

ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710

REVISTA LATINOAMERICANA DE PSICOFARMACOLOGÍA Y NEUROCIENCIA // DIRECTOR: Prof. Dr. LUIS MARÍA ZIEHER // AÑO 24 - N°134 - FEBRERO DE 2024



psicofarmacología 134

Psicofarmacología

Revista Latinoamericana de Psicofarmacología y Neurociencia.
La revista Psicofarmacología es propiedad de Sciens SRL.

DIRECTOR

Prof. Dr. Luis María Zieher (†)
Director de la Maestría de Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro.
Presidente del Comité Independiente de Ética para ensayos en Farmacología clínica, FEFYM.

Sumario

Artículos y revisiones

04 | Un modelo biopsicosocial de la depresión basado en la mentalización y el apego. Implicancias neurobiológicas
Dr. Diego Cohen

15 | Apuntes históricos sobre el trastorno por déficit de atención e hiperactividad
Dr. José Alberto Angemi

24 | Alteraciones del sueño en la enfermedad de Alzheimer
Dr. Gabriel Samperisi

Objetivo de la publicación

La edición y publicación de la revista Psicofarmacología, titulada Publicación Latinoamericana de Neurociencias y Psicofarmacología, fijó sus objetivos, desde el inicio, en hacer entender la psicofarmacología sobre bases neurocientíficas.

Al reduccionismo de lo puramente clínico por un lado y al de los dogmas genético-moleculares por el otro, se opone la neurociencia de sistemas permitiendo una integración del uno con el otro. Necesitamos comprender las bases de las disfunciones neurales para diseñar tratamientos racionales y efectivos para las mal llamadas “enfermedades mentales” y los trastornos neurodegenerativos.

La interacción de los genes con el entorno nos explica, la bien demostrada mayor eficacia de los tratamientos farmacológicos asociados con psicoterapias (sobre todo las de aproximación cognitiva).

Ese es el substrato conceptual de esta publicación de revisiones científicas, en las que se aúnan los aspectos neurobiológicos con las consecuencias clínicas (y viceversa), para ayudar a los profesionales de la salud mental a entender las bases patofisiológicas de los tratamientos farmacológicos, prevenir eventos adversos y/o potenciar los efectos terapéuticos con un balance adecuado de la relación costo-beneficio del tratamiento, el que deberá ser conocido y consentido por el paciente para su mejor aceptación (*compliance*), cumpliendo los principios fundacionales de la ética médica.

DIRECTOR ASOCIADO

Dr. Pablo Terrens
Director Editorial Sciens.
Médico, Universidad de Buenos Aires (UBA).

EDITORES

Dr. Héctor Alejandro Serra
Médico Especialista en Farmacología (UBA).
Director de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología (UBA).
Profesor Adjunto, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA).

Dr. Santiago Alfredo Muñoz
Médico Especialista en Psiquiatría.

Médico Especialista en Farmacología (UBA).
Docente Auxiliar de Primera, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA).
Docente del Módulo Neuropsicofarmacología. Carrera de Médico Especialista en Psiquiatría y de Neurología. Facultad de Medicina (UBA).
Docente de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología. Facultad de Medicina (UBA).

Dra. Laura Sarubbo
Médica Psiquiatra. Prof. Agregada de la Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina Universidad de la República Oriental del Uruguay. Máster en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro, Argentina.

CONSEJO CIENTÍFICO

Acosta Gabriela
Alvano Sebastián A.
Allegro Fabián
Allegro Luis
Antúnez Paula
Blake Andy
Bondolfi Edith
Brío María Cristina
Campos Cervera Harry
Cohen Diego
Capellino Romina
D'Alessio Luciana
Derito María N.
Fadel Daniel

Finvarb Gustavo
Genaro Ana M.
Gómez Fernando M.
Mazzoglio y Nabar Martin J.
Forcada Pedro
Groisman Rafael
Hansen Federica
Heinze M Gerhard
Jufe Gabriela
Kabanchik Alicia
López Costa Juan J.
Marchand Néstor
Medina, Jorge
Moncaut Mariana
Monchablon Espinoza Alberto

Carlos Morra
Muñoz Santiago
Raspall Lucas
Sánchez Toranzo Adriana
Sarasola, Diego
Sayús, Alejandro
Serfaty Edith
Serra Héctor Alejandro
Serrani Daniel
Tamosiunas Gustavo
Tenconi Juan Cristóbal
Vicario Augusto
Zelaschi Norberto

SCIENS EDITORIAL

Av. García del Río 2585 - Piso 12 - Dto. A - CABA (C1429DEB), Argentina. www.sciens.com.ar - info@sciens.com.ar
ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710. 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° 5236445 Ley 11.723.
Diseño de tapa e interior DCV Leandro Otero.

Dr. Diego Cohen

Especialista en Psiquiatría. Universidad de Buenos Aires (UBA).
Doctor en Medicina Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).
Docente Autorizado, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).
Jefe de Servicio Interino Hospital JT Borda.
Scholar Visitor University College Londres (UK).

Fecha de recepción: 4 de septiembre de 2023
Fecha de aceptación: 10 de noviembre de 2023

Un modelo biopsicosocial de la depresión basado en la mentalización y el apego. Implicancias neurobiológicas

Resumen

La mentalización se refiere a la capacidad de una persona para comprender y atribuir pensamientos, sentimientos, deseos e intenciones en sí misma y en los demás, es decir estados mentales y utilizar esta comprensión para interpretar y predecir el comportamiento humano. En otras palabras, comprende en parte, la habilidad de ponerse en el lugar de otra persona (empatía) y comprender su perspectiva y emociones. La idea es que una mayor mentalización puede ayudar a las personas a comprenderse a sí mismas y a los demás de manera más precisa, lo que a su vez puede mejorar la calidad de las relaciones y la resolución de conflictos. La mentalización es una habilidad que se desarrolla a lo largo de la vida y puede ser influenciada por experiencias tempranas (adversas y saludables), las adversas son el objetivo del presente artículo.

La depresión es un trastorno mental común que afecta a millones de personas en todo el mundo. Se caracteriza por sentimientos persistentes de tristeza, desesperanza y apatía, que pueden interferir significativamente en la vida diaria. Los síntomas incluyen cambios en el apetito y el sueño, fatiga, dificultad para concentrarse y pérdida de interés en actividades previamente placenteras. Las causas de la depresión son multifactoriales, incluyendo factores genéticos, bioquímicos, psicológicos y ambientales. El estrés, la pérdida de un ser querido, la historia familiar de depresión y desequilibrios químicos en el cerebro pueden desempeñar un papel en su desarrollo. En este trabajo se intenta desarrollar las relaciones entre amenazas al apego (factor ambiental), categorizadas como experiencias adversas tempranas y como humor depresivo, cerrando un círculo vicioso que conduce a fallas en la mentalización, pérdida de la resiliencia e incremento de la activación (*arousal*) cerrando de esta manera el círculo de la depresión. El trabajo se complementa con los modernos Dominios de criterios de investigación para comprender la depresión utilizando como diagnóstico para lograr un abordaje contemporáneo.

Palabras clave

Depresión – Mentalización – Estrés – Apego – Neurobiología.

Cohen DE. "Un modelo biopsicosocial de la depresión basado en la mentalización y el apego. Implicancias neurobiológicas". *Psicofarmacología* 2024;134:4-14.

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

Introducción

Las depresiones son fenómenos heterogéneos, desde el punto de vista clínico, pueden presentarse como síntomas de otro trastorno, como síndromes o entidades psicopatológicas

(1). La depresión es uno de los desórdenes de mayor prevalencia a nivel mundial, se estima que la depresión unipolar tiene una prevalencia de 15 % y afecta en mayor medida a las mujeres en comparación con los hombres. El mayor riesgo es el suicidio (2, 3). La incapacidad laboral y funcional que genera

resulta elevada. Se considera que la depresión tiene importante influencia en estados inflamatorios, salud cardiovascular, progresión y disminución de la supervivencia en pacientes con cáncer y dolor crónico en una relación bidireccional (4).

Las depresiones pueden ser una carga económica mundial importante, se estima que actualmente (sin tener en cuenta los estragos de la pandemia Covid), ocupan el segundo puesto de carga sobre la salud (3). Por otra parte, en numerosos pacientes los trastornos afectivos resultan comórbidos con múltiples desórdenes, los más frecuentes trastorno límite de la personalidad, trastornos por ansiedad y trastorno por abuso de sustancias, dependencia al alcohol y otras sustancias, trastorno por estrés postraumático, trastornos del sueño y trastornos de la alimentación (4).

Al tratarse de desórdenes por lo general crónicos y/o recurrentes el problema resulta más complejo, más allá de la síntesis nuevos fármacos, por ejemplo, recientemente se ha aprobado en EE.UU. un tratamiento novedoso para la depresión severa, el primer antidepresivo no monoaminérgico: esketamina por vía intranasal (5), sin embargo los tratamientos psicofarmacológicos pueden tener una efectividad limitada.

Los tratamientos no farmacológicos como la estimulación magnética transcraneal, la estimulación vagal y la antigua terapéutica TEC pueden agregar mayor eficacia, pero las dos primeras son de aplicación limitada por el alto costo y la inaccesibilidad de gran parte de la población afectada ya que no se encuentran cubiertas por los seguros médicos.

Las psicoterapias cognitivas, conductuales, de apoyo y psicodinámicas en combinación con el tratamiento farmacológico ofrecen un camino más promisorio, pero complejo y costoso (3). Vemos por tanto que los desórdenes depresivos no son de fácil resolución, aunque en algunos casos se presenten remisiones espontáneas luego de unos meses. La cronicidad y morbilidad es la regla al igual que la recurrencia cuando no se cumple adecuadamente con los tratamientos.

Teniendo en cuenta esta introducción, los objetivos del presente artículo son: 1) brindar un panorama de los procesos de la mentalización aplicados a la depresión (sería más correcto hablar de depresiones debido a que se trata de una condición heterogénea), 2) articular el modelo de mentalización/apego de la depresión con las hipótesis de la depresión como un fenómeno ligado al mal procesamiento del estrés; 3) relacionarla con fallas en el apego y el impacto de esta relación en la neurobiología del estrés-depresión; 4) proponer un mecanismo de integración de niveles para explicar las fallas en la depresión y en la mentalización (Basado en el modelo RodC).

La mentalización, es una capacidad psicológica, útil para “leer”, reflejar, acceder a estados mentales (emociones, deseos y actitudes) en uno mismo y en él otros (3). El objetivo principal del tratamiento basado en la mentalización-apego (MBT-A, *mentalization based treatment attachment*) es limi-

tar la recurrencia del desorden depresivo, disminuir la cronicidad y/o evitar el desarrollo de estados refractarios (3).

En este artículo, teniendo en cuenta las consideraciones anteriores se presenta un modelo basado en la mentalización y el apego que contribuye a aumentar en forma considerable las opciones terapéuticas, siempre que los profesionales que la practican estén debidamente entrenados en el proceso.

En primer lugar, se analizarán ciertos aspectos de la fisiopatología de la depresión como resultante de la relación gen-ambiente, la desregulación de los procesos de información sustentados en las redes de procesamiento cortico-límbicas y viceversa, dentro de un modelo *bottom-up* y *top-down*, se relacionarán estos procesos con la fisiopatología del estrés como principal factor de riesgo para el desarrollo de trastornos afectivos. Se presentará el modelo de mentalización para explicar la depresión y de esta manera sustentar una forma de tratamiento potencialmente beneficiosa.

El presente trabajo, hará referencia a la depresión mayor, episodio único o recurrente y a la depresión crónica (distimia) de acuerdo con los criterios DSM-IV (6).

El apego

Para lograr un estado de salud mental y resiliencia, se requieren vínculos tempranos (apego) seguros, esto al mismo tiempo redundaría en buena capacidad para la mentalización. El daño a la relación primaria y/o sus derivados, es denominado por Bateman y Fonagy como trauma de apego (3). Va más allá del presente trabajo referirse al gran conjunto de las experiencias adversas tempranas (EAE, *early adverse experience* por sus siglas en inglés) que impactan en el apego.

Fue Bowlby (7, 8), quien considero al apego como una relación entre el cuidador primario y el niño basada en la seguridad. Los vínculos de apego perduran para toda la vida, de acuerdo con Bowlby, nos acompañan desde el nacimiento hasta la tumba.

En síntesis, se define al apego como un comportamiento, en parte innato, emocional y relacional que hace que una persona se acerque y conserve proximidad física respecto de otro individuo al que puede diferenciar y es de su preferencia. El apego es una conducta compleja probablemente universal, basada en componentes instintivos de base genética que impulsa a la formación de vínculos y cuya función central es la protección, cuidado y supervivencia de la cría (7, 8, 9).

Los vínculos de apego son conductas complejas de difícil estudio experimental (10, 11). El apego tiene como característica, A) la exclusividad (relación con solo una persona, aunque en ciertas especies, el padre puede intervenir como figura de apego) y B) la durabilidad (es decir no son relaciones transitorias basadas en preferencias). Son pocos los estudios en humanos, por tanto, me referiré a investigaciones en animales. En primer lugar, existe una ventana de tiempo, llamada ventana del desarrollo en la cual se despliega el apego, que en

las aves comienza con el *imprinting* visual, es decir el primer contacto que va dejando una impronta que favorecerá el apego (10), luego el animal selectivamente tiene una conducta motora de seguimiento de la madre (el ejemplo de los gansos de Lorenz). Las fases (que pueden extrapolarse a otros animales) son las siguientes: 1) respuesta de aproximación que se asocia con incremento de la activación (*arousal*), 2) inhibición de la evitación; 3) formación de una memoria a largo plazo del estímulo- impronta. Dicho estímulo, se encuentra en parte preespecificado. En aves resulta esencial para la adquisición y consolidación temprana de las memorias de impronta el hiperestriado ventral. Una región próxima el neoestriado medio-rostral que responde selectivamente a la impronta auditiva. Estos procesos de aprendizaje implican secreción temprana y persistente de la liberación presináptica de aminoácidos al mismo tiempo que cambios en las estructuras postsinápticas en regiones corticales específicas.

Por el contrario, respecto de las aves, en roedores la impronta y el reconocimiento materno es predominantemente olfatorio, mediado por la noradrenalina. La oxitocina (OXI) actúa modulando el aprendizaje social, siempre a partir de estímulos sociales como por ej. la madre. El apego sería en esta especie una forma de condicionamientos y recompensas que puede ser modificada por un antagonista a OXI (disminuiría las conductas de apego). Por lo pronto la OXI sería parte de una cascada, debemos contar con el sistema opioide endógeno que facilitan la afiliación y la conducta materna en ovejas, primates y a lo mejor en humanos, posiblemente facilitando la liberación de OXI o debido a un efecto independiente del refuerzo. Desde este punto de vista, el apego sería una conducta refleja esencial para el mantenimiento de la especie.

Apego en ratas: el apego en mamíferos es difícil de caracterizar debido a su diversidad. Las ratas de Noruega atacan o evitan a la cría justo antes del nacimiento, al tiempo que comienzan a construir el nido, defienden a las jóvenes ratas y adquieren posturas maternantes como el arqueado en posición dorsal que expone las mamas para la alimentación. Muchos de los mismos factores neuroendocrinos asociados a embarazo, parto y lactancia son críticos en la transición hacia el apego (desde la evitación hacia la conducta de nutrición y crianza), estas conductas están relacionadas con las hormonas sexuales, pero se conoce poco acerca de cómo estas hormonas, afectan la conducta de apego.

Parece que la interacción entre distintos neurotransmisores y neuropéptidos es decisiva para el inicio y el mantenimiento del apego. Insel y Winslow (10) consideran que en los procesos de separación-apego intervienen neurotransmisores que producen efectos de ansiedad como la serotonina. Por ejemplo, los fármacos que aumentan la disponibilidad sináptica de este neurotransmisor, como la clomipramina, la fluoxetina y el citalopram, tienden a disminuir el número de vocalizaciones emitidas por el estrés. Una medida del sufrimiento de las crías que buscan contacto con la madre. La noradrenalina y

los neuropéptidos, como los opioides, la arginina vasopresina (aVP) y la hormona OXI, que tienen receptores con una alta concentración en áreas de abundante innervación dopaminérgica como la sustancia nigra y el globo pálido, también participan en los procesos de apego (10). En este sentido, la interacción del OXI con los estrógenos parece ser importante para acelerar el inicio del comportamiento maternal en ratas. La OXI administrada a una rata nulípara inicia los cambios motivacionales esenciales para el cuidado maternal. Otra función de esta neurohormona parece estar relacionada con la formación de vínculos de pareja y facilita el desarrollo de la preferencia por una pareja en particular en vínculos monógamos (10).

Se han estudiado en ratas, una serie de circuitos cerebrales, denominados «circuitos de cuidados» por Panksepp (11). En este caso se trata de circuitos cerebrales intrínsecos que promueven conductas nutricionales y de cuidado por parte de la madre y, ocasionalmente, por parte del padre. Desde el punto de vista neuroanatómico, comprenden el núcleo amígdalo del lecho de la estría terminal (BNST) y la corteza cingular anterior (CCA). Para este autor parece probable que los vínculos sociales y el comportamiento materno hayan surgido de procesos evolutivos filogenéticos. Está ampliamente aceptado que todos los mamíferos heredan sistemas psicoconductuales para mediar en los vínculos y emociones sociales, así como en otras emociones sociales, que van desde la atracción intensa hasta la separación. En resumen, el sistema OXI-aVP (especialmente en las mujeres); los opioides; la prolactina y el aprendizaje social intervienen durante el inicio y el mantenimiento del comportamiento materno, siendo importante el concepto de aprendizaje social en la medida en que la OXI sólo puede ejercer su acción si se encuentra complementada con vínculos sociales (11).

En resumen, para los distintos procesos de apego, parecen ser necesarias las siguientes estructuras neuroanatómicas: regiones filogenéticamente más antiguas del cerebro, por ejemplo, el núcleo accumbens, el BNST, la CCA, el área preóptica, el tálamo dorsomedial y el bulbo olfatorio (en roedores) y la vía mesolímbica dopaminérgica, que también parece estar implicada en los aspectos motivacionales del comportamiento. En los seres humanos parece que las vías que median la respuesta hedónica a los psicoestimulantes evolucionaron como sistemas neuronales de apego (10).

Desde el punto de vista neuroquímico, se requiere un sistema serotoninérgico intacto y la interacción de este neurotransmisor con los receptores tipo 5HT1a y 5HT1b que ponen en marcha una cadena de eventos con consecuencias duraderas como respuesta al estrés mediado por los receptores a glucocorticoides en el hipocampo; la OXI que cumple funciones relacionadas con el apego materno, permitiendo la unión entre estímulos ambientales y recuerdos de la relación materna. Se requiere la acción de opioides; aVP; prolactina (prl) y dopamina a través de receptores tipo D2 que, según recientes investigaciones en animales, se encuentran relacionados con la elección preferida de compañero en las especies monógamas (11).

