión.

Calidad de vida

No hubo efectos de tratamiento significativos usando análisis de modelo mixto para los parámetros de calidad de vida física o mental (tabla 3).

Niveles basales de ácidos grasos poliinsaturados y mejoría de resultados

No hubo correlaciones significativas entre niveles basales eritrocitarios de ácidos grasos poliinsaturados y mejorías en resultados. Sin embargo, las comparaciones entre aquellos con niveles de AEP y ADH por debajo y por encima del percentil 50 indicaron que aquellos con niveles más bajos tenían una mejoría en las puntuaciones de depresión ($p = .007$), funcionamiento físico ($p = .09$), salud física ($p < .008$) y dolor corporal ($p < .058$).

Discusión

El tratamiento de suplementación con 6 aceites de pescado ricos en AEP o ADH versus el control con AL fue bien tolera-

do en general, sin efectos adversos en el grupo ADH y unas pocas quejas gastrointestinales en los grupos AL y AEP. Las puntuaciones de síntomas depresivos se redujeron significativamente después de 12 semanas de suplementación con AEP y ADH comparado con AL, y los niveles aumentados de AEP y ADH eritrocitarios se asociaron con mejoría en síntomas depresivos, al igual que una proporción reducida de AA:AEP. Los niveles eritrocitarios de ADH aumentados también se asociaron con menor dolor corporal y, aunque no de forma significativa, con otros síntomas relacionados con la salud física. Por lo tanto, la reducción en síntomas depresivos puede ser debida además de un efecto directo, a una pequeña contribución de la reducción en dolor corporal resultante de los suplementos de ADH. Investigaciones recientes han señalado que la suplementación con ácidos grasos omega-3 puede mejorar el deterioro cognitivo y la depresión, y podría resultar que ambos cuadros tuvieran un mecanismo subyacente común de naturaleza biológica atribuible a niveles subóptimos de ácidos grasos omega-3 (27). En otros estudios usando un suplemento conteniendo ADH + AEP, se han encontrado correlaciones significativas entre un aumento de ADH y mejoría de síntomas depresivos (28). Otro estudio usando suplementos con una relación AEP:ADH de 2:1 refirió niveles basales de ADH eritrocitarios de 2.4 % que se incrementó a 5.8 % (29); por lo tanto, es posible que el ADH contribuya a los hallazgos positivos. Entre otras consideraciones metodológicas, se puede mencionar que uno de los estudios con resultados positivos para la suplementación con ADH fue también uno de los de seguimiento más breve (6 semanas) (30). Más aún, solo una minoría de estudios sobre depresión ha utilizado ADH comparado con la mayoría que se han enfocado en AEP. En este estudio se señala que ADH puede resultar igual de eficaz que AEP para lograr una mejoría del estado anímico. De acuerdo con la composición relativa de AEP y ADH en el tejido cerebral, puede que AEP sea necesario en menores proporciones que el ADH. En cuanto a los

resultados sobre la función cognitiva, los cambios significativos se detectaron en el grupo ADH para la subprueba de fluencia verbal letra inicial, que señala una prueba de capacidad de pensamiento fluido. Los puntajes en test de dígitos reverso también mostraron cambios significativos en el sentido de una mejoría para el grupo ADH. Este test mide la función ejecutiva, que resulta deteriorada en casos de demencia. El aumento de ADH tuvo una correlación positiva con una mejora en el test de fluencia verbal letra inicial, aunque no alcanzó significación estadística, lo que podría ser atribuido al pequeño tamaño muestral, o bien a menores relaciones omega-6:omega-3 en la población estudiada. Hubo variaciones individuales en el funcionamiento diario cognitivo lo que pudo contribuir a que los resultados positivos fueran de menor magnitud al ser las variaciones diarias mayores que los efectos del tratamiento nutricional, haciendo que los

test fueran menos sensibles a dichos efectos. En conclusión, los resultados señalan que los aceites de pescado enriquecidos con ADH y AEP pueden resultar eficaces para mejorar los síntomas depresivos y parámetros generales de salud, actuando sobre los rendimientos físicos y cognitivos. Al reducir la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados omega-6 y aumentando la ingesta de omega-3 puede obtenerse un beneficio de esta relación más balanceada. Es posible también que en las reducciones en los rendimientos de depresión y fluencia verbal en el grupo de AL representen la consecuencia de un deterioro natural en la población adulta mayor, aun cuando se pudo observar una correlación significativa entre la reducción de la relación AA:AEP y una mejoría del estado de ánimo. Esto sugiere que los suplementos de AEP usados en algunos ensayos de salud mental podría no ser la elección más recomendable.

