

ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710

REVISTA LATINOAMERICANA DE PSICOFARMACOLOGÍA Y NEUROCIENCIA // DIRECTOR: Prof. Dr. LUIS MARÍA ZIEHER // AÑO 19 - N° 113 - MAYO DE 2019

SCIENS
EDITORIAL

psicofarmacología 113

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

Sección de ética

04 | Sobre las éticas y lo ético. La ética como disciplina del comportamiento humano.

Prof. Dr. Luis Allegro

Artículos y revisiones

05 | Neurobiología aplicada y farmacodinamia de los antidepresivos ISRS

Dr. Héctor Alejandro Serra, Dr. Santiago Alfredo Muñoz

12 | Clínica de la hiperamonemia por ácido valproico y carbamazepina en personas viviendo con VIH: reporte de casos y fisiopatología

Dr. Martín J Mazzoglio y Nabar, Dr. Santiago A Muñoz, Dra. Milagros M Muñoz, Dr. Gabriel Schraier

24 | Modificaciones inducidas por exposición a estrés en etapas tempranas del neurodesarrollo. Vulnerabilidad y consecuencias en la vida adulta

Dr. Mariano E. Ramborger, Dra. Macarena R. Varela, Dra. Carla Algarrañaz, Dra. Laura R. Guelman, Dra. Gabriela B. Acosta

Objetivo de la publicación

La edición y publicación de la revista Psicofarmacología, subtitulada 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

Pablo Terrens

Director Editorial Sciens.

Médico, Universidad de Buenos Aires (UBA).

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 Martín 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

Marcelo Mora

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

EDITOR EN JEFE PARA LA REPÚBLICA ORIENTAL

DEL URUGUAY

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.

SCIENS EDITORIAL

Av. García del Río 2585 - Piso 12 - Dto. A - CABA (C1429DEB), Argentina. Tel/Fax. (54 11) 2092 1646 / 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.

Corrección de estilo y gramatical Prof. Amalia Dellamea, Diseño DCV Leandro Otero, Impreso en Artes Gráficas del Sur, Av. Australia 2924 - CABA - Argentina.



Sobre las éticas y lo ético.

La ética como disciplina del comportamiento humano

La palabra **ética** viene del griego *ethos* que significa costumbre. La palabra **moral**, viene del latín y también significa costumbre. Ambos términos se refieren a las costumbres y a la forma de vivir. Hoy preferimos especificar que este término **ético** se refiere al *comportamiento humano*. Esto lo podemos referir al comportamiento en la forma de vivir, en el ejercicio de la profesión o en cualquier otro quehacer de la conducta humana. Para decirlo en forma sencilla, lo que interesa es estudiar lo bueno y diferenciarlo de lo malo en el comportamiento humano. En forma sintética se puede definir a la ética como la disciplina que estudia la bondad o la maldad de los actos humanos. La **ética en medicina** se refiere al comportamiento médico en el ejercicio de la profesión.

Cuando uno se pregunta qué es la ética y se dispone a investigar sobre el tema, se puede ver en un somero recorrido de la historia del pensamiento humano, que aparecen diversas éticas. El criterio utilizado en la forma de pensar es el que las define.

Para **Platón y Aristóteles** lo ético consistía en el desarrollo de las **virtudes**. La actividad intelectual conseguía la mayor felicidad. Por lo tanto, para poder dedicarse a la intelectualidad se imponía **la ética del amo y el esclavo**: esto significaba que para poder dedicarse a la actividad intelectual, por ejemplo la filosofía, en forma intensiva no le quedaba tiempo para ocuparse de las tareas necesarias para el mantenimiento personal. Por lo tanto, era necesaria la presencia del esclavo para que se ocupara de dicho mantenimiento.

Para **John Stuart Mill** lo importante es desarrollar una **ética utilitarista**: solamente una actividad intelectual perfecta logra la felicidad. Lo ético es desarrollar toda aquella actividad que logre la mayor felicidad.

Max Scheler desarrolla una **ética de los valores**: tienen el carácter de ser absolutos e intencionales. La intención juega un rol importante en la calificación de los valores y en la evaluación de los comportamientos basados en ellos. El comportamiento y la vida se enriquecen en la medida que la persona descubre nuevos valores y los desarrolla. El compromiso, la responsabilidad, la amistad, la lealtad son ejemplos de estos valores.