Los opioides endógenos, cuyos receptores están ampliamente distribuidos en el sistema límbico, aparentemente intervienen en la formación de vínculos de pareja; algunas investigaciones han demostrado que la administración de agonistas opioides, disminuye la angustia inducida por las experiencias de separación (12). El placer y las actividades prosociales, como la limpieza, los juegos y el intercambio social, activan circuitos relacionados con los opioides y la OXI, aunque una actividad opioide muy aumentada podría inhibir la capacidad materna del cuidador infantil.

Durante el vínculo afectivo en humanos, en el cerebro los receptores a OXI, como ya fue dicho, parecen estar más concentrados en regiones ricas en dopamina, especialmente la sustancia nigra, el globo pálido y el área preóptica. Este patrón se correlaciona con el del cerebro monógamo, sin embargo, los receptores no se encuentran en el estriado ventral o dorsal, áreas con abundante inervación de OXI y aVP y su respectivo receptor V1a, estos receptores son abundantes en ciertas especies de primates y ratón de la pradera ambos monógamos, al momento actual, no hay evidencias que estas vías se encuentren involucradas en el apego entre humanos. Es decir, en humanos la distribución de receptores a OXI y aVP, no es similar al de las especies monógamas o polígamas. La OXI es liberada durante la relación sexual en humanos y podría especularse que la liberación de esta neurohormona, intervendría fuertemente en el vínculo entre pares, el patrón de distribución de receptores debería estar localizado en forma similar respecto de las especies monógamas, sin embargo en humanos el patrón de receptores no coincide con el de las especies monógamas o polígamas. La concentración de OXI se encuentra en la banda diagonal (consistente con un rol en la memoria) o en la sustancia nigra (regulando la neurotransmisión dopaminérgica). Aunque no se encuentren estudios en humanos para comprobar o refutar el rol de la OXI central en la formación de vínculos de pares, los estudios en primates no humanos demuestran que la alteración de la neurotransmisión de OXI tiene influencia en la interacción social (10).

Un estudio de fMRI en el cual los sujetos de experimentación observan fotos de sus compañeros amorosos respecto de amigos próximos, pero no involucrados en situaciones amorosas, encontró activación en la región CCA (área de Brodmann 24), ínsula medial (área de Brodman 14) al igual que el caudado y putamen. El patrón de actividad cortical fue distinto al de estudios previos de reconocimiento facial, atención visual, activación sexual u otros estados emocionales, pero fue similar a un estudio previo de madres noveles escuchando a sus crías (11).

Ambos estudios de apego en humanos mostraron superposición entre un patrón de activación cuando se veía una imagen de un ser querido versus un patrón previo de activación durante la euforia inducida por cocaína. Impresiona que los circuitos que median el mecanismo hedónico de sustancias evolucionan hacia sistemas neuronales para el apego (11).

En resumen, para el proceso de apego parecen ser necesarias las siguientes estructuras neuroanatómicas: regiones

filogenéticamente más antiguas del cerebro, por ejemplo, el núcleo accumbens, el BNST amigdalino, la CCA, el área preóptica y medial del hipotálamo, el área septal el tálamo dorsomedial y el bulbo olfatorio (en roedores), ínsula medial, globo pálido y la vía mesolímbica que también parece estar implicada en los aspectos motivacionales del comportamiento. En los seres humanos parece que las vías que median la respuesta hedónica a los psicoestimulantes evolucionan como sistemas neuronales de apego (12).

Preparación del cerebro de la madre durante el embarazo y su relación con el apego

Tanto el período del embarazo como el de posparto (apego), son sensibles a cambios hormonales que se configuran mediante procesos de plasticidad. Los estudios en roedores indican que las hormonas sexuales, participan de un neurocircuito denominado “circuito de cuidado materno” (también señalado por Panksepp) que indica el comienzo de la conducta materna. La activación de estos circuitos se acompaña de neuroplasticidad que incluye cambios en la proliferación y morfología celular (13).

Cambios neuroanatómicos en la madre: las madres primerizas a diferencia de las especies nulíparas experimentan amplias reducciones del volumen celular, estos cambios volumétricos, ocurren fundamentalmente en estructuras de la línea media que van de la corteza prefrontal medial (mPFC) hacia el CCA y desde el precúneo a la corteza cingular posterior y cerebelo. Vale tener en cuenta que algunas de estas áreas, en especial el precúneo intervienen en la mentalización (14).

La reducción del volumen cerebral continua a nivel de la corteza prefrontal lateral y temporal, esta estructura comprende primariamente el giro frontal inferior y medio, el giro temporal, extendiéndose hacia la ínsula, giro fusiforme y unión temporoparietal. La reducción cerebral abarca ciertas estructuras subcorticales, como el hipocampo, el parahipocampo, el estriado ventral y dorsal especialmente incluyendo el globo pálido y la ínsula (área central de la mentalización). Hacia el posparto las áreas que disminuyen su volumen coinciden con regiones que incrementan su volumen. Incluyen el precúneo, giro temporal superior, giro inferior frontal medial, prefrontal extendiéndose hacia el giro cingular anterior, áreas temporales mediales (incluyendo el parahipocampo, el hipocampo y la ínsula). El significado para el apego de los cambios volumétricos ya sean en disminución o aumento deben ser dilucidados.

El comportamiento hormonal es también complejo durante este período, con aumento de las hormonas esteroideas durante el embarazo y caída abrupta durante el parto. El aumento de prolactina (prl) y OXI que se observa puede ser resultado del amamantamiento y debido al vínculo de apego. Los estudios hechos con prl parecen importantes, ya que intervienen en la sincronía materno filial. El rol de las hormonas es facilitar la plasticidad neuronal durante el embarazo, parto y posparto, de allí deriva que el proceso de apego es activo y no solamente innato.

En síntesis, el cerebro de la mujer embarazada es plástico,

pudiendo revertirse dicha plasticidad luego del parto, pero es sostenible en el período de la ventana durante el cual se genera la impronta del apego que luego pasará por diferentes fases explicadas más arriba.

Depresión y Trauma de apego

Bateman et al. (3) consideran que existe un loop (fig.1) que relaciona las fallas en el apego, las experiencias adversas tempranas o trauma de apego por un lado y por el otro con el humor depresivo que conduce a la pérdida transitoria o prolongada de la mentalización y la disminución de la resiliencia, variables que favorecen episodios depresivos recurrentes cerrando el círculo mediante alteraciones ulteriores en el apego durante la vida adulta.

A fin de explicar estos mecanismos, iré analizando las relaciones entre las experiencias que producen disrupción del apego y su impacto en la mentalización y por consecuencia depresiones.

El riesgo para desarrollar depresión resulta de la combinación de: 1) antecedentes genéticos; 2) riesgos ambientales (apego); 3) tiempo de exposición a las experiencias de estrés y 4) cambios a largo plazo del eje HPA (relacionado también con el estrés).

Ciertos experimentos conducidos en ratas y sus crías, pueden ser ilustrativos al respecto (13, 14, 15-17): la exposición prenatal y posnatal a estresores que intervienen en el apego, conducen a las crías de ratas a una alta reactividad del HPA a lo largo del desarrollo.

Las buenas conductas maternantes (se denominan “buenas conductas” al lamido y aseo hacia las crías, junto con el arqueo del cuerpo de la madre para exponer las mamas para la alimentación de las crías), resultan en la reducción de corticosterona. Estas crías, evidencian marcadores moleculares de baja probabilidad de ansiedad, depresión y por lo tanto estrés en la vida adulta, estos marcadores son: 1) aumento de mRNA (ARN mensajero) para la síntesis de receptores a glucocorticoides y mineralocorticoides y 2) disminución de los niveles

de CRF (*corticotropine releasing factor*) en la vida adulta, las crías de madres con altas conductas maternantes, pueden por tanto regular eficazmente la acción de glucocorticoides que desempeñan un rol importante en la ansiedad/depresión/estrés. El CRF actúa como un neurotransmisor desencadenando conductas de ansiedad y ejerciendo influencia en el nivel de la activación general (*arousal*), la atención, las funciones ejecutivas, la experiencia consciente de las emociones y ciertas funciones cognitivas a nivel del receptor subtipo CRFR1, localizado en áreas frontales, tallo cerebral, cerebelo, amígdala, hipófisis anterior y en la región paraventricular del hipotálamo (14, 18-20).

Por el contrario, las separaciones traumáticas prolongadas mostraron efectos opuestos: 1) aumento de CRF en la eminencia media, y 2) aumento de la concentración del receptor CRF e hipercortisolemia. Las crías separadas de sus madres mostraron resultados anormales en pruebas cognitivas de memoria y aprendizaje, ya que estos cambios impactaron en el hipocampo. El grupo de Meaney encontró que las crías de madres con alta conducta maternante, inducían cambios moleculares que se evidenciaban en la vida adulta de las crías de dichas madres, los hallazgos fueron: 1) disminución de la concentración plasmática de corticosterona frente al estrés; 2) mayor densidad de receptores a glucocorticoides en hipocampo medido medida por RNAm para dicho receptor; 3) aumento de la sensibilidad al *feedback* a glucocorticoides; 4) disminución del RNAm para la síntesis de CRF.

De esta manera, las buenas conductas maternantes, sirven para programar al eje HPA en la respuesta al estrés en la vida adulta (15). Demostraron también que las crías de madres con buena conducta materna presentaban (14-16):

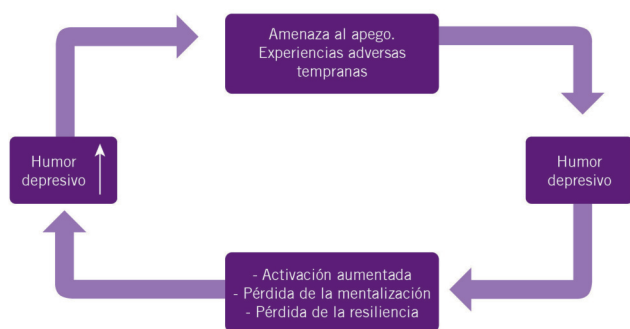
- Aumento de la densidad neuronal y por lo tanto del volumen del hipocampo.
- Aumento de mRNA para la síntesis de BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) en hipocampo.
- Aumento de la liberación de acetilcolina en hipocampo.
- Aumento de la enzima acetilcolinesterasa.
- Aumento de la sinaptogénesis en hipocampo demostrado mediante el aumento de la proteína sinaptofisina que indica mayor actividad química celular.

Lo mismo ocurrió con las crías de madres de baja conducta maternante que al poco tiempo fueron “adoptadas” por madres con altas conductas maternantes. Las crías adoptadas mantuvieron los cambios aun siendo criadas originariamente por madres con bajas conductas de cuidado. Estos experimentos demuestran en parte (17):

- La susceptibilidad genética asociada a la influencia ambiental.
- La conducta resiliente.
- El rol de las experiencias adversas tempranas que hasta cierto punto pueden extrapolarse como alteraciones en el apego.
- El efecto de estas experiencias en el procesamiento mediado por el sistema HPA y la generación de estrés/depresión de origen temprano, que podría prolongarse en la vida adulta

Figura 1

El circuito visioso del trauma de apego y la depresión



Modificado de referencia 3.

considerándose un factor de riesgo para la depresión y la subsecuente dificultad para la mentalización, extrapolando esta condición a humanos.

- La factibilidad de disminuir la transmisión intergeneracional de las experiencias adversas tempranas (18).
- Todos estos cambios, pueden estar mediados por mecanismos de neuroplasticidad.

Continuando con la integridad sistémica del eje HPA, Bradley et al. (21) reportaron que variaciones genéticas en el receptor CRHR1 y un polimorfismo en el haplotipo (conjunto de variaciones en el ADN o polimorfismos) TAT, se encontraron asociados con efectos protectivos en términos de reducción de la depresión en individuos expuestos a abuso moderado a severo evaluados por el cuestionario de Trauma Infantil.

Polanczyk et al. (22), replicaron el estudio y concluyeron que el haplotipo de tres polimorfismos en el gen que controla la síntesis del receptor CRFR1, confiere un efecto antidepresivo en la adultez, entre los participantes de la investigación, que informaron maltrato, utilizando como diagnóstico el Cuestionario de Trauma Infantil, una medida que evoca memorias emocionales. Esto sugiere la hipótesis de que el efecto protector de CRFR1 puede relacionarse con su función en la consolidación de memorias de experiencias emocionales protectoras.

Estrés, depresión y mentalización, nuevos criterios de diagnóstico

La depresión surge por alteraciones en 3 dominios principales, si aplicamos el reciente modelo propuesto por el Research Domain Criteria (RDoC) investigado por el Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH). Se trata de un nuevo sistema de diagnóstico basado en dimensiones neurobiológicas y conductas observables (23). En el caso de depresión y mentalización interesan tres variables y sus respectivos sistemas:

- 1) Regulación del estrés.
- 2) Recompensa.
- 3) Mentalización o cognición social.

Como hemos visto, existe un círculo vicioso (Figura 1) caracterizado por fallas en la mentalización y sensibilidad a la recompensa. Estos procesos afectan los procesos de maduración entre la adolescencia y adultez joven: el sentido de agencia (sentirse dueño de las propias acciones y decisiones) y autonomía que justamente comienza a surgir durante ese período, se apoya en la correcta regulación del estrés, los sistemas de recompensa y mentalización, teniendo como base buenas experiencias tempranas con el cuidador. Veremos los niveles en los cuales pueden explicarse estos conceptos teniendo en cuenta un modelo de aproximación sistémica.

Nivel molecular y de circuitos

Lyuten et al. (24) sugieren la existencia de tres sistemas

conductuales que evolucionaron con el fin de adaptarse a las condiciones cambiantes y la complejidad de las relaciones interpersonales: 1) un sistema que involucra el distrés luego de una amenaza de separación respecto de la figura de apego (sistema de estrés/amenaza); 2) un sistema que genera recompensa asociada con factores positivos provenientes del ambiente que incluye la generación de relaciones interpersonales como las relaciones de apego y 3) un sistema de mentalización y cognición social que favorece la comprensión del sí mismo y los otros en términos de estados intencionales como ya fue expuesto en otros trabajos (3, 19, 20).

Estos sistemas pueden verse afectados por amenazas internas y externas dependiendo del contexto pudiendo alterar el funcionamiento de los tres sistemas mencionados, que conducen a diferentes formas de depresión.

La depresión, no es siempre un fenómeno psicopatológico o una mala adaptación. La predisposición genética a la depresión pudo haber sido mantenida en el genoma porque la depresión representa hasta cierto límite un mecanismo destinado a finalizar el estrés asociado con la separación o pérdida, desencadenada por la pérdida social, es decir como un epifenómeno del apego (33).

La naturaleza conflictiva de los períodos de transición de la niñez a la adolescencia y de esta hacia la adultez joven junto con la reorganización estructural y funcional de los neurocircuitos involucrados en la mentalización, estrés y recompensa durante los mencionados períodos del desarrollo, pueden en su conjunto ser factores de riesgo para el desarrollo de depresión si no funcionan en forma integrada y armónica (relativamente libres de traumas severos).

Los Criterios de Dominio de Investigación (RDoC, *Research Domain Criteria*) son una propuesta del Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos (NIMH) que busca facilitar la organización sistemática de la investigación en salud mental en torno a una serie de criterios que complementan a los cuadros diagnósticos incluidos en los manuales DSM de la Asociación Psiquiátrica Americana.

En el paradigma RDoC, el circuito de estrés, se encuentra incluido los sistemas neuronales de valencia negativa y de regulación del nivel de activación, el RDoC, considera a la depresión como un desorden del desarrollo relacionado con mayor sensibilidad al estrés. Las áreas relacionadas al estrés y la depresión involucran circuitos que abarcan la amígdala, el hipocampo, la CCA, la corteza orbitofrontal y la corteza medial prefrontal (mPFC). Estas estructuras se relacionan con la homeostasis y la resiliencia: la capacidad para adaptarse a las circunstancias externas e internas cambiantes del entorno. Cuando estos mecanismos fallan se produce una carga alostática, abarcando los circuitos de la mentalización (25, 26) y resiliencia (Figura 1) (3).

Los sistemas encargados de mantener la homeostasis comprenden al eje HPA, el SNA (sistema nervioso autónomo), el sistema metabólico, riñones e intestinos junto con el sistema inmune y sus mediadores particularmente el cortisol (25).

La respuesta inicial de hipercortisolemia, puede variar a

una respuesta de hipocortisolemia si la situación de estrés se mantiene por tiempo prolongado. Debido al punto de ajuste temprano del sistema de estrés, los investigadores están adquiriendo una perspectiva del desarrollo acerca del estrés como factor de riesgo para depresiones. Recordemos aquí que dicho estrés, puede provenir de las experiencias adversas tempranas y como se graficó en la figura 1 estas experiencias, provienen de las amenazas al apego. Estructuras como el hipocampo, la amígdala y la PFC experimentan cambios funcionales y estructurales importantes durante la adolescencia, modificando la respuesta al estrés o siendo más sensible a este proceso (27).

El RDoC, propone que el estrés y el sistema de regulación de la activación representan dominios separados. El estrés y las alteraciones del ritmo circadiano tienen efectos mutuamente reforzadores, la privación del sueño, un síntoma frecuente en la depresión, es un estresor poderoso que en sí mismo contribuye a la sobrecarga alostática (26).

Nivel genético

La heredabilidad (38) de la depresión en adultos se encuentra bien establecida y ronda el 30-40%. Un campo nuevo y promisorio es el de la epigenética, que hace referencia a los mecanismos genéticos, no heredables, que son influenciados por factores ambientales. Un ejemplo son las modificaciones epigenéticas de sitios guanina-citosina como resultado de experiencias adversas tempranas. Fue comprobado en forma prospectiva en una muestra no clínica en 109 pacientes de 15 años (28).

Más allá de un modelo estrés-diátesis, para explicar la depresión, los criterios actuales consideran diferentes mecanismos de susceptibilidad, es decir, la idea que los individuos muestran diferencias marcadas en términos de sensibilidad al ambiente (22). No sería lo mismo el curso de una depresión cuyo factor etiológico deviene de las experiencias adversas inclusive abuso sexual, de aquella por ej. a forma melancólica por mencionar un subtipo, sin dicho factor de riesgo.