Referencias bibliográficas

1. Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., Hall, K., Hasegawa, K., Hendrie, H., Huang, Y., Jorm, A., Mathers, C., Menezes, P. R., Rimmer, E., Scazufca, T. (2005) Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 366, 2112–2117.
2. Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R., Ritchie, K., Broich, K., Belleville, S., Brodaty, H., Bennett, D., Chertkow, H., Cummings, J., de Leon, M., Feldman, H., et al., on behalf of the participants of the International Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive impairment. (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet* 367, 1262–1270.
3. Chertkow, H. (2002) Mild cognitive impairment. *Curr Opin Neurol* 15, 401–407.
4. Gabryelewicz, T., Styczynska, M., Pfeffer, A., Wasiaik, B., Barczak, A., Luczywek, E., Androsiuk, W., Barcikowska, M. (2004) Prevalence of major and minor depression in elderly persons with mild cognitive impairment – MADRS factor analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 19, 1168–1172.
5. Modrego, P. & Ferrández, J. (2004) Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type. *Arch Neurol* 61, 1290–1293.
6. Assisi, A., Banzi, R., Buoinocore, C., Capasso, F., Di Muzio, V., Michelacci, F., Renzo, D., Tafuri, G., Trotta, F., Vitocolonna, M., Garattini, S. (2006) Fish oil and mental health: the role of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in cognitive development and neurological disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 21, 319–336.
7. Hibbeln, J. R., Ferguson, T. A. & Blasbalg, T. L. (2006) Omega-3 fatty acid deficiencies in neurodevelopment, aggression and autonomic dysregulation: opportunities for intervention. *Int Rev Psychiatry* 18, 107–118.
8. Yehuda, S., Rabinovit, S., Carasso, R. L., Mostofsky, D. I. (2002) The role of polyunsaturated fatty acids in restoring the aging neuronal membrane. *Neurobiol Aging* 23, 843–853.
9. Söderberg, M., Edlund, C., Kristensson, K., Dallner, G. (1991) Fatty acid composition of brain phospholipids in aging and in Alzheimer's Disease. *Lipids* 26, 421–425.
10. Terano, T., Fujishiro, S., Ban, T., Yamamoto, K., Tanaka, T., Noguchi, Y., Tamura, Y., Yazawa, K., Hirayama, T. (1999) Docosahexaenoic acid supplementation improves the moderately severe dementia from thrombotic cerebrovascular diseases. *Lipids* 34, Suppl. S345–S346.
11. Chiu, C. C., Su, K. P., Cheng, T. C., Liu, H. C., Chang, C. J., Dewey, M. E., Stewart, R., Huang, S. Y. (2008) The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a preliminary randomized double-blind placebo-controlled study. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 32, 1538–1544.
12. Dangour, A. D., Allen, E., Elbourne, D., Fasey, N., Fletcher, A. E., Hardy, P., Holder, G. E., Knight, R., Letley, L., Richards, M., Uauy, R. (2010) Effect of 2-y n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive function in older people: a randomized, double-blind, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 91, 1725–1732.
13. Yurko-Mauro, K. (2010) Cognitive and cardiovascular benefits of docosahexaenoic acid in aging and cognitive decline. *Curr Alzheimer Res* 7, 190–196.
14. Yurko-Mauro, K., McCarthy, D., Dror Rom, E. B., Ryan, A. S., Blackwell, A., Salem, N., Stedman, M. (2010). Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline, Alzheimer's & Dementia, 6(6), 456–464
15. Su, K. P., Wang, S. M., & Pae, C. U. (2013). Omega-3 polyunsaturated fatty acids for major depressive disorder. Expert opinion on investigational drugs, 22(12), 1519–1534.
16. Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., Nordberg, A., Bäckman, L. (2004) Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Int Med* 256, 240–246.
17. Hindmarch, I., Lehfeld, H., de Jongh, P., Erzigkeit, H. The Bayer Activities of Daily Living Scale (B-ADL). *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1998; 9 Suppl 2:20–6.
18. Altman, D. G. & Bland, J. M. (2005) Treatment allocation by minimisation. *Br Med J* 330, 843.
19. Sheikh, J. I. & Yesavage, J. A. (1986) Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. In *Clinical Gerontology: A Guide to Assessment and Intervention*, pp. 165–173. New York: The Haworth Press.
20. Raschetti, R., Albanese, E., Vanacore, N., & Maggini, M. (2007) Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of RCTs. *Pub Libr Science: Med* 4, 1818–1828.
21. Gilewski, M. J. & Zelinski, E. M. (1988) Memory Functioning Questionnaire. *Psychopharmacol Bull* 24, 665–670.
22. Lezak, M. D. (1995) *Neuropsychological Assessment*, 3rd ed. New York: Oxford University Press.
23. Wechsler, D. (1997) *Wechsler Adult Intelligence Scale*, 3rd ed. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
24. Sachs, T. L., Clark, C. R., Pols, R. G., & Geffen, L. B. (1991) Comparability and stability of performance of six alternative forms of the Doodrill-Stroop Color-Word Test. *Clin Neuropsychol* 54, 1063–1070.
25. Bryan, J., Luszcz, M. & Crawford, J. R. (1997) Verbal knowledge and speed of information processing as mediators of age differences in verbal fluency performance among older adults. *Psychol Aging* 12, 473–478.
26. Bligh, E. G. & Dyer, W. J. (1959) A rapid method of total lipid extraction and purification. *Can J Physiol Pharmacol* 37, 911–917.
27. Norman, G. R., Sloan, J. A. & Wyrwich, K. W. (2003). Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care* 41, 582–592.
28. Sinn, N. & Howe, P. R. (2008). Mental health benefits of omega-3 fatty acids may be mediated by improvements in cerebral vascular function. *Biosci Hypotheses* 1, 103–108.
29. Nemets, B., Stahl, Z. & Belmaker, R. H. (2002) Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Psychiatry* 159, 477–479.
30. Su, K. P., Huang, S. Y., Chiu, C. C. & Shen, W. W. (2003) Omega-3 fatty acids in major depressive disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 13, 267–271.
31. Marangell, L. B., Martinez, J. M., Zboyan, H. A., Kertz, B., Kim, H. F. & Puryear, L. J. (2003). A double-blind, placebo-controlled study of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 160, 996–998.