Immanuel Kant propone la ética del deber: *"Obra sólo según aquella máxima que puedas querer que se convierta en ley universal"*. Este pensamiento se conoce con el nombre de **imperativo categórico**. La ética se maneja por normas que provienen de la propia conciencia y no del exterior. Están gobernadas por la razón y no por los caprichos personales.

Epicuro desarrolla la **ética hedonista o del placer**. El bien se desarrollaba en todo aquello que produjese placer, especialmente el placer corporal. Epicuro decía: "el principio de todo bien es el placer del vientre... no sé qué idea me forjaría acerca del bien... si suprimiese los placeres del beber y del comer, del oído y de la vista y los de Venus". Para Epicuro el placer como objetivo importante de vida era la clave de la

felicidad; para esto es fundamental desarrollar la capacidad para experimentar el placer en forma total e indefinida. El desarrollo de esta disposición está calificado cuando se logra la mayor maximización del placer.

Hume, Ayer y Stevenson son los promotores del **emotivismo**. Es un enfoque individualista que se centra en el "interés por sí mismo". La "relación con el otro" y la convivencia es aceptada o rechazada. Esto depende de que la relación provoque satisfacción o disgusto. Las condiciones de la vida social plantean limitaciones que requieren ser toleradas. Si esto no ocurre la relación es rechazada. Las éticas postmodernas se ubican dentro del emotivismo. Por lo tanto, la ética está regida por los afectos y la voluntad; nunca por el intelecto ni por la razón. La fórmula puede ser sintetizada en: "yo acepto esto", o "yo rechazo aquello".

Marx y Engels aportan un enfoque social de la ética y postulan que "lo bueno" es todo aquello que promueve una sociedad sin clases diferentes especialmente de carácter socioeconómico.

Hare propone el **decisionismo o preferencialismo** haciendo que los principios éticos surjan de decisiones libres que hacen que una cosa se valore más que otra. Son las propias decisiones y las propias preferencias las que dan el marco ético de cada persona, siempre que las mismas no sean completamente irracionales y que puedan lograr un cierto marco de consenso social para ser aplicadas. Esto de alguna manera significa que cada uno va promoviendo las normas del grupo social al que pertenece. Las decisiones generalmente aprovechan los principios éticos conocidos para la adaptarlos a las propias necesidades. Respetan los principios éticos del pasado porque son el producto de la experiencia acumulada en siglos, pero surge la necesidad de cambiarlos y adaptarlos a las circunstancias de la actualidad.

En mi opinión, la ética que mejor puede ser aplicada al comportamiento médico surge de las ideas de Jaime Balmes.

Jaime Balmes, fue jesuita filósofo y teólogo original que no pertenece a ninguna escuela o corriente en particular. Escribió sobre una ética basada en el **desarrollo de lo bueno**. Distinque dos conceptos: 1) de desarrollo, y 2) de lo bueno.

1) El concepto de **desarrollo** se lo ha comprendido mejor en biología: es un proceso por el que un organismo evoluciona desde su origen hasta alcanzar el mayor grado de madurez. A su vez **madurez** es el punto de desarrollo en el que se ha logrado el más alto grado de eficacia en el comportamiento.

2) El concepto de **lo bueno** surge de la evaluación de lo que el comportamiento produce. O sea, del producto y de las consecuencias que surgen de un comportamiento dado.

La aplicación de estos conceptos tan simples al comportamiento de todo profesional del campo de la medicina -incluido el equipo médico en su totalidad- significa el ejercicio de un aprendizaje permanente y una aplicación de lo mejor en la praxis médica.

Dr. Héctor Alejandro Serra (1) , Dr. Santiago Alfredo Muñoz (2)

Fecha de recepción: 4 de diciembre de 2018
Fecha de aceptación: 11 enero de 2019

1. Médico especialista en Farmacología, Universidad de Buenos Aires (UBA).
Profesor Adjunto, 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA).
Profesor Titular, Cátedra de Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas (UCA).
2. Médico especialista en Psiquiatría.
Magister en Psicofarmacología, Neuroscience Education Institute (NEI).
Cursante de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología (UBA).
Docente Auxiliar de Primera, 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA).