La plasticidad del individuo y la capacidad de resiliencia, le permite adaptarse a un entorno siempre cambiante. Durante periodos críticos los estresores psicofísicos, podrían reprogramar una línea amplia de desarrollo que involucran áreas cerebrales relacionadas con el estrés y sistemas biológicos asociados, como el sistema inmune, el dolor, el sistema metabólico y el sistema reproductivo (25). Los mecanismos epigenéticos pueden jugar un rol importante en este sentido, ya que existe evidencia en constante aumento de que el entorno desempeña un importante papel en la variación fenotípica, particularmente en ambientes donde el individuo ha sido expuesto a situaciones traumáticas, conduce a considerar el rol del ambiente ampliado en la depresión.

La mayor parte de las experiencias adversas tempranas, no ocurren en forma aislada, forman parte de las familias y los “entornos relacionales patogénicos” (29).

En síntesis, las experiencias adversas, conducen a estrés y anhedonia por la ausencia de afectos positivos y la persisten-

cia de emociones de valencia negativa.

Los sistemas de estrés, se solapan con aquellos de procesamiento de depresión e involucran: 1) relaciones sociales y de apego; 2) autonomía/agencia. Por otra parte, como ya fuera mencionado, existe una relación estrecha entre los circuitos de depresión y apego. Los estímulos que desencadenan conductas de apego, se asocian con la activación de circuitos de recompensa que parten del área tegmental ventral en el cerebro medio (ATV) y núcleo accumbens. El circuito de recompensa abarca fibras DA, que hacen relevo en núcleos amigdalinos (núcleo de la estría terminal) de allí se dirigen al núcleo accumbens, pálido ventral, tálamo, CCA y finalmente hacia la corteza prefrontal (PFC) regiones laterales y orbitales; estos circuitos son recíprocos de entrada y salida con control de retroalimentación. El rol central en la neurotransmisión DA dentro del circuito, sería considerado un mecanismo seleccionado por la evolución que favorece la motivación, la unión reproductiva, el cuidado materno y la sobrevivencia de la cría (13). Además de la DA, también parecen intervenir como neurotransmisores la OXI, el sistema opioide, canabinoide y la prl particularmente asociados al dolor y sentimientos de exclusión, pérdida y rechazo especialmente en adolescentes mujeres, a esa edad más propensas a la depresión y los subsiguientes problemas con la mentalización (30, 31).

En síntesis, el sistema de apego activa el sistema de recompensa y disminuye la actividad del sistema de estrés. El apego seguro actúa como un *buffer* y una conducta protectora frente al estrés y la depresión fortaleciendo la mentalización.

La OXI y la avP, como ya fue señalado, son neurohormonas coreguladoras del estrés. En individuos con historia de apego seguro, la OXI ha demostrado incrementar la confianza hacia los otros y por lo tanto la mentalización, disminuyendo el estrés y el riesgo de depresión (22).

Nivel epigenético

Nuevamente los procesos epigenéticos pueden modificar las moléculas que intervienen en el sistema de recompensa como DA y OXI, por ejemplo, el apego inseguro infantil, se relaciona con polimorfismos en el gen para el receptor de OXI y la depresión unipolar en adultos. La continuidad del apego desde la infancia a la vida adulta puede estar moderada por la presencia del genotipo OXTR (receptor a oxitocina) G/G (guanina/guanina) (29).

Nivel conductual

Los conflictos de autonomía y la autodefinición son expresados mediante niveles altos de autocritica y por consiguiente de depresión, pobre respuesta al tratamiento y curso menos favorable. El apego inseguro es un factor de riesgo para la vulnerabilidad a la depresión en niños, adolescentes y adultos. Dicha forma de apego, también ha sido relacionada con la transmisión intergeneracional de vulnerabilidad a la depresión tanto en estudios en animales como en humanos (32). Sin

embargo, no existe una categoría tipificada de apego patológico más específica para la depresión, tanto individuos con estrategias de hiperactivación del sistema de apego (reflejan intentos desesperados de encontrar seguridad, basada en la creencia de que otros no están allí para proporcionar seguridad y apoyo, típico de individuos con estilos de apego ansioso-preocupado) y aquellos que utilizan predominantemente estrategias de desactivación del apego: es decir, estrategias que implican negar las necesidades del apego y afirmar la propia autonomía e independencia en un intento de disminuir el estrés, basado en la convicción de que otros no pueden brindar apoyo y consuelo, lo que se correlaciona con ansiedad y subtipo de apego evitativo, tienen un mayor riesgo de depresión. En el caso de la segunda estrategia, la depresión puede tener la característica de un subtipo con agresión/hostilidad o el subtipo introyectivo al que hacen referencia Lyuten et al. caracterizadas por: sentimientos de culpa e inutilidad. Sensación de no haber vivido acorde a los ideales y expectativas. Intenso miedo a perder la aprobación y reconocimiento del objeto amado (32).

Mentalización (RdoC cognición social y sistemas cognitivos) Neurocircuitos y fisiología

La capacidad de mentalización, nos diferencia de otras especies ya que incluye las siguientes habilidades: 1) la capacidad de autoconciencia y consciencia reflexiva, es decir un preguntarse quién soy o qué soy que proviene del procesamiento somatocerebral; 2) el esfuerzo de nuestra especie para trascender la realidad física y 3) la capacidad humana para conformar formas complejas de cooperación, comunicación y relación. Sin embargo estas habilidades, paradójicamente confieren vulnerabilidad a padecer depresión por las siguientes razones: 1) el surgimiento de la autoconciencia y la conciencia reflexiva como camino a la conducta imitativa como parte de la mentalización, trajo consigo emociones sociales, tales como vergüenza, arrepentimiento y culpa, que comúnmente están implicadas en la depresión, 2) el esfuerzo específico de la especie por lograr algo en la vida trae consigo no solo representaciones de un estado ideal, junto con la conciencia de ser incapaz de alcanzar las metas y deseos, lo que lleva a sentimientos de angustia, dolor emocional y, en última instancia, impotencia y / o desesperación, y 3) el fuerte énfasis de los seres humanos en la relación, la base del aprendizaje social y la transmisión transgeneracional de cultura y conocimiento, trajo consigo la necesidad de sentirse validado y reconocido por los demás; esto se traduce en la experiencia social de uno mismo como digno de ser amado, cuidado, respetado y admirado, pero también crea un riesgo para los sentimientos de depresión cuando estas necesidades se ven frustradas crónicamente (31, 38-43).

En la depresión, se ha observado mal funcionamiento de los circuitos relacionados con la mentalización que incluyen

la corteza prefrontal medial (mPFC), amígdala, hipocampo y la parte ventromedial de los ganglios basales. La depresión involucraría fallas para regular afectos negativos, un predominio de la mentalización automática y una posición no reflexiva acerca del sí mismo y los otros (22, 24, 31, 39, 42).

Como ocurre con los sistemas de estrés y recompensa, los circuitos neuronales relacionados con la mentalización sufren una importante reorganización funcional y estructural como resultado de sinaptogénesis en la adolescencia temprana, seguida de poda sináptica en la edad adulta temprana; esto probablemente aumenta la eficiencia de las redes cerebrales implicadas. Por eso, en un momento en que los adolescentes se enfrentan a importantes tareas de desarrollo que implican una redefinición de autonomía y relación, necesitando considerables habilidades de mentalización, su capacidad para esta última es un gran desafío debido a un desequilibrio entre los circuitos neuronales que sirven para la mentalización y una región límbica funcionalmente menos madura.

El surgimiento de la sexualidad durante la adolescencia y adultez joven, junto con nuevas formas de agresión y una mayor presión de grupo, desafían las habilidades de mentalización. Aún más, esto puede explicar la imagen típica de una mayor autoconciencia (y por lo tanto mayor sensibilidad al rechazo) y una creciente comprensión de los costos sociales del fracaso durante aquella etapa y la posibilidad de depresión.

Las dificultades para afrontar estos cambios, pueden conducir a hipermentalización y/o la evitación de la mentalización (hipomentalización) como una forma defensiva de pensar acerca de la naturaleza dolorosa de estas experiencias, tanto la hiper como la hipomentalización pueden ser factores etiológicos de deficiencias en los circuitos de recompensa y conducir a la depresión (22, 31).

Nivel genético

El ya mencionado polimorfismo en el gen para el transportador de serotonina (5-HTTLPR) ha sido relacionado con fallas en el reconocimiento de las expresiones faciales (un componente no verbal de la mentalización), varios polimorfismos (50) han sido relacionados con los circuitos de recompensa y estrés y la apertura hacia el entorno. Esto generó un cambio, como mencioné antes, desde un modelo estrés-diátesis de la depresión hacia uno relacionado con la susceptibilidad individual (22).

También parece que los genes implicados en los sistemas cognitivos, pueden influenciar la mentalización y el sistema de recompensa, estas influencias serían más importantes durante la adolescencia y fueron más evidentes en los componentes genéticos de la capacidad para la coherencia lingüística cuando el paciente reflexionaba acerca de experiencias de apego en el trabajo (32).

Nivel conductual

Las fallas en la mentalización relacionadas con la depresión congruente con el humor en adolescentes y adultos jó-

venas, abarca varios procesos desde el reconocimiento social, la teoría de la mente y la comprensión de situaciones sociales complejas. Resulta aún más importante que estas fallas continuaron en pacientes eutímicos y en aquellos que mostraban recaídas (33). Tanto la severidad como la duración de la depresión comprometen los procesos de mentalización generando un círculo vicioso. Una revisión de estudios recientes de depresión subclínica y clínica en adultos encontró que la depresión se encontraba asociada a fallas en la empatía, escasa diferenciación sí mismo-otros y alta sensibilidad a los estados mentales de los otros (22).

En síntesis las ideas expresadas en este apartado basado en criterios modernos de diagnóstico (RdC), evolutivos y del desarrollo hipotetizan que la depresión resulta de fallas en la interacción del sistema de estrés, que conduce a problemas con los mecanismos de recompensa particularmente en las áreas de apego y autonomía con las subsiguientes fallas en la mentalización, se genera una cascada negativa que puede conducir a un síndrome caracterizado por depresión clínica o subclínica que impide el despliegue de las distintas etapas del desarrollo, desde la infancia a la adultez joven, pasando por el importante período de la adolescencia.

Depresión y apego. Conclusiones

De acuerdo con el grado de capacidad de mentalización y gravedad de la depresión, los componentes deficitarios en la mentalización pueden ser dependientes del contexto, relativas a pérdidas, separaciones o sentimientos de haber fallado a las expectativas depositadas en el sí mismo por los otros y no reflejan fallas globales en la mentalización (31). Por el contrario, los pacientes con depresión, pueden mostrarse altamente sensibles a los estados de los otros importantes en su vida y mostrar hipermentalización (excesiva y preocupación acerca de los propios estados mentales en uno mismo y en los otros). Por lo tanto, la hipótesis central de la relación entre depresión y las capacidades de mentalización, reflejan la amenaza a la separación, el abandono y el rechazo respecto de las relaciones de apego importantes.

Como fue mencionado más arriba, estos sentimientos, ingresan en un círculo vicioso en el cual a mayor amenaza de separación, se generan ulteriores fallas en la mentalización y en la capacidad de resiliencia (31), esta situación crónicamente sostenida, refleja algunas cuestiones importantes acerca de la relación de la depresión con la mentalización: 1) el rol central del estrés interpersonal en el inicio y la perpetuación de los episodios depresivos; 2) la importancia del apego y las relaciones interpersonales como factores importantes en la cronicación de la depresión; 3) la relación entre depresión y disminución de la resiliencia frente a situaciones de adversidad y 4) la importancia central de las relaciones interpersonales en el tratamiento de la depresión.

El apego inseguro se encontró más relacionado con depresión recurrente, mayor número de episodios, síntomas residuales, mayor uso de antidepresivos y tendencias suicidas, en

especial en esta última conducta el apego evitativo resultaría más frecuente (31, 34).

Un estudio prospectivo de Grunebaum et al., es ilustrativo al respecto (34), los investigadores aplicando diversas escalas de apego y de roles sociales en pacientes adultos, encontraron que el subtipo de apego inseguro, predecía mayor riesgo de intentos de suicidio a partir de un mayor número de episodios depresivos, en la medida que el grupo experimental lograba mayor apoyo social el riesgo de suicidio reducía las recurrencias de depresión mayor y por consiguiente el riesgo de suicidio, la desventaja mayor del estudio fue la muestra baja y el uso de escalas autoadministradas.

El papel de las experiencias adversas, en especial el abuso sexual y el rol como factor de riesgo para el desarrollo de depresión, se encuentra documentado e integrado con visiones modernas de la neurociencia del procesamiento del estrés (17, 23, 24-26, 36, 37). Resulta en primer lugar importante considerar que algunas de las áreas centrales del procesamiento del estrés coinciden con las estructuras neuroanatómicas que procesan la mentalización.

De los múltiples neurotransmisores relacionados con los procesos de respuesta al estrés, CRF que se libera desde el núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN) marca el comienzo de la respuesta al estrés ya que activa el eje HPA, el principal estímulo para la liberación de CRF es la norepinefrina (NE) liberada desde el locus coeruleus (LC) ubicado a nivel medular, CRF inicia una cascada de activación autonómica, previo relevo en los núcleos de la amígdala (una estructura central para los procesos de mentalización). El hipocampo es la estructura indicada para inhibir la respuesta al estrés vía múltiples conexiones GABA directas e indirectas. La neurotransmisión serotoninérgica (5-HT) también se encuentra involucrada por la conexión del núcleo del rafe (principal fuente de la 5-HT de acción central) hacia el hipocampo.

El cortisol liberado por la glándula suprarrenal resulta el regulador final de la liberación de CRF mediante mecanismos de retroalimentación positivo o negativo de acuerdo con la situación de estrés y las demandas del organismo (37). La amígdala se activa durante el estrés mediante neuronas catecolaminérgicas ascendentes originadas en el tronco cerebral y por neuronas de asociación corticales involucradas en el procesamiento del estrés vía conexiones directas e indirectas desde la corteza PF orbital y mPFC, dos regiones fundamentales también en los procesos de mentalización (24). Tanto el PVN como el LC/NE conectan con el sistema dopaminérgico a nivel mesolímbico cortical que envía proyecciones a la mPFC y al núcleo accumbens. EL sistema mesocortical se encuentra involucrado en funciones cognitivas y anticipatorias y la actividad DA tiene un efecto supresor sobre el sistema del estrés. Mientras que el sistema mesolímbico se encuentra relacionada en el procesamiento de la experiencia de motivación y recompensa. Como fuera mencionado las experiencias, aún cortas de separación (desapego y baja conducta materno) activan el sistema de estrés mediante mayor expresión de algunos de sus mediadores como el CRF en la amígdala y

lo núcleos de procesamiento de NE, mientras que se genera una disminución de la actividad inhibitoria GABA que podría limitarla, las investigaciones se orientan a un aumento del estrés frente a experiencias de separación mediada por la disminución del tono GABA en las estructuras centrales de procesamiento como la amígdala lo cual contribuye a aumentar la actividad CRF.

Las regiones neuronales dañadas por el estrés proveniente de las experiencias adversas tempranas, tienen múltiples consecuencias en los procesos de mentalización, por ejemplo, atrofia neuronal por toxicidad de los mediadores del estrés en la región CA3 del hipocampo, disminución de la división y el largo de las dendritas apicales en la misma región, con el consiguiente compromiso de los procesos cognitivos. La experiencia continua de estrés puede conducir a mayores cambios por neurotoxicidad, como la reducción permanente de las neuronas del hipocampo y reducción de la neurogénesis, procesos fisiopatológicos relacionados con depresión.

En síntesis, los cambios similares (y por lo tanto posiblemente relacionados) entre depresión y estrés (en este trabajo bajo el concepto de desorganización del apego por experiencias adversas tempranas) son los siguientes:

- Incremento de la concentración basal del cortisol.
- Sistema HPA no supresor (reducción de la retroalimentación negativa hacia la hipófisis y el hipotálamo), se evalúa por test de dexametasona no supresor.
- Respuesta plana de ACTH frente a la administración exógena de CRF.
- Incremento de la actividad central de CRF medido como aumento de los niveles de este transmisor en LCR.
- Disminución del *binding* de CRF a receptores en la corteza frontal en las víctimas de suicidio.
- Reducción de la sustancia gris en la región subgenual de la PFC.
- Reducción del metabolismo de glucosa en la VMPFC y en la región dorsal de la CCA.
- Variaciones estructurales en el hipocampo (hallazgo variable).

En consonancia con estas observaciones, Eisenberg et al. (31) consideran que el apego inseguro media la relación entre las experiencias adversas tempranas y la vulnerabilidad a la depresión en la vida adulta mediante dificultades en la regulación emocional, respuesta al estrés y dificultades en la resolución de problemas.

- La vulnerabilidad a la depresión, se encuentra relacionada con estrategias de hiperactivación e hipoactivación del sistema de apego (24-32).
- El apego inseguro se encontró prospectivamente relacionado con recurrencia de la depresión, mayor número de episodios, síntomas residuales, mayor uso de antidepresivos y suicidio.
- Las experiencias adversas tempranas junto con las disrupciones del apego tienen un rol central en el origen de la depresión.
- Desde el punto de vista neurobiológico, la depresión

(como enfermedad) puede ser conceptualizada como la vía final de respuesta a situaciones de estrés acumulativo. Las investigaciones en este sentido involucran al eje HPA y la actividad del sistema OXI-aVP. La OXI se encuentra involucrada en el comportamiento afiliativo por ejemplo vínculos de pareja, cuidado materno y comportamiento sexual y memoria del apoyo social, por otra parte, esta neurohormona reduciría el estrés y la ansiedad, indicando la cercana relación entre el historial de apego, la depresión y la ansiedad.