Una clasificación de la esquizofrenia basada en la neurobiología

Fuente: Howes OD et al. *A neurobiological hypothesis for the classification of schizophrenia: type A (hyperdopaminergic) and type B (normodopaminergic)*. *The British Journal of Psychiatry* (2014) 205, 1-3.
Sitio Web: <http://bjp.rcpsych.org>

La clasificación clínica de la esquizofrenia (EQ) en diferentes subtipos proviene de antiguos paradigmas descriptivos y fenomenológicos que permanecieron casi inalterados hasta las últimas clasificaciones internacionales estandarizadas. El DSM-5 presenta cierta innovación ya que elimina los subtipos clínicos tradicionales y se basa en un modelo dimensional que incluye síntomas afectivos, cognitivos, positivos y negativos. Los autores del trabajo que se comenta, consideran más práctico y útil para el tratamiento psicofarmacológico un primer nivel de clasificación que corresponde a esquizofrenia refractaria y esquizofrenia de mayor respuesta al tratamiento, esta forma de clasificación más simple, en principio ha sido ignorada de acuerdo con los autores, por los manuales de diagnóstico tradicionales a pesar de la indicación precisa de clozapina en la EQ refractaria.

La teoría dopaminérgica de la EQ es seriamente cuestionada por los autores debido a múltiples evidencias acumuladas que no logran comprobarla, la refutación encuentra sustento en estudios moleculares y de imágenes (TEP) que demuestran que en ciertos pacientes no se observa mayor liberación de dopamina frente al estímulo con anfetaminas y no se comprueba mayor liberación pre sináptica de dopamina a nivel estriatal. Existiría una distribución bimodal en referencia al sistema dopaminérgico mesolímbico: 1) un grupo de pacientes en los cuales se observa niveles elevados de dopamina evaluados por PET o estudios post-mortem y 2) un grupo con niveles inalterados o normales de dopamina. El

grupo 1 responde en forma más efectiva a los agentes bloqueantes dopaminérgicos, mientras como era de esperarse el grupo 2, tiene una respuesta limitada, situación claramente encontrada en la práctica clínica.