Neurobiología aplicada y farmacodinamia de los antidepresivos ISRS

Resumen

La ansiedad es uno de los síntomas nucleares en torno a los distintos cuadros de ansiedad, ya sea el trastorno de pánico, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno obsesivo compulsivo, el trastorno de ansiedad social, y el trastorno de estrés post traumático. Los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) han demostrado muy buena efectividad en el tratamiento de los diversos trastornos de ansiedad, pero es relevante notar que no todos los pacientes llegan a niveles adecuados de respuesta terapéutica.

Estas diferencias interindividuales revelan que es necesaria una comprensión más profunda de la fisiopatología y neurobiología de los trastornos de ansiedad. El objetivo de este trabajo es poder considerar los mecanismos moleculares básicos de la ansiedad, así como la actividad de los distintos receptores serotoninérgicos, que interactúan con estructuras del encéfalo relacionadas con síntomas ansiosos.

Palabras clave

Ansiedad – ISRS – Receptores – Neurobiología – Fisiopatología – Terapéutica.

Serra Héctor Alejandro, Muñoz Santiago Alfredo "Neurobiología aplicada y farmacodinamia de los antidepresivos ISRS". *Psicofarmacología* 2019;113:5-11.

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

Introducción

La ansiedad constituye uno de los síntomas nucleares de los distintos cuadros de ansiedad, ya sea el trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), trastorno de ansiedad social (TAS) y el trastorno de estrés post traumático (TEPT). Los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) han demostrado una muy buena efectividad en el tratamiento de los diferentes trastornos de ansiedad, pero es relevante notar que no todos los pacientes llegan

a niveles adecuados de respuesta terapéutica (1).

Estas diferencias interindividuales revelan que es necesaria una comprensión más profunda de la fisiopatología y neurobiología de los trastornos de ansiedad. El objetivo de este trabajo es poder considerar los mecanismos moleculares básicos de la ansiedad, así como la actividad de los distintos receptores serotoninérgicos, que interactúan con estructuras del encéfalo relacionadas con los síntomas ansiosos.

Neurobiología de la Ansiedad

Desde la perspectiva actual se puede entender la ansiedad

como una respuesta emocional compleja, y que en su génesis se encuentran involucradas varias estructuras del sistema nervioso central (SNC). Las zonas implicadas en las respuestas a la ansiedad son el sistema límbico y zonas paralímbicas, como la corteza prefrontal (CPF) y la corteza orbitofrontal (COF) (2, 3).

Asimismo, investigaciones dieron cuenta que muchas otras estructuras del SNC tienen conexiones con el sistema límbico como la sustancia gris periacueductal, locus coeruleus, núcleos del rafe dorsal, área tegmental ventral y formación reticular (3), por lo que el procesamiento de la ansiedad no está solo limitado al sistema límbico y la corteza cerebral.

Desde la perspectiva de los sistemas neuronales, el miedo y la ansiedad parecen estar controlados por 2 circuitos principales: un circuito involucrado en las respuestas innatas más primarias, y aquellos circuitos relacionados a las respuestas ante situaciones más complejas que requieren de moderación y adaptación del sujeto al medio ambiente.

Una de las zonas mejor abordadas por las investigaciones es la **corteza prefrontal**, la cual está particularmente implicada

en la atenuación de las respuestas a estímulos inductores de ansiedad (4). Por otro lado, ha sido propuesto que la **amígdala** es hipersensible a estímulos amenazantes y que la respuesta de la **corteza prefrontal ventromedial** se encuentra limitada en aquellos pacientes con trastornos de ansiedad, lo que resulta en una regulación inadecuada de sus respuestas a los estímulos inductores de ansiedad (5, 6).

Farmacodinamia de los ISRS aplicada a la ansiedad

La imposibilidad de poder reportar los cambios neurobiológicos *in vivo* posterior a la administración de los antidepresivos en humanos implica la falta de reportes en la actualidad sobre la influencia de los antidepresivos a nivel de las conexiones sinápticas. Si bien esta respuesta tendrá que esperar varios años de estudios post mortem sobre las sinapsis humanas, actualmente esta temática pudo ser examinada en modelos de roedores (6).