Mentalización:

- Los estados depresivos parecen ser causa y consecuencia de diversas fallas en los procesos de mentalización.
- La depresión (cuanto más severa) se presenta como formas de funcionamiento que anteceden a la mentalización (prementalización) en el modo realidad psíquica el dolor mental se ecualiza con el dolor físico (de allí las relaciones entre síndromes dolorosos y depresiones), el rechazo de los otros cuando les resulta intolerable el paciente deprimido lo experimenta como dolor, la crítica de los otros es vivenciada como un ataque al sí mismo con el riesgo de externalización y fragmentación del *alien self* y suicidio.
- En el modo de funcionamiento como sí, los pensamientos y sentimientos pierden parcialmente su relación con la realidad y se expresan normalmente de forma demasiado detallada, altamente cognitiva o afectiva mediante narrativas abrumadoras y frecuentemente caracterizadas por pensamientos rumiativos, de autculparidad o culpar implacablemente a los demás.
- En el modo teleológico, sólo los comportamientos observables o las causas materiales pueden ser reales. El paciente solo puede sentirse amado si también hay demostraciones recíprocas de amor, que pueden conducir a intentos frenéticos de obtener cuidado de las figuras de apego incluido el terapeuta (p. ej., exigir sesiones más largas o pidiendo que lo abracen o lo toquen, lo que puede dar lugar a violaciones de los límites). En este modo, los pensamientos y gestos suicidas a menudo llevan a otros, incluidos los profesionales, a volver a un modo teleológico en un intento de demostrar amor, cuidado e interés.
- El modelo MBT/apego considera a la depresión como la respuesta a la desestabilización del sistema de apego que conduce a una desorganización del self. La cualidad de las representaciones mentales de cada individuo determina en parte como se elabora la desestabilización o fragmentación del self. La capacidad para mentalizar de una forma madura, es el catalizador de estas experiencias que afectan el humor. Si estas capacidades resultan dañadas, el paciente permanece en las formas de funcionamiento de modos de prementalización y fijado a un presente doloroso.
- Los estudios sistemáticos y de metaanálisis encontraron una relación significativa entre maltrato infantil (abuso sexual y emocional), depresión grave, inicio temprano, estado refractario, recurrencias y pobre respuesta al tratamiento, uno de dichos estudios recientes, encontró una frecuencia casi cuatro veces más alta en pacientes con antecedentes de maltrato

y depresión durante la vida adulta (19, 20).

- Hopen et al. (citado por Luyten et al. 24) Identificaron las siguientes variables psicológicas y sociales como mediadoras entre la adversidad infantil en general y los trastornos afectivos en la edad adulta, incluyendo desregulación emocional, sesgos de atencionales, disociación, ansiedad por el apego, estilos cognitivos desadaptativos, falta de resiliencia, baja au-

toestima, culpa relacionada con el trauma, retraumatización, ansiedad, estrés interpersonal crónico y apoyo social bajo.

- Ya no resulta apropiado considerar el maltrato infantil como una forma unitaria de experiencia adversa, por el contrario, deben determinarse diferentes subtipos de maltrato y sus combinaciones con diferentes consecuencias psicopatológicas o bien sin sus efectos debido a resiliencia.

Referencias bibliográficas

1. Ey H, Bernard P, Brisset CH. Tratado de psiquiatría. 8va. Edición. París: Masson; 1978.
2. Sadock BJ, Sadock VA. Synopsis of psychiatry. 10th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams; 2007.
3. Bateman A, Fonagy P. editors. Handbook of mentalizing in mental health practice. 2nd Edition. Washington DC.: American Psychiatric Association Publishing; 2019. p. 387-89.
4. Sanderson WC, Beck AT, Beck J. Syndrome comorbidity in patients with major depression or dysthymia: prevalence and temporal relationships. *Am J Psychiatry*. 1990; 147:1025-1028.
5. Mc Intyre R, Rosenblatt J, Nemeroff C, Sanacora G, Murrough J, Berk M. et al. Synthesizing the evidence for ketamine and esketamine in treatment-resistant depression: an International expert opinion on the available evidence and implementation. *Am J Psychiatry*. 2021; 178: 383-399.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition, Washington DC: American Psychiatric Association 1994.
7. Bowlby J. Attachment and loss, vol. 1: Attachment. London: Hogarth Press and the Institute of Psycho-Analysis; 1969
8. Bowlby J. A secure base. Parent-child attachment and healthy human development. New York: Basic Books; 1988.
9. Torgersen AM, Grova VK, Sommerstad R. A pilot study of attachment patterns in adults twins. *Attach Adult Dev*. 2007; 9 (2): 127-138.
10. Insel TR, Wilson JT. The Neurobiology of social attachment. En: Charney S, Nestler E, Bunney B, editores. Neurobiology of Mental Illness. Nueva York y Oxford: Oxford University Press; 1999. p. 880-891.10
11. Insel TR, Young LJ. The neurobiology of attachment. *Nat Rev Neurosci*. 2001; 129-136.
12. Panksepp J. Affective Neuroscience. The foundations of human and animal emotions. New York: Oxford Press; 1998.
13. Barthet CS, Martínez García M, Pretus C, Soler A, Pozo O, Vilarroya O et al. The transition to motherhood: linking hormones, brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2023; 605-619.
14. Fonagy P, Campbell C, Luyten, P. Attachment, mentalizing and trauma: Then (1992) and now. *Brain Sci*. 2023; 13: 459-479.
13. Zieher LM. Neurobiología de la depresión. En: Zieher LM y Brío MC editores. Tratado de psicofarmacología y neurociencia. Vol II. Buenos Aires: Editorial Sciens; 2010 p. 65-77.
14. Liu D, Diorio J. Meaney M. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science*. 1997; 277(5332): 1659-1662. doi:10.1126/science.277.5332.1659.
15. Meaney J. Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annu. Rev. Neurosci*. 2001; 24(1): 1161-1192.
16. Fsih EW, Sashrok D, Bagort R, Caldji Ch, Meaney MJ. Epigenetic programming of stress responses through variations in maternal care. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2001; (1): 167-180.
17. Gross C, Hen R. Developmental origins of anxiety. *Nat Rev Neurosci*. 2004; 545-551.
18. Polanczyk G, Caspi A, Williams B, et al. Protective effect of CRFR1 gene variants on the development of adult depression following childhood maltreatment: replication and extension. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66 (9): 978-985.
19. Cohen DE. Endofenotipos en el trastorno límite de la personalidad. Enfoque en la neurobiología del apego. *Psicofarmacología*. 2010; 64: 9-16.
20. Cohen, DE. Teoría de la mente: un paradigma para unir la brecha entre la neurona y la mente. En Zieher LM. Director. Cohen DE. Editor. Neurociencia de neurona a la mente. Buenos Aires: Editorial Sciens; 2017 p. 91-111.
21. Bradley RG, Binder EB, Epstein MP, Tang Y, Liu W, Heim C, et al. Influence of child abuse on adult depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2008; 65: 190-200.
22. Polanczyk G. Caspi A, Williams B, Danese A, Sugden K, Uher R. et al. Protective effect of CRHR1 gene variants on the development of adult depression following childhood maltreatment. *Arch Gen Psychiatry*. 2009; 66: 978-985.
23. Cuthbert BN, Insel T. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of Rdoc. *BMC Medecine*. 2013; 126: 2-8.
24. Luyten P, Fonagy P. The stress-reward-mentalizing model of depression: an integrative developmental cascade approach to child and adolescent depressive disorder based on the Research Domain Criteria (RdoC) approach. *Clin Psychol Rev*. 2018; 64: 87-98.
25. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. *Physiological Reviews*. 2007; 87: 873-904.
26. McEwen BS. Sleep deprivation as a neurobiologic and physiologic stressor: allostasis and allostatic load. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2006; 55 (Suppl 2) S20-S23.
27. Raby KL, Cicchetti D, Carlson EA, Egeland, B, Collins WA. Genetic contributions to continuity and change in attachment security: A prospective, longitudinal investigation from infancy to young adulthood. *JCPP*. 2013; 54: 1223-1230.
28. Essex MJ. Epigenetic vestiges of early developmental adversity: childhood stress exposure and DNA methylation in adolescence. *Child Dev*. 2013; 84 (1): 58-75.
29. Bateman A, Fonagy P. Handbook of mentalizing in mental health practice. Washington, DC: American Psychiatric Pub.; 2012.
30. Eisenberger NI, Lieberman MD. Why rejection hurts: A common neural alarm system for physical and social pain. *TICS*. 2004; 8(7): 294-300.
31. Eisenberger NI, Lieberman MD, Williams KD. Does rejection hurt? an fMRI study of social exclusion. *Science*. 2003; 302(5643): 290-292.
32. Luyten P, Blatt S. Interpersonal relatedness and self-definition in normal and disrupted personality development: retrospect and prospect. *Am.Psychol*. 2013;68(3):172-183.
33. Watt DF, Panksepp J. Depresión; an evolutionarily conserved mechanism to terminate separation distress? A review of aminergic, peptidergic and neuronal network perspectives. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 11: 7-51.
32. Fearon P, Shmueli-Goetz Y, Viding E, Fonagy P, Plomin R. Genetic and environmental influences on adolescent attachment. *J. Child Psychol. Psychiatry*. 2013;55(9):1033-1041.
33. Billeke P, Boardman S, Doraiswamy PM. Social cognition in major depression: a new paradigm?. *Transl Neurosci*. 2013, 4: 437-447.
34. Grunebaum MF, Galfalvy HC, Mortenson LY, et al: Attachment and social adjustment: relationships to suicide attempt and major depressive episode in a prospective study. *J Affect Disord*. 2010; 123:123-130.
35. Anda R, Felitti V, Bremner J, Walker J, Whitfield C, Perry B et al. The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2005; 256 (3): 174-186.
36. Murray-Close D, Han G Cicchetti D, Crick NR, Rogosch FA: Neuroendocrine regulation and physical and relational aggression: the moderating roles of child maltreatment and gender. *Dev Psychol*. 2008; 44: 1160-1176.
37. Kaufman J, Plotsky PM, Nemeroff, CB, Charney DS. Effects of early adverse experiences on brain structure and function: clinical implications. *Biol Psychiatry*. 2000; 48: 778-790.
38. Kendall KM, Van Assche E, Andlauer TFM, Choi KW, Luykx JJ, Schulte EC, et al. The genetic basis of major depression. *Psychological Medicine*. Cambridge University Press; 2021;51(13):2217-30.

Dr. José Alberto Angemi

Médico especialista jerarquizado en psiquiatría
Magister en psicoimmunoneuroendocrinología
Expresidente del Capítulo de Psiquiatría Infantojuvenil de Apsa.
Director médico de Clínica Psiquiátrica San José. Concordia. Entre Ríos
Médico psiquiatra asistente. Hospital Santa Rosa. Chajarí. Entre Ríos.

Fecha de recepción: 22 de octubre de 2023
Fecha de aceptación: 10 de noviembre de 2023

Apuntes históricos sobre el trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Resumen

El Trastorno por déficit de atención /hiperactividad (TDAH, ADHD por sus siglas en inglés) es una entidad con alta prevalencia (estadísticas conservadoras establecen un 5% en población infantojuvenil y la mitad en adultos), con alteraciones neurobiológicas bien documentadas e importante componente genético. Es el motivo de consulta más frecuente en servicios especializados en psiquiatría infanto-juvenil y un problema de creciente importancia y reconocimiento en adultos.

En este artículo se realizará una revisión narrativa sobre la evolución histórica del trastorno y la conceptualización sobre el mismo en distintos momentos del conocimiento médico.

Palabras clave

Trastorno por déficit de atención e hiperactividad – Historia de la psiquiatría – DSM – Nosología.

Angemi JA. "Apuntes históricos sobre el trastorno por déficit de atención e hiperactividad". *Psicofarmacología* 2024;134:15-23.

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

Introducción

El Trastorno por déficit de atención /hiperactividad (TDAH, ADHD por sus siglas en inglés) es una entidad con alta prevalencia. Estadísticas conservadoras establecen un 5% en población infantojuvenil, manteniéndose en un 50-60% de los casos en adultos.

Se encuentra clasificada dentro del capítulo de "Trastornos del neurodesarrollo" en el DSM-5, existiendo cada vez más evidencia de un alto componente genético en su etiología multicausal. Es el motivo de consulta más frecuente en servicios especializados en psiquiatría infanto-juvenil y un problema de creciente importancia y reconocimiento en adultos.

Las características clínicas incluyen síntomas de dispersión

atencional y/o de impulsividad/hiperquinesia, que por su intensidad afectan al funcionamiento y adaptación del individuo al medio (1, 2).

El propósito del presente trabajo es realizar una revisión narrativa sobre la evolución histórica del trastorno y las conceptualizaciones ligadas a las distintas épocas del desarrollo científico de la medicina.

Si bien resulta muy útil la difundida clasificación por períodos de la historia del TDAH que realiza Barkley (3) (Cuadro 1), se debe tener en cuenta que en la misma se otorga preeminencia a publicaciones anglosajonas y no toma los estudios anteriores al siglo XX. En el artículo se consideran datos anteriores al 1900 y autores de diversas nacionalidades, incluido al Dr. Garrahan de Argentina.

Evolución histórica

“Prehistoria” del TDAH

Si bien Hipócrates hizo alguna mención a niños distraídos, la primera descripción data de 1798 y fue realizada por Alexander Crichton en el libro *Una investigación sobre la naturaleza y el origen de la enajenación mental*, donde hace mención a la hiperquinesia, la desatención y la falta de constancia de los niños que lo padecían. Destaca que hay diferencias cualitativas en el prestar atención en las personas y cuando hay alteración, puede mejorarse con educación en la primera infancia. Describe a la “enfermedad de la atención” y daba importancia a una enseñanza individualizada de acuerdo con las características y necesidades de los niños (4).

En 1845 el psiquiatra alemán Heinrich Hoffman en su libro *Der Struwwelpeter* (Pedro el “Melenas”) describe a niños impulsivos e hiperactivos, estableciendo su causa en una “locura impulsiva” e “inhibición defectuosa”. Es una serie de 10 cuentos donde narra distintas situaciones en las cuales se toman en cuenta actitudes disruptivas en niños y adolescentes. Los escribió pensando en la educación de sus hijos. El contexto de la época hacía hincapié en el enfoque moral de la pedagogía y los trastornos de conducta (5).

Uno de los cuentos, “Fidgety Phil” (“Felipe Inquieto”), describe a un niño hiperactivo que no puede estar quieto en la escuela y causa problemas en clase. A continuación se transcribe un fragmento de su traducción al castellano (6):

“En la escuela Felipe sentado, agitado como un conejo.

Sus dedos tocan todo y nada, sus piernas no paran de moverse.

La tiza se rompe y el papel se rasga, el maestro se enfurece y se queja.

¡Felipe Inquieto! ¡Cálmate! ¡Qué falta de respeto hacia mí y hacia los demás!

Pero Felipe no puede dejar de moverse, sus brazos y piernas se balancean sin cesar.

¡Oh, Dios mío!, grita el maestro, ¡Este niño es una verdadera plaga!

Por fin, cansado y vencido, el maestro deja ir a Felipe.

Felipe corre hacia casa como un torbellino, y allí sigue moviéndose sin parar.

Su madre intenta que se siente y se tranquilice, pero Felipe no lo consigue, es imposible.

Finalmente, su padre lo agarra, lo lleva a la cama y lo cubre

con la manta.

Felipe Inquieto finalmente se queda dormido, sueña con mundos llenos de movimiento.

Pero al día siguiente, en la escuela de nuevo, Felipe sigue siendo tan inquieto como siempre.”

En 1899, el médico escocés T S Clouston publica un artículo en *The Scottish Medical and Surgical Journal*, donde describe la hiper excitabilidad y explosividad mental en niños con problemas de aprendizaje. Propone como tratamiento una dieta individualizada, acciones en el ambiente (aire fresco, diversión adecuada, compañerismo, control de parte de adultos e incentivo de actividades) y bromuro de potasio (7).

Para esa época, los autores franceses hablaban de la “ines- tabilidad psicomotriz” en niños. Bourneville en 1897 describe a estos infantes con movilidad física e intelectual extrema. En 1901, Demoore lo denominó “corea mental”. Ajuriaguerra (1973), si bien especifica el éxito del tratamiento con estimulantes, hace hincapié en el niño inestable y su entorno. Se transcribe un elocuente párrafo de ese importante autor: “El mundo de los adultos no está hecho para el inestable psicomotriz. El mundo del inestable no tiene ni la coherencia, ni el orden, ni la continuidad del mundo de los adultos. El niño inestable tiene un modo de relación fugaz... reacciones en cortocircuito, unas satisfacciones instantáneas. Se mueve en un mundo fijo mientras que él es puro movimiento, en un mundo deshecho y que presenta una discronometría respecto a la continuidad del mundo ordenado... Son niños que molestan, que se adaptan mal a un orden establecido y a una enseñanza rígida”. Se aclara que, saltando la cronología, se mencionan los conceptos del autor franco- español porque sigue la línea de pensamiento de sus antecesores (8).

Primera mitad del S XX. Del déficit del control moral al “Daño Cerebral Mínimo” (DCM). Primer tratamiento con estimulantes

En 1902, el pediatra británico George Still publica en *The Lancet* su artículo “Some abnormal psychical conditions in children”, donde describe las características de hiperactividad, desatención, impulsividad, problemas de aprendizaje y necesidad de recompensa inmediata. Lo atribuye a un déficit de control moral y a la falta de consideración hacia los demás,

Cuadro 1

Etapas históricas del TDAH

Períodos	Descripción
1900-1950	Era del daño cerebral
1960-1969	Edad de oro de la hiperactividad
1970-1979	El ascenso del déficit atencional
1980-1989	Era de los criterios diagnósticos. Ascenso y caída de la dispersión atencional
1990-1998	Década de las neuroimágenes, genética y TDAH del adulto

Modificado de Barkley, 1998.

considerándolos muy emocionales, pasionales, rencorosos, crueles, deshonestos e insensibles al castigo. Ya destaca su prevalencia en varones (3:1) y enfatiza sobre casos secundarios a lesiones cerebrales. También describe como complicación de su evolución el riesgo elevado de actos criminales en las formas crónicas, y la comorbilidad con “retraso mental”. En este punto, mencionó características del “estigma de degeneración” o “anormalidades menores”: malformación palatina, macrocefalia y aumento del pliegue epicántico. También describe la asociación con tics, denominándolos “microquinesias” (3-9-10).

En 1908, el médico Alfred Tredgold postuló que una hipoxia modesta u otro daño cerebral durante el nacimiento era la posible causa de los problemas de conducta e hiperquinesia que a menudo se demostraban durante el primer año de escuela, coincidente con el aumento de exigencias académicas y conductuales. Asimismo describió una inclinación hacia el comportamiento delictivo, incluso si crecieron en un ambiente beneficioso. Destaca la importancia del progreso escolar cuando se los educaba en forma individualizada y no grupal. De allí que los clasificó como “deficientes mentales no idiotas” (11, 12).

Durante la epidemia de encefalitis en Norteamérica (1917-1918), se describen en niños secuelas como dispersión atencional, alteraciones en la regulación de la actividad, impulsividad, déficits cognitivos, trastornos en la memoria, conductas oposicionistas- desafiantes y delincuencia. Describe la tendencia a mentir y robar, la presencia de tics y depresión en varios casos (*Postencephalitis Behavior Disorder*) (13, 14).

Hohman en 1922 y Kahn y Cohen en 1934 (15) consideran al trastorno como producto de lesiones, por lo que se pasó a denominar “Daño cerebral mínimo”. Lo describen como “impulsividad orgánica”. Es decir, se pasa del concepto de “causa moral” al reconocimiento de bases biológicas. Muchos de los casos clínicos que abordan también padecen discapacidad intelectual. Estos autores proponen la disfunción tronco-encefálica.