Los autores proponen considerar dos formas básicas de EQ, uniendo una clasificación neurobiológica con una clasificación clínica: esquizofrenia tipo A, caracterizada por hiperdopaminergia que proviene de mayor síntesis y liberación de dopamina estriatal y esquizofrenia tipo B, caracterizada por concentraciones normales de dopamina a nivel estriatal y cuyos síntomas no se encuentran relacionados con disfunción dopaminérgica.

Si estos mecanismos pudieran sistematizarse en el diagnóstico bajo la forma de endofenotipos la utilidad práctica sería importante tanto por la posibilidad de detección temprana como por la posibilidad de buena respuesta a antipsicóticos que modulan la hiperactividad dopaminérgica, mientras que la EQ tipo B no tendría respuesta a los antipsicóticos debiéndose encontrar otros mecanismos que para lograr mayor efectividad terapéutica, estos mecanismos, estarían relacionados tal vez con disfunción de la transmisión por glutamato, esta clasificación, permitiría mayor ahorro de tiempo al instaurar un tratamiento diferente no basado en la fenomenología o en dimensiones. La respuesta estaría basada en mecanismos fisiopatológicos distintos y sus posibles correspondencias en el tratamiento.

Nuevas aproximaciones a una antigua cuestión: ¿borderline o bipolar?

Ghaempi, SN y col. *Bipolar or borderline: a clinical overview*. *Acta Psychiatr Scand* 2014, 130: 99-108.

Durante mucho tiempo se ha discutido acerca de la distinción, sobre posición o reducción de un trastorno de la personalidad prototípico como el *borderline* en relación con los trastornos afectivos más severos. La experiencia clínica y la investigación resaltan la importancia de las posibles relaciones entre ambos trastornos ya que pueden determinar diferentes formas de tratamiento, evolución y pronóstico.

En un artículo de revisión reciente, los autores se proponen dar una nueva vuelta de página acerca de esta cuestión compleja. A tal fin analizan diversas variables sobre la base de cinco parámetros establecidos para determinar la validez de una entidad clínica en el marco actual de "medicina basada en la evidencia": 1) síntomas; 2) curso; 3) genética; 4) respuesta al tratamiento y 5) neurobiología. Estos cinco parámetros, no todos posibles de ser estudiados en profundidad debido a cuestiones metodológicas o aún en desarrollo, permitirían una diferenciación clínica adecuada que guíe al clínico en sus decisiones de tratamiento.

La inestabilidad afectiva, concluyen los autores, no constituye un factor de diagnóstico diferencial ya que se encuentra presente en ambos trastornos con diferencias solo en intensidad o frecuencia. El criterio de impulsividad, central en el trastorno *borderline*, no contribuyó a establecer una clara diferencia, es decir, la impulsividad fue una conducta frecuente en ambas condiciones psicopatológicas. En cambio, un tipo de conducta denominada parasuicida que incluye actos de automutilación o autoagresión sin finalidad letal, resultaron mucho más frecuentes en la población *borderline* respecto de los afectados por trastorno bipolar, se trataría de una alteración de la conducta dos veces más frecuente en *borderline* respecto de los trastornos afectivos recurrentes.

Los estudios genéticos pueden brindar información importante que clarifique una cuestión clínica sobre la que aún sigue existiendo desacuerdo, para los autores resulta altamente más frecuente que la enfermedad bipolar tenga etiología genética fuerte en contraste con la etiología predominantemente "psicosocial" del trastorno *borderline*. Otros

factores etiológicos muy estudiados actualmente como la incidencia de abuso sexual ayudarían a clarificar el diagnóstico, los estudios indican mayor frecuencia de este tipo de antecedentes en la población *borderline*.

La neurobiología mediante estudios de imágenes, establece algunas conclusiones preliminares pero no determinantes, ciertas alteraciones en la sustancia gris predominarían en el trastorno bipolar asociadas a atrofia de hipocampo y alargamiento de la amígdala como alteraciones más consistentes, mientras que no se han encontrado alteraciones específicas en la neurobiología y neuroimágenes en el trastorno *borderline* más allá de las alteraciones descritas en el procesamiento fronto-límbico.