Se encuentra descrito en la bibliografía que el grupo de los ISRS no tienen influencia en la cantidad de sinapsis en los ratones sin efectos estresores, pero si pueden bloquear o revertir los déficits sinápticos en roedores sometidos a con-

Figura 1



diciones de estrés (7). Asimismo, otro punto importante es que el rescate que se hace de la pérdida de la sinapsis es en base a la administración crónica de los antidepresivos. Esto es consistente con la latencia terapéutica descrita para este grupo de psicofármacos (8). Por otro lado, no se puede dejar de mencionar que los antidepresivos ISRS aumentan el número de células de la glía en la corteza prefrontal, por esto último y dado que la glía presenta funciones de soporte metabólico neuronal, podría ser vital en torno de la complejidad dendrítica y la densidad sináptica en respuesta al estrés (9).

Es conocido que el efecto de la exposición a los antidepresivos ISRS es el aumento de la serotonina en la brecha sináptica (10). Además, mediante la administración crónica de los ISRS se generaría una mejora en la neurotransmisión serotoninérgica, debido a que mayor cantidad de serotonina liberada a través de los axones que se generan en los núcleos del rafe (11). Este último núcleo es uno de los centros más importantes de generación de serotonina para el sistema nervioso central. La serotonina que se intenta modular con la administración de los antidepresivos, muestra una clara dependencia del tipo de receptor estimulado, así como también, de la zona cerebral implicada (12). Los efectos moduladores están mediados por las 7 familias de receptores que se localizan en variadas zonas del encéfalo, y si bien es poco conocida la mayor implicancia de los receptores serotoninérgicos en torno a los efectos clínicos de los ISRS, nuevas investigaciones permiten conocer más la función de algunos de estos receptores.

Receptores serotoninérgicos

5-HT_{1a}: estos receptores, cuando están distribuidos en la zona somatodendrítica de la neurona actúan como autorrecep-

tores con una modulación negativa luego de los incrementos de serotonina en esta zona (13). La desensibilización posterior de estos es lo que se plantea como la causa de la demora en el efecto terapéutico de los ISRS, por ende, al desensibilizarse el receptor se libera el “freno” sobre la neurotransmisión serotoninérgica. A su vez, la ansiedad parecería estar modulada negativamente por la estimulación del receptor 5-HT_{1a} y este efecto parecería ser mediado por la señalización serotoninérgica post sináptica originada en este receptor (14, 15). Es lógico hipotetizar que mediante el mecanismo de acción de los ISRS que optimizan la neurotransmisión serotoninérgica, la serotonina pueda estimular a los receptores postsinápticos inhibitorios en las zonas relacionadas a la ansiedad o el estrés. En relación a esto último, las investigaciones que relacionan al receptor 5-HT_{1a}, con el incremento de la actividad inhibitoria de neuronas piramidales concuerdan con esta hipótesis (16).

5-HT_{2a}: experimentos en animales han demostrado que la señalización emitida por el receptor 5-HT_{2a} es ansiogénica, en oposición a los efectos anteriormente descritos para el receptor 5-HT_{1a} (17). A su vez, es importante remarcar que la activación de este receptor, así como también, su señalización intracelular es compleja en los seres humanos, ya que se han encontrado respuestas paradójales con aumento de ansiedad con la administración de agonistas del receptor como el LSD durante episodios de intoxicación aguda, y a la vez esa ansiedad generada puede ser disminuida cuando se realizaron ensayos prolongados con el principio activo (17).

5-HT₄: En la actualidad los estudios preclínicos no han podido definir el papel de los receptores 5-HT₄ en la ansiedad,

Tabla 1

Fármacos de primera línea para el tratamiento del Ataque de Pánico. Guías de tratamiento internacionales

Fármacos	Ghía NICE	Guía de tratamiento farmacológico de la ansiedad, TOC y TEPT	Guía de la Asociación Británica de Psicofarmacología	Guía Canadiense para el manejo de ansiedad, TEPT y TOC	Federación Mundial de sociedades de Psiquiatría Biológica
Sertralina	1° línea	1° línea	1° línea	1° línea	1° línea
Escitalopram					
Paroxetina / Paroxetina LC					
Citalopram					
Fluoxetina					
Fluvoxamina					
Venlafaxina XR					

pero si mediante la investigación de los agonistas específicos del receptor 5-HT₄ se ha podido demostrar que su activación presenta acciones moleculares y de conducta similares a la administración de los ISRS. Estos cambios moleculares incluyen la activación de señalización intracelular que genera una mayor transcripción del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, en su sigla en inglés) (18).