En 1934 Kramer-Pollnow describen el síndrome “Hyperkinetische Erkrankung” (“Enfermedad hiperquinética”), donde también mencionan la dispersión atencional y la inquietud, junto con trastornos del desarrollo del habla (3).

En 1937 se cumple un hito importante: el primer tratamiento exitoso con bencedrina (mezcla racémica de levo y dextroanfetamina), del laboratorio Smith, Kline & French, que demostró ser efectiva sobre los trastornos conductuales y el rendimiento escolar en la mitad de la muestra estudiada. El estudio se realizó sobre 30 niños de 5 a 14 años de edad, con varios trastornos de conducta, y una “inteligencia en rango normal”. En palabras del propio Bradley: “El cambio de comportamiento más sorprendente se produjo en las actividades escolares de muchos de estos pacientes. Apareció un claro “impulso” para lograr todo lo posible. Quince de los 30 niños respondieron a la bencedrina con respuestas emocionales claramente moderadas. Clínicamente en todos los casos esto supuso una mejora desde el punto de vista social.” (Traduc-

ción propia). El estudio se llevó a cabo en la Emma Pendleton Bradley Home, institución en donde se alojaban jóvenes con trastornos de conducta y el autor era el director. Bradley enfatizó la importancia del entorno como “seguridad, estímulo y una salida para la autoexpresión”. Con respecto al efecto de la bencedrina, observó que el mismo se daba en el día de la administración, desapareciendo si no se administraba. En ese momento no pudo explicar el porqué del “efecto paradójico” de un estimulante moderando la conducta (16).

Desde las primeras conceptualizaciones sobre un defecto moral como causa, se pasó a establecer la misma como consecuencia de daños en la estructura cerebral, de allí la denominación de DCM.

Strauss et al. en 1947 (17), siguiendo las descripciones de las secuelas de lesiones en adultos, encuentran una tendencia a distraerse con detalles no esenciales y a la perseveración conductual a pesar de los errores cometidos. Investigaron estos síntomas mediante diversas pruebas especiales, como la breve exposición de cartas que representan un objeto sobre un fondo figurado y la copia de patrones con bolitas sobre un tablero. Al investigar el pensamiento utilizaban pruebas de clasificación: proporcionaban una colección de diversos objetos, que deberían agruparse según su semejanza o diferencia en los cuadros contrastados. Descubrieron que los niños con lesiones cerebrales dependen de relaciones hipotéticas no esenciales y rebuscadas, y son propensos a ser desviados fácilmente hacia cosas irrelevantes. Los rasgos más característicos que encontraron fueron la hiperactividad, la desinhibición, la descoordinación, la perseverancia y la “reacción catastrófica”, un arrebato emocional ante las dificultades (lo que describiríamos hoy en día como baja tolerancia a la frustración). Es muy interesante la descripción de la disfunción ejecutiva, así como su medición a partir de distintas pruebas.

Los principios fundamentales para abordar los síntomas fueron los educativos. Ellos son: procurar entornos simples y sin distractores, clases poco numerosas, controlar la hiperactividad con obstáculos puestos en el camino de la tarea (por ejemplo, palos para colocar en los agujeros de una caja durante el conteo, y arcilla para grabar con un lápiz al escribir), y procurar que las ideas simples se comprendan completamente antes de pasar a las más complejas.

Del DCM la “Disfunción cerebral mínima”

En la década del 50 comienza la emergencia del síndrome hiperquinético. En 1957, Laufer describe el “Hiperkinetic Impulse Disorder”. Se cree que esta afección, que se presenta en niños con o sin antecedentes de afectación cerebral orgánica, refleja una disfunción diencefálica que expone “la corteza a tormentas inusualmente intensas de estímulos provenientes de receptores periféricos que llegan a través del diencefalo y el sistema activador reticular” (3).

En 1960, Chess publica su famoso artículo, tomado como paradigma la preeminencia de los síntomas de hiperactividad. Describe a 36 niños de un total de 881 vistos en consulta pri-

vada, donde describe como rasgos comunes las dificultades educacionales, conductas oposicionistas desafiantes, dificultades en la relación con pares, impulsividad, agresividad y desatención. Denominó al cuadro “hiperactividad fisiológica”. Podría estar asociada a “retraso mental”, daño cerebral y esquizofrenia. Resulta muy interesante que haya encontrado un ratio varón/ mujer de 4:1 (3-18).

Clements y Peters (1962) (19) observaron que no todos los pacientes presentaban lesiones cerebrales demostrables y lo denominaron “Disfunción cerebral mínima”, entendiendo que la patología puede deberse a trastornos en la función y no necesariamente en la anatomía. Hasta no hace muchos años todavía se seguía utilizando en nuestro país esa denominación, siendo común atender pacientes adultos que han recibido ese diagnóstico cuando niños (así como el de “disritmia”). A continuación se transcribe una cita que revela el espíritu de la posición de los autores (traducción personal): “Durante muchos años, entre los profesionales de la orientación infantil ha sido costumbre atribuir las desviaciones de comportamiento y aprendizaje observadas en los niños casi exclusivamente a los patrones de crianza y las relaciones interpersonales que experimentan estos jóvenes. Nosotros, así como un número cada vez mayor de trabajadores clínicos infantiles, creemos que al evaluar a un niño perturbado, debemos buscar tan cuidadosamente entre las innumerables posibilidades de causalidad orgánica como lo hemos hecho en el pasado entre los factores interpersonales, de privación y de estrés; y ciertamente sin sacrificar el importante conocimiento acumulado en estas últimas áreas. En muchas clínicas se ha vuelto habitual asumir la psicogenicidad cuando no se puede encontrar ninguna desviación orgánica fácilmente reconocible en el niño.”

En nuestro país, el Prof. Garrahan (1964) (20) habla de “niños nerviosos”. Los describe con inquietud constante, necesidad de renovar actitudes e impresiones e indocilidad. Menciona el impacto en la escuela, el hogar y las relaciones sociales con pares. Menciona que algunos niños afectados pueden ser “precoces intelectuales y hasta superdotados”, mientras que otros presentaban “maduración intelectual deficiente”.

En cuanto a la etiología de los trastornos conductuales, las divide en “fallas educativas” y la “condición individual del niño”. Dentro de las fallas educativas menciona el ambiente desorganizado, el exceso de excitaciones psíquicas, la carencia afectiva y el exceso de exteriorización de cariño, el rigor disciplinario, los castigos o complacencias incontroladas, la insistencia y desesperación para que se alimente, imposición temprana de hábitos de higiene, “elogios que lo envanezan demasiado o los castigos excesivos que lo depriman”, amenazas, comparaciones. (“ambiente neuropático”). Propone como tratamiento principal la psicoterapia y pedagogía. Hace mención a las anfetaminas como efectivos para la hiperquinesia, aunque recomendaba la restricción de su uso por efectos en el apetito. Nombra al metilfenidato (MPH) como de “escasa toxicidad”, recomendando su utilización en casos rebeldes al tratamiento psicoterapéutico.

En 1968, aparece en la clasificación del DSM-II como “Re-

acción hiperquinética de la infancia” (con el código 308.0), continuando con la concepción de Adolf Meyer que consideraba a los trastornos mentales como una “reacción” de la personalidad a factores biopsicosociales. Lo describe como caracterizado por hiperactividad, inquietud, distractibilidad y períodos cortos de atención en niños y jóvenes. Establecía que en general, los síntomas desaparecían durante la adolescencia. En caso de daño cerebral demostrado, debía ser clasificado como “Síndrome orgánico cerebral no psicótico”. En dicho manual, todavía no se utilizaban criterios diagnósticos sino descripciones signosintomatológicas (2-3- 21).

Por la misma época, Hertzog et al. (1969) (22) se plantearon la cuestión de si la designación “con daño cerebral” tendría un valor clínico o educativo, ya que se aplicó a un grupo heterogéneo de niños con dificultades conductuales y del aprendizaje. Encuentran que los niños diagnosticados como “con daño cerebral” en realidad tienen evidencia clara de anomalía del sistema nervioso central, aunque de gran heterogeneidad neurológica. Por lo tanto, dicha nosología podría impedir que atribuyamos un peso indebido al papel etiológico del entorno social o del cuidado de los padres.

En 1971, Wender (23) formula su teoría sobre la “disfunción cerebral mínima”. Hace hincapié en que muchos niños afectados no tenían daño cerebral demostrable. Refirió que dentro de la constelación de síntomas, no todos los niños mostraban uniformidad en su manifestación. Algunos se mostraban hiperactivos, distraídos y torpes pero sin defectos cognitivos perceptivos, mientras que otros presentaban dificultades de aprendizaje sin otros síntomas acompañantes. Propone un amplio concepto, incluyendo variantes “neuróticas, psicopáticas y esquizofrénicas”. Sus estudios se realizaron especialmente en niños preescolares y escolares. También describió que algunos casos graves continuaban durante la post adolescencia y podría ser el continuum en adultos con impulsividad, sociopatía, carácter inmaduro y hasta esquizofrenia.

Propone varios factores etiológicos, a saber: daño cerebral, genética, ubicación extrema en una curva de distribución normal, variación aleatoria intrauterina en el desarrollo biológico, malformaciones fetales y determinantes psicogenéticas. Resulta muy interesante y valiosa su consideración de que manifestaciones subclínicas de los distintos factores causales denominados, puedan confluir para definir el síndrome.

Menciona 6 tipos de clusters sintomatológicos (Cuadro 2).

Avances en tratamiento farmacológico y neuropsicología

En 1972, Virginia Douglas (24) publica en Canadá un artículo que investiga las discapacidades específicas de los niños hiperactivos, evaluando a la vez la efectividad de las drogas estimulantes, particularmente el MPH, en las medidas encontradas para diferenciar entre hiperactivos y “normales” (actualmente neurotípicos). Utilizó varias pruebas, entre ellas la de Rendimiento Continuo (*Continuous Performance Test*).

Argumentó que un grupo central de síntomas que implican incapacidad para mantener la atención y controlar la impulsividad puede explicar la mayoría de los déficits encontrados en el grupo hiperactivo. También parece que los estimulantes ejercen su principal efecto sobre estos déficits (3, 12). En 1980, la misma autora revisa los hallazgos de la investigación y los sesgos teóricos que han hecho que diferentes observadores se centren en los procesos defectuosos que gobiernan la atención, el control inhibitorio, la excitación, la respuesta al refuerzo, la conducta de búsqueda de estimulación o la actividad motora, y sostuvo que una teoría integral tendrá que dar cuenta de los déficits interrelacionados enfatizados en esos conceptos aislados. También subrayó que muchas de las capacidades de los niños están intactas. Conceptualiza una perturbación en la autorregulación que involucra procesos tanto facilitadores como inhibidores (25). Los seis clusters de disfunción descritos por Wender, podrían explicarse mejor mediante tres déficits primarios:

- una disminución de la experiencia de placer y dolor (que disminuye la sensibilidad a la recompensa y el castigo). Esto trae inevitables consecuencias en interacción social. Con este concepto, Douglas reflota la teoría de Still sobre las deficiencias en el desarrollo moral realizada 70 años antes.
- un nivel de activación generalmente alto y deficiente y
- extroversión (3, 26)

Los trabajos de Virginia Douglas y su equipo de la Universidad McGill de Canadá, dieron un puntapié imprescindible en considerar la dispersión atencional más allá de la hiperactividad. Sus publicaciones influyeron fuertemente en la nueva denominación del trastorno a partir del DSM-III en 1980: ADD (Trastorno por déficit atencional).

También en la década del 70, en coincidencia del interés popular sobre la alimentación natural en USA, Feigold (27) formula su hipótesis de que la hiperquinesia era causa de los aditivos utilizados en alimentos procesados, tales como colorantes, conservantes y salicilatos. En esa época se hizo muy popular la dieta que lleva su nombre. Con el tiempo, sobre todo a partir del trabajo de Conners publicado en 1980, se refuta su teoría (28).

En esa década se comenzó a utilizar con éxito el metilfenidato (MFD) para el tratamiento del TDAH. El mismo fue

synetizado en 1944 y registrado en 1954 por la compañía farmacéutica Cyba-Geigy (actual Novartis) con el nombre comercial Ritalin. El primer uso se dio en 1955. Tenía varias indicaciones: fatiga crónica, estados depresivos y letárgicos, conductas seniles perturbadoras, psiconeurosis, psicosis asociada a depresión y narcolepsia. (29)

En la década de 1960, el laboratorio Abbott lanza la pemo-lina (Cylert) para el tratamiento del TDAH (aprobada en USA en 1975). La misma fue utilizada mucho en nuestro medio (con el nombre comercial Tamilan) ya que durante muchos años no estuvo disponible el MPH. Fue discontinuada por la FDA en 2005, por registrarse casos de falla hepática (30).

Desarrollo del concepto del TDAH en adultos

Mendelson et al. (1971) (31) publican un estudio en el que marcan la importancia de la persistencia de los síntomas luego de la adolescencia y las complicaciones de la enfermedad, impulsando el estudio del TDAH en edad adulta. Estudiaron a 83 niños de entre 12 y 16 años a quienes se les había diagnosticado síndrome de hiperactividad entre 2 y 5 años antes. Aproximadamente la mitad de los niños mejoraron notablemente, una cuarta parte permaneció sin cambios y la cuarta parte restante tuvo mejorías parciales. Los síntomas de inquietud, distracción, impulsividad, excitabilidad y agresividad parecieron persistir en la mayoría de los niños y se asociaron con un rendimiento deficiente en la escuela y una baja autoestima. Varios de los niños estaban involucrados en conductas delictivas. Se transcribe un párrafo sustancial del estudio (traducción propia): “Estudios anteriores indicaron que la hiperactividad en los niños disminuye a medida que crecen. Para investigar el resultado exacto de la hiperactividad en los sujetos, los investigadores recopilaron datos de los registros hospitalarios y de entrevistas a los padres de los niños referidos al área de psiquiatría infantil del St. Louis, MO. Los datos sobre mejora general de los sujetos, síntomas específicos, actividades antisociales, expedientes escolares, antecedentes familiares, tratamiento y edad de primera presentación sintomatológica, revelan que estos niños se comportan en general de una manera más normal al ingresar a la adolescencia. Están menos activos, distraídos, impulsivos y emocionales que en la escuela primaria, aunque estos síntomas persisten. Sin embargo, los sujetos continuaron siendo desobedientes y rebeldes en casa y en la escuela, y todavía experimentaron serias dificultades con sus trabajos escolares. Una minoría significativa estaba involucrada en comportamientos antisociales, lo que hace que su futuro sea poco prometedor. Una alta proporción de los sujetos presentan baja autoestima crónica. Es posible que la complicación de la baja autoestima y el derrotismo puedan durar más que los problemas originales de sobreactividad y distractibilidad y, por lo tanto, tener un efecto crucial en el pronóstico. Algunas de las normas establecidas en los estudios como síntomas en niños hiperactivos incluyen impaciencia, irritabilidad, actitudes desafiantes, trastorno del carácter “impulsivo-destructivo”, así

Cuadro 2

Clusters sintomatológicos de la disfunción cerebral mínima

1. Conducta motora
2. Función cognitiva atencional- perceptual
3. Dificultades de aprendizaje
4. Control de impulsos
5. Relaciones interpersonales
6. Emoción

Teoría de Wender.

como ocurrencias tempranas y frecuentes de infracción de leyes, alcoholismo y comportamiento antisocial.

Morrison y Minkoff (1975) (32), describen 3 casos de adultos con personalidad explosiva, estableciéndolos como un continuum del TDAH en infancia y adolescencia. Describen la respuesta terapéutica a antidepresivos tricíclicos (los cuales se dejaron de utilizar en niños por los efectos adversos, a pesar de su efectividad). Hacen una interesante descripción sintomatológica: “Este patrón de conducta se caracteriza por grandes estallidos de ira o de agresividad verbal o física. Estos arrebatos son sorprendentemente diferentes del comportamiento habitual del paciente, y éste puede arrepentirse de ellos. Estos pacientes generalmente se consideran excitables; agresivos y demasiado receptivos a las presiones ambientales. Es la intensidad de los arrebatos y la incapacidad del individuo para controlarlos lo que distingue a este grupo”. Resulta muy interesante la propuesta de los autores de nombrarlo como “Personalidad explosiva”, en el momento en que la clasificación en vigencia sólo consideraba a 2 trastornos de personalidad: antisocial e histeria. En ese momento, se estaban estableciendo los criterios de trastorno de personalidad pasivo-agresiva para ser tenidos en cuenta en futuras clasificaciones.

En 1976, Wood et al. (33), publican un artículo donde estudian a 15 adultos con síntomas compatibles con DCM sobre la base de quejas actuales similares al cuadro en la niñez, la autodescripción de las características de MBD en la infancia y una calificación de los padres (en una forma estandarizada) de “hiperactividad” en la infancia. A 11 de los 15 sujetos se les realizó una prueba doble ciego de clorhidrato de MPH, y a los 15 se les dio una prueba abierta de pemolina, clorhidrato de imipramina o clorhidrato de amitriptilina. Ocho de los 11 mostraron una respuesta significativa al ensayo doble ciego de MPH. De los 15, 8 mostraron una buena respuesta a los estimulantes o antidepresivos tricíclicos, 2 mostraron una respuesta moderadamente favorable y 5 no respondieron a la terapia farmacológica. Este ensayo es el primero que establece la eficacia de un estimulante en adultos mediante un estudio controlado. Más adelante, Paul Wender publica en 1998, un estudio que compila 25 años de investigaciones sobre el TDAH en población adulta, en el que establece su transmisión genética y la permanencia de los síntomas en la adultez en un tercio de los niños diagnosticados (34).

El tiempo de los criterios diagnósticos, neurobiología, genética y neuroimágenes

Con respecto a la nosografía del DSM, hubo cambios en las distintas ediciones. Para más detalle ver las comparaciones entre los DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV y DSM-5 en el cuadro 3. No se incluye el DSM-IV-TR ya que no registra diferencias con respecto a la versión anterior (35, 36, 37, 38).

En la década del 80 se ampliaron los conocimientos sobre la etiología y fisiopatología del TDAH.