La respuesta al tratamiento farmacológico se ha considerado en general como el factor de validez más débil debido a la respuesta inespecífica a lo largo de varios trastornos que pueden emplear igual tipo de fármacos, de todas maneras, se puede concluir que la terapéutica farmacológica estándar demuestra una clara evidencia de diferenciación: mientras la respuesta en el trastorno bipolar resulta bastante convincente no ocurre lo mismo en el trastorno límite con predominio de respuesta a tratamientos "psicosociales" y la terapia psicofarmacológica resulta secundaria.

En suma, frente a un caso de difícil resolución e importancia en el diagnóstico diferencial el clínico podría orientarse de la siguiente manera: la enfermedad bipolar es un trastorno de fuerte base genética, alta heredabilidad, base biológica importante, baja prevalencia de abuso sexual, mayor respuesta a la medicación y compromiso neuroanatómico de amígdala e hipocampo. El trastorno *borderline* de la personalidad se caracteriza por historia de abuso más frecuente (origen ambiental del trastorno), conductas parasuicidas y de automutilaciones frecuentes y presentes en forma recurrente, neurobiología no específica y forma de tratamiento basada en psicoterapias.

*"Los sabios llegan a serlo, a pesar de la pobreza
o la riqueza, no por ellas"*

Bernardo Alberto Houssay (1927 - 2002)

Médico y farmacéutico argentino. Nació el 10 de abril en Buenos Aires. En 1947 recibió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina por sus investigaciones sobre la función de la hipófisis en la fijación del nivel de glucosa en el organismo humano.

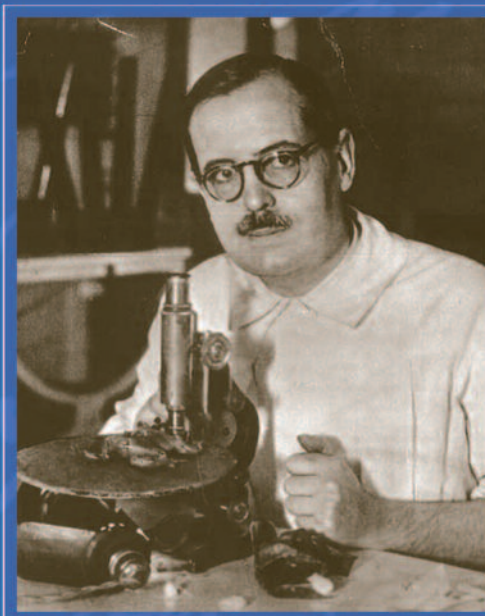
En 1945 publicó el tratado Fisiología humana, que sería traducido a las principales lenguas. Gracias a la publicación de este tratado Houssay recibió la consagración internacional a través de importantes premios: de la Universidad de Toronto (Canadá), del *Royal College of Physicians* (Inglaterra), de la *Royal Society of New South Wales* (Australia), y finalmente, el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1947, por su trabajo de la influencia del lóbulo anterior de la hipófisis en la distribución de la glucosa en el cuerpo, de importancia para el desarrollo de la diabetes.

El premio no le sirvió para aminorar las tensiones que tenía con el gobierno peronista: expulsado de su cátedra y en forma privada, Houssay creó el Instituto de Biología y Medicina Experimental. Desde allí realizó junto con sus compañeros más de mil trabajos en endocrinología, nutrición, farmacología, patología experimental, glándulas suprarrenales, páncreas, hipertensión, diabetes y otras áreas abarcadas por la fisiología.

Bernardo Houssay fue presidente de la Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias, de la Academia Nacional de Medicina, de la Sociedad Argentina de Biología y de la Federación Internacional de Diabetes. Debido a su importancia en este campo de la medicina también tuvo la oportunidad de dictar cursos en las instituciones más importantes del mundo y recibió condecoraciones por parte de los gobiernos de Francia, Bélgica y Chile.

En 1966 recibió la Gran Cruz de la Orden Civil de Alfonso X el Sabio. Además de su trabajo pionero en la Argentina, dejó también a decenas de discípulos de importancia mundial entre los cuales se destaca Luis Federico Leloir, Premio Nobel de Química en 1970.

Houssay murió en 1971. En 1983 recibió el Premio Konex de honor.



ROEMMERS

CONCIENCIA POR LA VIDA