Lou et al. (1984) (39) estudiaron el flujo sanguíneo cere-

bral regional tridimensional (rCBF) en 13 niños con disfasia y/o trastorno por déficit de atención (TDA), mediante inhalación de xenón 133 y tomografía computarizada por emisión de fotones. La distribución del FSCr fue anormal en ambos hemisferios en todos los pacientes, en comparación con la distribución media del FSC de nueve niños “normales”. Las regiones de hipoperfusión y, por inferencia, baja actividad metabólica, se observaron predominantemente en la sustancia blanca periventricular y en las zonas fronterizas entre los territorios arteriales principales. En pacientes con disfasia, partes de ambas regiones perisilvianas estaban hipoperfundidas y las tareas de denominación de objetos no lograron producir un aumento del flujo en regiones corticales relevantes. Los pacientes con diferentes síndromes disfásicos parecían tener diferentes patrones de FSCr. Los 11 pacientes con TDA tenían hipoperfusión en la sustancia blanca de los lóbulos frontales y siete también en la región del núcleo caudado. El MFH aumentó la perfusión en la región central, incluidos el mesencéfalo y los ganglios basales, y disminuyó la perfusión de las áreas corticales motoras y sensoriales primarias. La ubicación de las estructuras hipoperfundidas en los trastornos cognitivos de la infancia es consistente con el papel de un evento hipóxico-isquémico temprano en su origen. Unos años más tarde, el mismo autor explica estos hallazgos por un déficit de los neurotransmisores dopamina (DA) y norepinefrina (NE) (Barkley 1998).

Goodman y Stevenson en 1989 (40, 41) realizaron estudios importantes sobre heredabilidad y transmisión del TDAH.

En 570 gemelos de 13 años, las puntuaciones más altas de hiperactividad de los padres y maestros se asociaron con el sexo masculino, menor inteligencia, falta de atención, problemas específicos de aprendizaje y desviación de comportamiento (principalmente antisocial). Se emparejaron tres grupos de sujetos hiperactivos (en casa, en la escuela o generalizados) con 3 grupos de sujetos antisociales no hiperactivos (antisocial solo en la escuela, antisocial solo en casa o antisocial en casa y en la escuela). Los jóvenes con hiperactividad generalizada tenían más problemas de atención y educativos que los no hiperactivos, que eran predominantemente antisociales. Los probandos con hiperactividad en la escuela o en el hogar se parecían a los no hiperactivos, que eran situacionalmente antisociales. Los hallazgos arrojan dudas sobre la validez de combinar la hiperactividad situacional y generalizada en una sola categoría diagnóstica, como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

En una gran muestra representativa de gemelos de 13 años, los pares monocigóticos eran más parecidos que los pares dicigóticos del mismo sexo, en medidas objetivas de atención y en las calificaciones de hiperactividad de padres y maestros. La comparación de pares monocigóticos indicó que los padres y maestros calificaron a los gemelos de manera más similar cuando los gemelos eran percibidos como “idénticos” en lugar de “no idénticos”. Después de tener en cuenta estos estereotipos, los efectos genéticos representaron aproximadamente la mitad de la variación explicable de la hiperactividad

y la falta de atención. El vínculo entre los factores familiares adversos y la hiperactividad era débil. La adversidad perinatal no se relacionó con la hiperactividad posterior.

Con el avance en genética, estos estudios pioneros fueron ratificados. La heredabilidad es del 76%, una de las más altas en psiquiatría (42), con efecto aditivo y con importancia elevada de factores ambientales (interacción genes- ambiente).

El riesgo en padres y hermanos de un sujeto afectado se incrementa de 2 a 8 veces con respecto a la población general (43).

La heredabilidad para la desatención es menor (0,39) que para la hiperactividad-impulsividad (0,69) en estudios realizados en gemelos (44).

Hay 4 regiones cromosómicas fuertemente ligadas al TDAH, en estudios realizados también en gemelos: 5p12, 10q26, 12q23 y 16p13 (45).

Entre los genes candidatos se descubren los siguientes (2-46-47); DAT-1 (Transportador de DA), DRD-4 (Receptor de DA D4), DRD-5, Dopamina beta hidroxilasa, 5-HTT, SANP-

25 (proteína relacionada al sinaptosoma 25), entre otros.

A partir de la década del 90 y hasta la actualidad, se avanzó aceleradamente en estudios de neuroimágenes, tanto estructurales como funcionales. Se resumen los hallazgos más importantes:

- Retraso global en maduración cortical, a predominio de CP lateral (48).
- Disminución volumen corteza sensoriomotora primaria, CP dorsolateral y zona caudal- lateral de cortex temporal (49).
- Disminución volumen cerebeloso (50).
- Disminución volumen hipocampo y amígdala (51).
- Alteración en integridad de fascículos longitudinales superior e inferior, corona radiata anterior, tracto corticoespinal, cingulum, cuerpo calloso, cápsula interna, núcleo caudado y cerebelo (52).
- Disminución activación de CP dorsolateral, asociado a déficit en memoria de trabajo (53).
- Disminución en red atencional (CP dorsolateral, cortex

Cuadro 3

Comparación nosográfica del tdah desde el DSM-III al DSM 5

	DSM III	DSM III-R	DSM IV	DSM 5
Edad de inicio	Antes de los 7 años. Aclara que el n° de síntomas es para niños de 8 a 10 (edad pico de referencia). En edades tempranas suele haber más síntomas y menos a edades tardías.	Antes de los 7 años	Antes de los 7 años	Antes de los 12 años
Persistencia mínima de síntomas	6 meses	6 meses	6 meses	6 meses
N° de síntomas mínimos	Inatención: 3 de 5 Impulsividad: 3 de 6 Hiperactividad: 2 de 5	8 de 14. Ordenados de forma decreciente en relación a su poder discriminativo.	Inatención: 6 de 9 Hiperactividad/ impulsividad: 6 de 9. 6 son de hiperactividad y 3 de impulsividad	Inatención: 6 de 9; 5 a partir de los 17 años Hiperactividad/ impulsividad: idem
Diagnósticos de exclusión	Esquizofrenia (EZ), trastornos afectivos y retraso mental severo y profundo	Trastorno generalizado del desarrollo (TGD)	TGD, EZ, otro trastorno psicótico. No se explica mejor por la comorbilidad con trastornos del estado de ánimo, de ansiedad, disociativo o de personalidad	EZ, otros trastornos psicóticos, trastornos del estado de ánimo, de ansiedad, disociativo, de la personalidad, intoxicación o abstinencia de sustancias. No deberse a oposición, desafío, incomprensión de tareas e instrucciones
Subtipos	No determina	No determina	Combinado, con predominio de déficit de atención, con predominio hiperactivo- impulsivo	Idem DSM-IV
Otros ítems	Aclara que los síntomas pueden estar ausentes en relación "uno a uno"	Leve, moderado, grave	No especifica gravedad sí en remisión parcial	Leve, moderado, grave. En remisión parcial
Capítulo de pertenencia	Trastornos de inicio en la infancia, niñez y adolescencia	Idem DSM-III	Idem DSM-III	Trastornos del neurodesarrollo
Año	1980	1987	1994	2013

parietal y cerebelo) y en red inhibitoria (corteza frontal inferior y CCA) (54).

- Disminución de conectividad en default mode network (55).
- Disminución flujo cerebral en lóbulo frontal izquierdo (56).
- Disminución de actividad cortical (adultos) en polos prefrontales, cortezas orbitofrontales y lóbulo parietal. Durante tareas de concentración (57).
- Aumento densidad de DAT1 en estriado. Medición de efecto de MPH (58).

Hasta aquí se resumieron los hitos más importantes en la historia del TDAH.

Discusión

Previo al S XX ya existían excelentes descripciones sobre la signosintomatología del TDAH, entremezclándose los síntomas propios del mismo con los de las comorbilidades y complicaciones del propio trastorno. En ese momento se valoraba mucho la influencia del entorno y se enfatizaba en la “falla moral” como explicación etiológica. Esto contenía una cuota de verdad, ya que con el transcurrir del tiempo se descubrieron las implicancias del lóbulo frontal en la fisiopatología.

En la primera mitad del S XX, y sobre todo luego de la epidemia de encefalitis en EEUU, se comienzan a relacionar lesiones cerebrales (incluidas la hipoxia neonatal y traumas obstétricos) con los síntomas. Esto conduce al concepto de “Daño Cerebral Mínimo”.

En la década de 1930 encontramos un hito en el abordaje terapéutico: la introducción del primer estimulante (bencedrina), con resultados alentadores. Igualmente se daba mucha importancia al ambiente y los métodos educativos.

A fines de la década 1940 se consolidan varias pruebas neuropsicológicas.

En la década de 1950 se descubren casos en los que no puede identificarse una lesión demostrable en SNC, lo que dio el puntapié inicial para la conceptualización del síndrome de “Disfunción Cerebral Mínima” en la década siguiente.

En la década de 1970, con los trabajos de Wender y Mendelson, se inicia formalmente el estudio minucioso del TDAH en el adulto.

A partir de la década de 1980, sobre todo con los trabajos de la canadiense Virginia Douglas, se avanza en el estudio de las Funciones Ejecutivas y en la aplicación de pruebas neuropsicológicas estandarizadas. También surgen los primeros criterios diagnósticos con el DSM-III y los trabajos pioneros en neuroimágenes funcionales.

Los desarrollos sobre neurobiología, neuroimágenes y genética tuvieron su auge en la década de 1990 y continúa hasta nuestros días.

Resulta imprescindible en Medicina, el estudio histórico de los conceptos relacionados a las enfermedades y sus abordajes a través del tiempo. Esto redundará en un mejor entendimiento epistemológico, evita repetir errores y ayuda a encuadrar el enfoque actual del conocimiento, teniendo como eje central de nuestro ejercicio profesional al paciente y su entorno (enfoque biopsicosocial).

Agradecimientos: A mis grandes maestros, personalidades importantes de la Psiquiatría Infanto-juvenil en la Argentina, formadores de generaciones de colegas: Dr. Juan Carlos Zucotti, Dr. Claudio Michanie y Dra. Berta Benitez de Nale. Ellos tienen un lugar merecido en la Historia de la Psiquiatría de nuestro país.

Bibliografía

- 1. APA (2014) DSM-5. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Madrid, Ed Médica Panamericana.
- 2. Angemi J. (2017) Diagnóstico y tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad. PROAPSI. Quinto ciclo. Módulo 4. Ed Panamericana, Bs. As.
- 3. Barkley R (1998) Attention- Deficit Hyperactivity Disorder. A handbook for diagnosis and treatment. The Guildford Press. New York.
- 4. Matusevich, D (2015), “La pasión de Alexander Crichton”, Asclepio, 67 (2): p107, doi: <http://dx.doi.org/10.3989/asclepio.2015.25>.
- 5. Salum G 1, Gadelha A, Pan P, Moriyama TS, Graeff-Martins A et al (2015). High risk cohort study for psychiatric disorders in childhood: rationale, design, methods and preliminary results. Int J Methods Psychiatr

Res. Mar;24(1):58-73.

- 6. Canicio V. (1997) Pedro Melenas y compañía (trad) Ed José de Olañeta, Palma de Mallorca.
- 7. Warnke A, Riederer C. (2013) ADHD. An illustrated historical overview. World Federation of ADHD.
- 8. Ajuriaguerra L de. (1973) Manual de Psiquiatría infantil. 4ª edición. Masson Ed. Barcelona.
- 9. Mardomingo Sanz M. (1994) Psiquiatría del niño y del adolescente. Ed Diaz de Santos. Madrid.
- 10. Still G (1902). Some abnormal psychal conditions in children. Lancet, 1, 1008-1012.
- 11. Albrecht B, Uebel-von Sandersleben H, Wiedmann K, Rothenberger A (2015) ADHD History of the Concept: the Case of the Continuous Performance Test. Curr Dev Disord Rep 2:10-22.
- 12. Calderón Garrido C (2003) Trastorno

por déficit de atención con hiperactividad: programa de tratamiento cognitivo-conductual. Tesis Doctoral. Universitat de Barcelona. Facultat de psicología.

- 13. Ebaugh F (1923) Neuropsychiatric sequelae of acute epidemic encephalitis in children. Am Journal of Disease of Children, 25, 89-97.
- 14. Strecker E, Ebaugh F (1924). Neuropsychiatric sequelae of cerebral trauma in children. Archives of Neurology and Psychiatry, 12, 443-453.
- 15. Kahn E, Cohen L (1934) Organic drunkenness: A brain stem syndrome and an experience. New Eng J of Med, 210, 748-756.
- 16. Strohl M (2011) Bradley's Bensedrine Studies on Children with Behavioral Disorders. Yale J Biol Med. 84(1): 27-33.
- 17. Strauss A, Lehtinen L. (1947) Psychopathology and Education of the Brain-injured Child. New York: Grune & Stratton.
- 18. Chess S (1960) Diagnosis and treat-

ment of the hyperactivity child. New York State Journal of Medicine, 60, 2379-2385.

- 19. Clements S, Peters J. (1962) Minimal brain dysfunction in the school age child. Arch Gen Psychiatry. 6:185-197.
- 20. Garrahan J (1964) Pediatría y puericultura. Ed Médica Panamericana. Buenos Aires.
- 21. APA (1968) Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Second Edition. (DSM-II) Washington, D. C.
- 22. Hertzog, M, Bortner, M, Birch, H (1969). Neurologic findings in children educationally designated as "brain-damaged". American Journal of Orthopsychiatry, 39(3), 437-446.
- 23. Wender P (1971) A Behavioral Syndrome: Minimal Brain Dysfunction in Children. Wiley-Interscience, New York.
- 24. Douglas V (1972) Stop, look and listen: The problem of sustained attention and impulse control in hyperactive and normal children. Canadian Journal of Behavioural Science 4(4), 259-282.
- 25. Douglas V, Peters K. (1980) Toward a clearer definition of the attentional deficit of hyperactive children. Hale & Lewis Ed. New York.
- 26. Douglas V (1976) Special issue on hyperactivity. Journ of Abn Child Psychol. Vol 4.
- 27. Feigold B (1975) Why your child is hyperactive? Random House. New York.
- 28. Conners C (1980) Food additives and hyperactive children. Plenum. New York.
- 29. Morton W, Stockton G. (2000) Methylphenidate abuse and psychiatric side effects. J Clin Psychiatry 2:5, 159-164.
- 30. Alomar M, Palaian S, Al-tabakha M. (2019) Pharmacovigilance in perspective: drug withdrawals, data mining and F1000Research, 8:2109.
- 31. Mendelson W, Johnson Noel, Stewart M (1971) Hyperactive children as teenagers: a follow-up study. The Journal of Nervous and Mental Disease 153(4):p 273-279.
- 32. Morrison J, Minkoff K (1975) Explosive personality as a sequel to the hyperactive-child syndrome. Comprehensive Psychiatry, 16(4), 343-348.
- 33. Wood D, Reimherr F, Wender P, Johnson G (1976) Diagnosis and treatment of minimal brain dysfunction in adults: a preliminary report. Arch Gen Psychiatry; 33(12):1453-60.
- 34. Boland R, Verduin M, Ruiz P (2022) Kaplan & Sadock Sinopsis de Psiquiatría. 12ª edición. Wolters Kluwer Ed. Barcelona.
- 35. APA (1980) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd ed.) Washington D.C.
- 36. APA (1992) DSM-III-R. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona, Masson Ed.
- 37. APA (1995) DSM-IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona, Masson Ed.
- 38. APA. (2014) Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. DSM-5. (2014). Ed Panamericana. Bs As.
- 39. Lou H, Henriksen L, Bruhn P (1984) Focal cerebral hypoperfusion in children with dysphasia and/or attention deficit disorder. Arch Neurol;41(8):825-9.
- 40. Goodman R, Stevenson J (1989) A twin study of hyperactivity--II. The aetiological role of genes, family relationships and perinatal adversity. J Child Psychol Psych; 30(5), 671-689.
- 41. Goodman R, Stevenson J (1989) A twin study of hyperactivity--II. The aetiological role of genes, family relationships and perinatal adversity. J Child Psychol Psychiatry;30(5):691-709.
- 42. Faraone S, Perlis R, Doyle A, Smoller J, Goralnick J, Holmgren M et al (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. Biological Psychiatry, 57:1313-1323.
- 43. Biederman J, Faraone S, Keenan K, Benjamin J, Krifcher B, Moore C et al. (1992) Further evidence for family-genetic risk factors inattention deficit hyperactivity disorder. Patterns of comorbidity in probands and relatives psychiatrically and pediatrically referred samples. Arch Gen Psychiatry. 49(9):728-738.
- 44. Sherman D, Iacono W, McGue M. Attention-deficit hyperactivity disorder dimensions: a twin study of inattention and impulsivity-hyperactivity. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1997; 36(6):745-753.
- 45. Fisher S, Francks C, McCracken J, McGough J, Marlow J, MacPhie I et al. (2002) A genome wide scan for loci involved in attention-deficit/hyperactivity disorder. Am J Hum Genet. 70(5):1183-1196.
- 46. Matthews M, Nigg J, Fair D (2014) Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Curr Top Behav Neurosci. 16: 235-266.
- 47. Medin T, Rinholm J, Owe S, Sagvolden T, Gjedde A, Storm-Mathisen J et al (2013). Low dopamine D5 receptor density in hippocampus in an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Neuroscience. 242: 11-20.
- 48. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W et al (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. Proceedings of the National Academy of Sciences US A, 104:19649-54.
- 49. Toga AW, Thompson PM, Sowell ER. Mapping brain maturation. Trends Neurosci. 2006; 29(3):148-159.
- 50. Castellanos F, Lee P, Sharp W, Jeffries N, Greenstein D, Clasen L et al. (2002) Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Med Assoc, JAMA. 288(14):1740-1748.

- 51. Plessen K, Bansal R, Zhu H, Whiteman R, Amat J, Quackenbush G et al. (2006) Hippocampus and amygdala morphology in attention-deficit/hyperactivity disorder. Arch Gen Psychiatry. 63(7):795-807.
- 52. van Ewijk H, Heslenfeld D, Zwiers M, Buitelaar J, Oosterlaan J. (2012) Diffusion tensor imaging in attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 36(4):1093-1106.
- 53. Sheridan MA, Hinshaw S, D'Esposito M. (2007) Efficiency of the prefrontal cortex during working memory in attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.46(10): 1357-1366.
- 54. Hart H, Radua J, Mataix-Cols D, Rubia K. (2012) Meta-analysis of fMRI studies of timing in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). Neurosci Biobehav Rev.36(10):2248-2256.
- 55. Castellanos F, Margulies D, Kelly A, Uddin L, Ghaffari M, Kirsch A et al. (2008). Cingulate-precuneus interactions: A new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry.63:332-337.
- 56. Gustafsson P, Holmström E, Besjakov J, Karlsson M. (2010) ADHD symptoms and maturity - a follow-up study in school children. Acta Paediatr 99(10):1536-9.
- 57. Amen D, Hanks C, Prunella J. (2008) Preliminary evidence differentiating ADHD using brain SPECT imaging in older patients. J Psychoactive Drugs.40 (2):139-46.
- 58. Bédard A, Schulz K, Cook E, Fan J, Clerkin S, Ivanov I et al. (2010) Dopamine transporter gene variation modulates activation of striatum in youth with ADHD. Neuroimage. 15;53(3):935-42.

Dr. Gabriel Samperisi

Médico Especialista en Psiquiatría. Médico Cirujano. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba.

Médico del Servicio de Psiquiatría. Clínica Privada Italia, San Luis.

Médico Prestador de Psiquiatría del Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (INSSJP)

Unidad de Gestión Local XXVI, San Luis.

Médico del sector de evaluación neuropsiquiátrica. Instituto Médico de Neuropsiquiatría.

Médico Interno de Psiquiatría de dirección de obra social para el personal universitario (DOSPU).

Médico de la Unidad de Neuropsiquiatría y Neuropsicología, CIANN (Centro de Investigación y Asistencia Neuropsiquiátrica y Neurocognitiva).

Fecha de recepción: 18 de octubre de 2023

Fecha de aceptación: 14 de noviembre de 2023

Alteraciones del sueño en la enfermedad de Alzheimer

Resumen

El sueño es un fenómeno fisiológico esencial para la homeostasis y el mantenimiento de la salud de los seres humanos. Ocupa un tercio de nuestras vidas y en él se producen múltiples fenómenos corporales y se consolidan funciones intelectuales como el aprendizaje y la memoria.

Conforme los individuos envejecen, la cantidad y calidad del sueño suelen alterarse incrementándose el tiempo de vigilia, disminuyendo el sueño profundo y todo ello puede causar mayor somnolencia diurna y descenso del nivel de alerta.

La demencia es un síndrome cognitivo – comportamental en el cual hay un deterioro generalmente lento y progresivo de diversas funciones mentales superiores.

La demencia más prevalente es la enfermedad de Alzheimer y su incidencia aumenta conforme pasa el tiempo, los factores de riesgo son multifactoriales pero la edad es el más frecuente.

Los síntomas principales pueden dividirse en cognitivos, conductuales y cronobiológicos.

Dentro de las alteraciones cronobiológicas, la disfunción del sueño es muy común que incluyen el insomnio, la somnolencia diurna, el sueño fragmentado y el fenómeno de agitación vespertal o *sundowning*.

El sueño en la enfermedad de Alzheimer se evalúa mediante la anamnesis al paciente, los familiares y cuidadores. También se disponen de escalas para medir el grado de somnolencia y la sobrecarga que genera para los cuidadores.

Los tratamientos incluyen terapia con luz brillante, uso de cronobióticos como melatonina y en casos seleccionados la farmacoterapia. La higiene del sueño siempre es fundamental y se adecua a las necesidades de cada individuo afectado.

Palabras clave

Sueño normal – Demencia – Enfermedad de Alzheimer – Sueño en la demencia – Tratamiento.

Samperisi G. "Alteraciones del sueño en la enfermedad de Alzheimer". *Psicofarmacología* 2023;134:24-30.

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

El sueño es un estado fisiológico y conductual que tiene como características fundamentales ser rítmico, activo, heterogéneo, reversible y que cursa con una disminución de la actividad motora y en algunos aspectos cierta inmovilidad y relajación muscular (Sarubbo et al., 2018) (Harrington J, et al., 2012).

El dormir ocupa un tercio de nuestras vidas por tanto un adulto de 40 años ha pasado aproximadamente 12 años en ese programa fisiológico el cual es clave para mantener la homeostasis y la salud en general.

El sueño se divide, desde el punto de vista fisiológico y conductual, en dos etapas, sueño NREM o de movimientos oculares no rápidos y sueño REM (con movimientos oculares rápidos) o paradójico por su semejanza con la vigilia (Cardinali, 2007).

El tiempo total del sueño NREM es de un 75% y el sueño REM representa el 25% restante.

En la Figura 1 se detallan estas etapas.

Figura 1



Elaboración propia.

El sueño NOREM que es reparador y en el que se desarrollan diferentes cambios homeostáticos, consta de tres etapas de creciente profundidad, desde la N1 con somnolencia leve hasta la N3 de sueño profundo. En esta etapa se facilita la memoria declarativa o explícita.

El sueño REM le sigue a continuación y en el también acontecen variaciones fisiológicas clave y se da con mayor intensidad la actividad onírica y aparecen los clásicos ensueños. En cuanto a las funciones intelectuales, durante esta etapa del sueño, se facilita la memoria de procedimiento y la memoria semántica (España RA et al., 2011).

Con el paso del tiempo, la arquitectura del sueño se va modificando y, en las personas mayores, comienzan a perder el sueño lento y aumenta la cantidad de tiempo ligero o superficial. La latencia (tiempo que tarda un individuo en dormir) se incrementa (Phillips B, Ancoli-Israel S, 2000).

En las personas mayores los cambios fisiológicos y de los ritmos circadianos hacen que los patrones del sueño se modifiquen y el impacto diurno sea más evidente (menor nivel de alerta durante el día, somnolencia diurna, riesgo incrementado de caídas y necesidad de mayores siestas durante la vigilia). (Chokroverty S, 2009).

Definiendo la demencia

La demencia se puede definir como un síndrome de deterioro global cognitivo- comportamental, adquirido, degenerativo (en la mayoría de los casos), multi-etiológico y progresivo, que va a repercutir en la vida laboral, familiar y social de la persona (Acosta et al., 2012).

Se define como síndrome ya que las causas son diversas, adquirido porque lo diferencia del déficit intelectual y progresivo ya que la declinación cognoscitiva empeora con el paso del tiempo.

Dentro de las patologías neuropsiquiátricas ligadas al envejecimiento, las demencias y la enfermedad de Alzheimer en especial (EA) es la de mayor prevalencia y afecta múltiples aspectos de la vida de la persona que la padece (Lyketsos C, 2009).

Epidemiología de la EA

La enfermedad de Alzheimer, es la causa más común de demencia en general y la más frecuente entre los deterioros cognitivos de causa degenerativa.

Su incidencia aumenta con la edad y se va duplicando cada 5 años después de los 65 años (Garre-Olmo J, 2018).

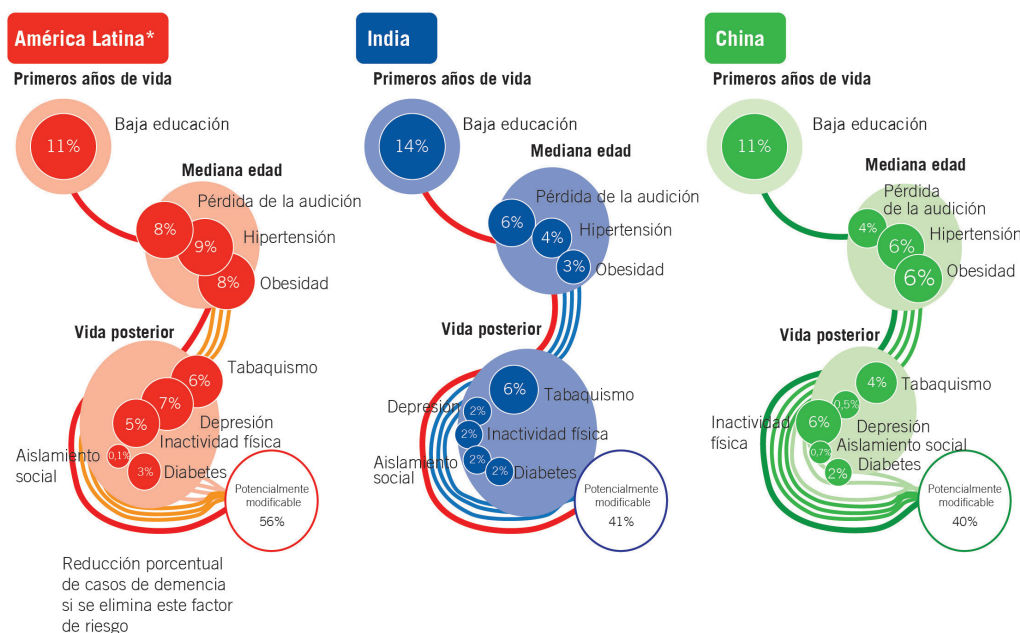
El número aproximado de personas viviendo con demencia es de 55 millones en 2019. Se calcula que aumentara a 139 millones en 2050 de acuerdo a los cálculos más recientes de la Organización Mundial de la Salud (Alzheimer's Disease International, 2022).

Factores de riesgo para la demencia y la EA

En el año 2020 se publicó un artículo muy interesante en Lancet en el cual se daba cuenta de los factores de riesgo (FR) más importantes para demencia. Lo interesante de esta publicación es que los FR modificables, a nivel global, eran de un 40% versus un 60% de los no modificables.

Un dato de sumo interés para nuestra región (Latinoamérica)

Figura 2



ca) es que los FR modificables se elevaban a un 56%.

En el listado de estos factores de riesgo es clave resaltar:

- Pobre educación
- Pérdida auditiva
- Hipertensión arterial
- Obesidad
- Tabaquismo
- Depresión
- Inactividad física
- Aislamiento social
- Diabetes

Lo interesante de estos datos es que podemos extrapolarlos, en parte, a los trastornos del sueño y muchos de ellos impactan negativamente en la calidad y eficiencia del mismo, tanto en la salud como en la enfermedad como por ejemplo la EA.

Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Alzheimer

Si bien la fenomenología de esta condición neuropsiquiátrica puede ser amplia los rasgos distintivos más frecuentes se pueden agrupar en tres grandes apartados: (Taragano F, 2019) (Cardinali D, 2007) (Brusco L, 2012)

- Cognitivos
- Conductuales
- Cronobiológicos.

La sintomatología cognitiva incluye, alteraciones de la memoria episódica anterógrada, disfunciones del lenguaje del tipo anomias, trastornos de las praxias y las gnosias, desorientación temporal y espacial, disfunción ejecutiva.

La semiología conductual incluye, apatía, elementos depresivos, agitación, trastornos de la personalidad, ideación delirante, ocasional comportamiento agresivo e irritabilidad.

Las alteraciones cronobiológicas son las que más nos interesan atendiendo a los fines de este artículo y sus manifestaciones más frecuentes son:

Alteraciones de la temperatura corporal, secreción de hormonas y especialmente del ritmo sueño-vigilia.

En el presente artículo vamos a ahondar en las alteraciones cronobiológicas presentes en esta enfermedad y dentro de las ritmopatías, los trastornos del sueño en particular.

Alteraciones del sueño en la enfermedad de Alzheimer

Los trastornos del sueño son todos los problemas relacionados con el dormir.

Estos incluyen la dificultad para el inicio o el mantenimien-

to del sueño, tener somnolencia excesiva durante el día, quedarse dormido en situaciones inapropiadas, alteraciones del ritmo sueño-vigilia y presentar conductas anormales durante el periodo de sueño (*National Health Institute*).

¿Cómo es el sueño en el adulto mayor?

Durante el envejecimiento hay cambios en el patrón de sueño tanto en calidad como en cantidad del mismo. Las alteraciones más comunes incluyen:

- Reducción total del tiempo de sueño.
- El sueño de ondas lentas (NREM especialmente fase 3) es más corto.
- Aumenta el tiempo de sueño superficial.
- Latencia aumentada del primer sueño REM.
- Insomnio (despertares frecuentes y sueño fragmentado).
- Síndrome de fase adelantada del sueño (las personas suelen dormirse más temprano).

• Trastorno de conducta del sueño REM, es una parasomnia en la cual la atonía fisiológica que acompaña a esta etapa del sueño se ve alterada y por tanto la persona experimenta una inusitada actividad motora durante la ensoñación la cual puede manifestarse desde movimientos simples hasta lanzar patadas o golpes de puño (Chokroverty, 2011) (Miranda JL, et al., 2015).

Todos estos cambios en la arquitectura del sueño tienen un impacto variable en las personas afectadas y pueden aumentar la susceptibilidad a padecer diferentes patologías.

En el tema que nos ocupa aumentan las posibilidades de la institucionalización de los pacientes (Rochelle E, et al., 2006).

Se alteran las capacidades intelectuales de las personas, ya que la somnolencia diurna excesiva limita la capacidad atencional (Oludamilola Salami, et al., 2011).

Por último, al estar disminuido el sueño, tanto en su fase REM como NREM (de ondas lentas) se perturban las capacidades restaurativas del mismo y la consolidación de la memoria (Kandel E, Schwartz J, Jessell T. 2001).

Fisiopatología

En el ser humano existe una compleja red interconectada y centros nerviosos encargados de la regulación de los ritmos sueño-vigilia.

En la zona anterior del hipotálamo se encuentran los centros reguladores del sueño y del ritmo circadiano. Otras regiones del sistema nervioso involucradas son el sistema reticular activador ascendente, el núcleo supraquiasmático (es considerado el reloj endógeno principal que regula estos ritmos), la protuberancia anular y la glándula pineal (Fuller P, et al., 2006).

En la Figura 3 se exponen estas estructuras anatómicas.

La melatonina, hormona reguladora por excelencia del sueño, se produce en la glándula pineal y su concentración aumenta considerablemente en la noche cuando disminuye la luz (Cipolla-Neto J, et al., 2018).

La acetilcolina es un neurotransmisor con múltiples funciones como por ejemplo, regulación de la actividad cerebral general durante el estado de alerta y en los ciclos de sueño y vigilia. También se ha implicado en los procesos de memoria y asociación (Bear M, Connors B, Paradiso M, 2016) (Flores Soto M, Segura Torres J, 2005).

En el caso de la demencia, los trastornos del sueño suelen ser marcadores de neurodegeneración de las vías y circuitos nerviosos que regulan los ritmos sueño-vigilia y la arquitectura del sueño (Rose KM, Lorentz R. 2010).

En la EA, la pérdida de inervación colinérgica en zonas mesiales del lóbulo temporal como el hipocampo y el córtex entorrinal, son sucesos muy importantes que explican, en par-

te, la afectación de la memoria declarativa. Esta hipofunción colinérgica contribuye al déficit mnésico y del sueño en esta enfermedad (Wenk G, 2003).

Se conoce que la disfunción de los ritmos circadianos que acontecen en la EA, se debe a pérdida neuronal progresiva en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo (Mc Curry SM et al., 2003).

Principales alteraciones del sueño en personas con enfermedad de Alzheimer

Las alteraciones del sueño en la EA afectan aproximadamente al 40% de las personas que sufren esta condición lo cual causa una importante disfunción psicofísica en el paciente y los cuidadores (Brusco L, Olivar N, 2021).

La presentación clínica es variada y las más frecuentes se citan a continuación: (Agüera Ortiz L, Martín Carrasco M, Sánchez Pérez M, 2021), (Alberca R, López Pousa S, 2011).

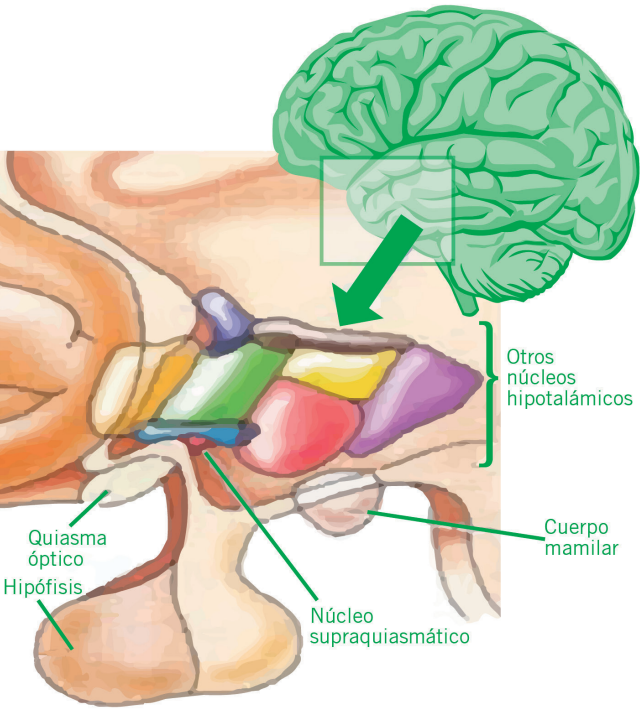
- Sueño fragmentado
- Tiempo total de sueño disminuido
- Despertares frecuentes
- Insomnio
- Somnolencia diurna excesiva
- Alteraciones del ritmo circadiano (avance de fase del sueño)
- Fenómeno de agitación vespéral (*sundowning*)

Si bien los diferentes trastornos del sueño asociados a la EA son heterogéneos, tienen en general como denominador común un sueño poco eficiente, de mala calidad y cantidad e impacto tanto nocturno como diurno.

Las alteraciones del sueño en personas afectada por esta patología no difieren demasiado a lo observado en adultos mayores sin demencia (Gabelle A, Dauvilliers Y, 2010).

El insomnio es una causa frecuente de disfunción del sueño en la demencia, la fragmentación del sueño, los despertares frecuentes y la reducción del tiempo total del mismo, contribuyen a la mayor necesidad de siestas diurnas, empeoramiento del enlentecimiento cognitivo y riesgo asociado de accidentes (caídas) y sobrecarga del cuidador (Vitiello MV, Borson S,

Figura 1



Elaboración propia.

Tabla 1

Escala	Parámetro que evalúa
Epworth Sleepiness Scale (Johns MB, et al., 1991)	Mide el nivel de somnolencia diurna con un puntaje desde 0 a 24 puntos. Siendo 11 el punto de corte, por encima de este valor debe estudiarse con detalle para determinar la causa.
Sleep Disorder Inventory (Tractenberg R, et al., 2003)	Determina la frecuencia, severidad y sobrecarga del cuidador de una persona con demencia tipo Alzheimer y trastornos del sueño. Esta escala determina como ha sido el sueño en el período previo a su administración.
Stanford Sleepiness Scale (Hoddes E, Dement W, Zarcone V, 1972)	Instrumento de 7 ítems que evalúa la somnolencia subjetiva.
Pittsburgh Sleep Quality Index (Buysse D, et al., 1989)	Evalúa 19 aspectos vinculados al sueño en el último mes, desde la menor a mayor dificultad para dormir.

2001) (Bhatt MH, Podder N, Chokroverty S, 2005).

Un síntoma disruptivo y generador de múltiples complicaciones en el sueño y la esfera conductual de las personas con EA es el fenómeno de agitación vespertal, síndrome del ocaso o “*sundowning*”.

La agitación vespertal es la exacerbación que generalmente ocurre al atardecer o por las noches, de sintomatología conductual, la cual altera el sueño nocturno (Boronat A, Ferreira-Maia AP, Yuang-Pang W, 2019).

Esta disfunción, que engloba problemas de sueño, conductuales y cronobiológicos, se manifiesta por: (Zhou et al., 2012)

- Desorientación témporo-espacial y confusión.
- Agitación, ansiedad excesiva y conductas motoras erráticas y sin sentido.
- Automatismos como vocalizaciones prolongadas y sin sentido.
- Disfunciones sensorio-perceptivas (alucinaciones, especialmente visuales).

La terapéutica de estas disfunciones del sueño es complejo y desafiante y se abordaran, sus aspectos básicos, en el apartado de tratamiento.

Abordaje diagnóstico

Las personas afectadas de demencia y enfermedad de Alzheimer en especial, tienen muy frecuentemente trastornos del sueño como parte de su cuadro clínico.

No existe un protocolo diagnóstico universalmente aceptado y se requiere un enfoque general e individualizado depen-

diendo de otros cuadros clínicos generales que pueda tener la persona.

En el caso de la demencia, además de la evaluación del paciente, es clave la entrevista con los familiares y cuidadores (Gil Gregorio P, 2010) (Blazer D, Steffens D, 2010) (Boland R, Verduin M, 2022).

En la evaluación general se debe incluir un examen clínico y neuropsiquiátrico, determinar el uso de fármacos o tóxicos que interfieran en el sueño, exámenes de laboratorio según sospecha clínica, escalas de cribado para alteraciones del sueño y, en casos particulares, estudios específicos de sueño como actigrafía, polisomnografía y otros (Yesavage J, et al. 2003) (Chokroverty S, 2009).

Las escalas más usualmente utilizadas para cribado de sueño en general y que también se aplican en la demencia son las que muestra la Tabla 1.

Enfoque terapéutico

El tratamiento de desórdenes neuropsiquiátricos como la enfermedad de Alzheimer es complejo y las disfunciones del sueño no escapan a esta dificultad.

Es clave tener en mente la comorbilidad, que en este grupo etario es muy frecuente, y la farmacoterapia para otros cuadros clínicos generales que pueda estar cursando el paciente.

En el manejo de los trastornos del sueño en la EA existen tres enfoques que son los que cuentan con mayor respaldo, ellos son: (Peter-Derex L, Yammine P, Bastuji H, Croisile B, 2015)

- Medidas higiénicas del sueño
- Terapia de luz brillante (TLB)
- Melatonina

La Tabla 2 detalla los puntos centrales de la higiene del sueño.

Cada una de estas recomendaciones debe adaptarse al entorno de la persona, ya sea su domicilio o una institución de cuidados especializada.

La terapia de luz brillante (TLB)

La luz juega un rol clave en la regulación de diversos ritmos como la temperatura corporal central, el ciclo circadiano de actividad y reposo y la melatonina entre otros (Wu YH, Swaab DF, 2007).

El núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo, que recibe información lumínica por el haz retinohipotalámico, es considerado el “reloj maestro” que sincroniza los ritmos cronobiológicos de todos los relojes biológicos. La injuria estructural del sistema nervioso central, que causa la EA, altera los distintos patrones circadianos y por tanto los ritmos sueño-vigilia se ven alterados en su sincronización (Roccro I,

Tabla 2

1. Establecer un horario regular para irse a dormir y despertarse.
2. Si tiene la costumbre de tomar siestas, que no excedan los 45 minutos de sueño diurno.
3. Evitar la ingesta excesiva de alcohol 4 horas antes de acostarse y no fumar.
4. Evitar la cafeína 6 horas antes de acostarse. Esto incluye café, té, bebidas con cafeína y chocolate.
5. Evitar los alimentos pesados o con alto contenido graso, picante, o ricos en azúcar, 4 horas antes de acostarse.
6. Hacer ejercicio regularmente, pero no justo antes de acostarse.
7. Usar ropa de cama cómoda.
8. Mantener la habitación bien ventilada, con una temperatura agradable.
9. Eliminar o bloquear el ruido que distrae, eliminar la mayor cantidad de luz posible. Para lo primero se aplica para el llamado «ruido blanco», que es aquel sonido que hace un ventilador, un televisor sin sintonizar y un aire acondicionado.
10. Usar la cama solo para dormir, evitando que esta sea un lugar de trabajo, lectura, etcétera.

World Sleep Society.

Smirni D, 2020).

La TLB consiste en la exposición lumínica, a una intensidad que varía entre 2500 a 10000 Lux (lux es la cantidad de nivel luminoso que se proyecta en una superficie) en un lapso de tiempo que varía entre 30 minutos y hasta 2 horas por día (Mishima K, Okawa M, Hozumi S, Hishikawa Y, 2000).

La TLB es un tratamiento útil pese a que varios estudios realizados sobre su eficacia no son randomizados. Pese a ello se recomienda como una terapéutica a implementar en los trastornos del sueño en la EA y otras demencias (Jun Song Isaac Tan et al., 2022).

Melatonina

La melatonina es un cronobiótico, citoprotector, inmunomodulador y antioxidante (entre muchas otras funciones) ampliamente distribuido en el ser humano y otras especies (Hardeland et al., 20119) (Cardinali D, Scacchi Bernasconi P, 2010).

Su uso, en los trastornos del sueño en la EA, ha resultado eficaz especialmente en el tratamiento del “*sundowning*” o agitación vespertal. Diversos autores hallaron mejorías significativas en la regulación de los ritmos sueño vigilia en adultos mayores con demencia (Cardinali et al., 2002) (Cohen- Mansfield et al., 2000).

La dosis usual varía entre 3 a 9 mg/día con buena tolerancia y escasos efectos adversos comparados con placebo (Brusco L et al., 1998).

Otras estrategias farmacológicas

El uso de neuropsicofármacos, para el tratamiento de los trastornos del sueño en la EA, debe ser evaluado con detalle, indicado y supervisado por especialistas con amplios conocimientos básicos y clínicos de la farmacología del sistema nervioso central, de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias.

Los agonistas gabaérgicos (benzodiacepinas, zolpidem, za-

leplon, zopiclona, eszopiclona y otros) se usan frecuentemente (especialmente en el insomnio) pero sus efectos colaterales (sedación, somnolencia diurna, amnesia anterógrada, ocasionales efectos paradójales e insomnio de rebote) limitan su uso en la población adulta mayor con demencia (Profenno L, et al., 2004).

Otro medicamento como trazodona (un antagonista de receptores subtipo 2 de serotonina y agonista parcial de receptores de serotonina 1A) resulta parcialmente útil y no está exento de eventos adversos complicados, especialmente sedación excesiva e hipotensión ortostática (Jufe G, 2017).

Mirtazapina, un bloqueante multirreceptorial con efecto sedativo, se ha ensayado en dosis bajas (15 mg/día) (Wiegand M, et al., 2008).

Finalmente los fármacos bloqueantes dopaminérgicos, antagonistas dopaminérgicos y serotoninérgicos (antipsicóticos de 1°, 2° y 3° generación) no están exentos de controversias y complicaciones graves en personas con demencia, los eventos adversos más complicados son a nivel cardio y cerebrovasculares (Riesgo aumentado de ictus).

Ello llevo a la *Food and Drug administration* (FDA) de Estados Unidos a publicar un *warning* (advertencia) sobre el uso de estas moléculas en este segmento poblacional con patologías neuropsiquiátricas como las demencias (FDA, 2005).

Por este motivo la indicación de los antipsicóticos debe realizarse con suma precaución, valorando cada caso en particular y previendo los posibles efectos adversos.

No obstante ello, los fármacos que tienen un efecto sedativo y evidencia de utilidad en el sueño algunos fenómenos conductuales en la demencia son, quetiapina en dosis de 12,5 a 25 mg por noche, risperidona 0,5 a 1 mg y olanzapina 2,5 a 5 mg siempre administrados por la noche (Rocca P, et al., 2007).

Como vemos, el manejo clínico, farmacológico y no farmacológico de esta enfermedad es un desafío para el profesional tratante y debe valorarse cada caso en particular y adaptar la terapéutica de acuerdo con las características clínicas de cada paciente y de su entorno.

Bibliografía

- 1. Sarubbo L, Tamosiunas G, Bocchino S. “Trastornos del sueño. Parte II. Sus efectos y su neurobiología, Psicofarmacología 2018; 108:26-30.
- 2. Harrington J, Lee- Chiong T. Basic biology of sleep. DentClin North Am 2012; 56:319-30.
- 3. Cardinali D. 2007. Neurociencia aplicada, sus fundamentos. Editorial Médica Panamericana.
- 4. España RA, Scamell TE. Sleepneurobiologyfrom a clinicalperspective. Sleep 2011; 34: 845-58.
- 5. Phillips B, Ancoli-Israel S. Sleepdisorders in theelderly. SleepMed 2000; 2: 99-114.
- 6. Chokroverty S. 2009. Physiologicchanges

in sleep. In Chokroverty S, editor Sleepdisorders medicine. Basic science, technicalconsiderations and clinicalaspects. 3 rdedition. Saunders-Elsevier, pages 81-104.

- 7. Lyketsos C. Demencia y síndromes cognitivos más leves. En Blazer D, Steffens D.2010. Tratado de psiquiatría geriátrica. 4° edición. Elsevier.
- 8. Acosta D, Brusco L, Fuentes Guglielmetti P, Guerra M, Mena R, Nitrini R, Trujillo de los Santos Z, Ventura R. 2012. La enfermedad de Alzheimer, diagnóstico y tratamiento: una perspectiva latinoamericana. Editorial Médica Panamericana.
- 9. Garre-Olmo J. Epidemiology of Alzheimer’s-

disease and otherdementias. RevNeurol 2018 Jun 1; 66 (11): 377-386.

- 10. Alzheimer’sDisease International (ADI). WorldReport 2022.
- 11. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Benerjee S, et al. Dementia-prevention, intervention, and care: 2020 report of TheLancetCommission. TheLancetCommissions, volume 396, issue10248, p 413-446, August 08, 2020.
- 12. Taragano F. 2019. Deterioro cognitivo: un desafío en clínica médica y atención primaria. Gerontopsiquiatría. 1° edición. Laboratorio Gador.
- 13. Cardinali D. 2007. Neurociencia aplicada, sus fundamentos. Editorial Medica Panamericana-

na, caps 14 y 15.

- 14. Brusco L. 2012. Trastornos del sueño y de los ritmos biológicos en la enfermedad de Alzheimer. Editorial Salerno.
- 15. NationalHealthInstitute. Recuperado 12 de febrero 2023.<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000800.htm>.
- 16. Chokroverty S. 2009. Sleepdisordersmedicine. Basic science, technical considerations and clinical aspects. 3rd edition. Saunders-Elsevier.
- 17. Miranda et al. Demencia y sueño, en Sociedad española de sueño, editores Tratado de Medicina del sueño. 2015, pag 805-811. Editorial Médica Panamericana.
- 18. Rochelle E, et al. Characterizinsleepproblems in personswithAlzheimer'sdiseaseand normal elderly, J Sleep Res, (2006) 15, 97-103.
- 19. Oludamilola Salami, et al. Treatment of sleepdisturbances in Alzheimer'sdementia. Int J GeriatrPsychiatry (2011) 26: 771-782.
- 20. Kandel E, Schwartz J, Jessell T. 2001. Principios de Neurociencia. 4ª ed. Mc Graw-Hill.
- 21. Fuller P, et al. Neurobiology of thesleep-wakecycle: sleeparchitecture, circadianregulation and regulatoryfeedback. J BiolRhythms, 2006; 21:482-93.
- 22. Cipolla Neto J, Gaspar do Amaral F. Melatonin as a hormone: new physiological and clinicalinsights. Endocrinereviews, vol 39, issue6, 2018, pages 990-1028.
- 23. Bear M, Connors B, Paradiso M. 2016. Neurociencia, la exploración del cerebro. 4ª ed. WoltersKluwer.
- 24. Flores Soto M, Segura Torres J. RevMex-Neurosci, vol 6, número 4, Julio-Agosto 2005.
- 25. Pinel J. Biopsicología. 2001. 4ª ed. Pearson.
- 26. Rose KM, Lorentz R. Sleepdisturbances in dementia. J GerontolNurs 2010; 36 (5): 9-14.
- 27. Wenk G. Neuropathologicchanges in Alzheimer'sdisease. J ClinPsychiatry 2003; [suppl 9]: 7-10.
- 28. Mc Curry SM, Ancoli-Israel S. Sleepdysfunction in Alzheimer'sdisease and otherdementias. Currtratoptionsneurol, 2003; 5: 261-72.
- 29. Brusco LI, Olivar N. 2021. Manual de actualización de la enfermedad de Alzheimer. Akadía Editorial.
- 30. Agüera Ortiz L, Martín Carrasco M, Sánchez Pérez M. 2021. Psiquiatría Geriátrica. Elsevier.
- 31. Alberca R, López Pousa S. 2011. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Editorial Médica Panamericana.
- 32. Gabelle A, Dauvilliers Y. Editorial: sleep and dementia. J NutrHealthAging, 2010; 14 (3): 201-2.
- 33. Vitiello MV, Borson S (2001) Sleepdisturbances in patientswithAlzheimer'sdisease: epidemiology, pathophysiology and treatment. CNS Drugs 15: 777-796.
- 34. Bhatt MH, Podder N, Chokroverty S. Sleep and neurodegenerativedisorders. Seminneurol 2005; 25: 39-51.
- 35. Boronat A, Ferreira Maia AP, YuangPang W. Sundown síndrome in olderpersons: a scopin-greview. Journal of americans medical director-sassociation. Vol 20, issue 6, June 2019, pages 664-671.
- 36. Zhou QP, et al. Themanagement of sleep and circadiandisturbances in patientswithde-mementia. Currneurolneurosci (2012) Apr; 12 (2): 193-204.
- 37. Gil Gregorio. 2010. Tratado de Neuropsi-cogeriatría. Ergon.
- 38. Blazer D, Steffen D. 2010. Tratado de Psi-quiatria Geriátrica. Elsevier.
- 39. Boland R, Verduin M. 2022. Kaplan y Sadock Sinopsis de Psiquiatría. WoltersKluwer.
- 40. Yesavage J, et al. Development of diag-nosticcriteriafordefining sleepdisturbances in Alzheimer'sdisease. J GeriatrPsychiatryNeurol (2003) 16:131.
- 41. Chokroverty S. Aproximación al paciente con alteraciones del sueño. En Chokroverty S. 2011. Medicina de los trastornos del sueño, aspectos básicos, consideraciones técnicas y aplicaciones clínicas. Elsevier.
- 42. Johns MB, et al. A new methodformeasur-ingdaytimesleepiness: theEpworthsleepinessscale. Sleep (1991) Dec; 14 (6): 540-5.
- 43. Tractenberg R, Singer C, Cummings J, Thal L. Thesleepdisorderinventory: aninstrum-entforstudies of sleepdisturbance in personswithA-lzheimer'sdisease. Volume 12, issue 4, decem-ber 2003, pages 331-337.
- 44. Hoddes E, Dement W, Zarcone V. Thedeve-lopment and use of theStanfordsleepinessscale (SSS) Psychophysiology, 9. 150 (1972).
- 45. Buysse D, et al. The Pittsburgh sleepqua-lityindex: a new instrumentforpsychiatrypractice and research. Psychiatry Res (1989) May; 28 (2): 193-213.
- 46. Peter-Derex L, Yommine P, Bastuji H, Croisile B. Sleep and Alzheimer'sdiseaseSleep-medrev. 2015 Feb; 19: 29-38.
- 47. WorldSleepSociety. Recuperado 12 de febrero 2023.<https://worldsleepday.org/usetool-kit/resources/10tips-for-better-sleep>.
- 48. Roccaro I, Smirni D. Fiat lux. The light became therapy. Anovew and thebright light therapy in Alzheimer'sdiseasesleepdisorders. Journal of Alzheimer'sdisease, vol 77, n° 1 pp 113-125. 2020.
- 49. Mishima K, Okawa M, Hozumi S, Hishi-kawa Y. Supplementary administration of arti-ficial bright light and melatonin as potent treat-ment for disorganized circadianrest-activity and dysfunction alautonomic and neuroendocrine systems in institucionalized dementelderly per-sons. ChronobiolInt 2000 May; 17 (3): 419-32.
- 50. Wu YH, Sweeb DF. Disturbance and stra-tegiesforreactivations of thecircadianrhythmsys-tem in aging and Alzheimer'sdisease. Sleepmed 2007; 8: 623-36.
- 51. Jun Song Isaac, LingJieCheng, EeYuee Chan, Ying Lau, SiewTiangLau. Light therapyfor-sleepdisturbances in olderadultswithdementia: a systematicreview, me-analysis and meta-regres-sion. Sleep Medicine, vol 90 February 2022, pages 153-166.
- 52. Hardeland, et al. Melatonin: a pleiotro-picregulatemoleculeProgress in neurobiology. 2011, 93, 350-384.
- 53. Cardinali D, Scacchi Bernasconi P. Chro-nophysiology of melatonin: therapeuticimpli-cations. The open neuroendocrinologyjournal 2010, 3, 72-84.
- 54. Cardinali D, Brusco L, Liberchuk C, Furio A. 2002b. Review. The use of melatonin in Al-zheimer'sdisease. Neuroendocrinollett 23, suppl 1: 20-23.
- 55. Cohen- Mansfield J, Garfinkel D, Lipson S. 2000. Melatonininfortreatment of sundowning in elderlypersonswithdem. ArchGerontolGeriatr 31: 65-76.
- 56. Brusco L, Marquez M, Cadinali D. me-latoninintreatmentstabilizeschronobiologic and cognitivesymptoms in Alzheimer'sdisease. Neu-roendocrinologyletters, vol 19 (1998) n° 3, pp 111-115.
- 57. Profenno L, et al. Pharmacologicalmana-gement of agitation in Alzheimer'sdiseaseDe-mentGeriatCogDisord (2004); 17 (1-2): 65-77.
- 58. Jufe G. 2017 Psicofarmacología práctica. Editorial Polemos.
- 59. Wiegand M, et al. Antidepressantsfortreat-ment of insomnia: a suitableapproach? Drugs, 2008; 68 (17): 2411-7.
- 60. PublicHealthAdvisory: deathswithantipsy-choticsinelderlypatientswithbehavioral distur-bances. Food and drugsadministration 20025.
- 61. Rocca P, et al. Risperidone, olanzapine and quetiapine in thetreatment of behavioral and psychologicalsymptoms in patientswithA-lzheimer'sdisease; preliminaryfindingsfrom a naturalisticretrospectivestudy. PsychiatryClin-Neurosci (2007) 61 (6): 622-629.