5-HT_{1b}, 5-HT_{1d}, 5-HT₇: Así como se ha podido conocer el papel del receptor 5HT_{1a} en la regulación negativa de la liberación de serotonina, recientemente se ha podido conocer el efecto de *feedback* negativo en la liberación de serotonina mediado por los receptores 5-HT_{1b}, 5-HT_{1d}, 5-HT₇. El antagonismo parcial o total de estos últimos, interfiere con sus funciones de *feedback* negativo, por lo tanto se disminuye su función inhibitoria de la liberación de serotonina (19, 20).

Indicaciones terapéuticas de los ISRS

1. Ataque de Pánico

Los **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)**, según la evidencia actual, constituyen el tratamiento de primera elección de inicio para los pacientes con trastorno de pánico (21-26). Las dosis utilizadas frecuentemente en este tipo de pacientes son las siguientes:

- Sertralina (50 a 200 mg/día).
- Paroxetina (20 a 60 mg/día).
- Paroxetina de liberación controlada (12,5 a 75 mg/día).
- Escitalopram (10 a 20 mg/día).
- Citalopram (10 a 60 mg/día).
- Fluoxetina (20 a 60 mg/día).
- Fluvoxamina (100 a 300 mg/día).

En relación a los **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)**, la venlafaxina de liberación extendida (XR) en dosis de 75 a 225 mg tiene una demostrada efectividad entre todos los antidepresivos duales.

2. Trastorno de Ansiedad Generalizada

Los grupos terapéuticos frecuentemente sugeridos para el tratamiento de primera elección del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) son los **ISRS**, los **antidepresivos duales** y la **pregabalina** (21-27). Dentro de los ISRS se destacan el escitalopram, la sertralina, paroxetina y la paroxetina de liberación controlada (LC). El otro grupo terapéutico que demostró eficacia clínica en el manejo de los pacientes con TAG son los antidepresivos duales (ISRSN), como la venlafaxina de liberación extendida (XR) y la duloxetina. La pregabalina también se encuentra sugerida como opción terapéutica de primera línea para el tratamiento de pacientes con TAG y está aprobada por la FDA y la ANMAT.

Tabla 2

Líneas de tratamiento del TAG. Guías de tratamiento internacionales

Fármacos	Ghía NICE	Guía de tratamiento farmacológico de la ansiedad, TOC y TEPT en la atención primaria	Guía de la Asociación Británica de Psicofarmacología	Guía Canadiense para el manejo de ansiedad, TEPT y TOC	Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológica
Sertralina	1° línea	1° línea	1° línea	1° línea	1° línea
Escitalopram					
Paroxetina / Paroxetina LC					
Citalopram					
Fluoxetina					
Fluvoxamina					
Venlafaxina / Venlafaxina XR	2° línea	1° línea	2° línea	1° línea	1° línea
Duloxetina					
Agomelatina					
Pregabalina					

3. Fobia Social

Los **antidepresivos ISRS** y la **venlafaxina** son opciones terapéuticas de primera elección en el tratamiento de la fobia social (23-26, 28). Asimismo, algunas guías sugieren la administración como primera línea de tratamiento a la pregabalina. Los únicos antidepresivos ISRS aprobados para el tratamiento de la fobia son los siguientes:

- Paroxetina.
- Sertralina.
- Escitalopram.

La fluvoxamina actualmente está aprobada en Argentina solamente para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) y el trastorno obsesivo compulsivo (TOC), no para la fobia social. La **pregabalina** se encuentra en la misma situación ya que está aprobada solamente para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) y diversas patologías neurológicas (fibromialgia, dolor neuropático diabético y post-herpético, epilepsia). La **venlafaxina**, en sus dos formas de liberación farmacocinética (liberación inmediata y liberación extendida), se encuentra aprobada regulatoriamente por varias autoridades sanitarias para el tratamiento de la fobia social.

4. Trastorno Obsesivo Compulsivo

La **clomipramina** y los **ISRS** han sido la piedra angular del tratamiento del TOC. Los antidepresivos ISRS se aconsejan como primera línea de tratamiento (24, 26, 29, 30). Los antidepresivos ISRS presentan una eficacia demostrada en el tratamiento del TOC. Solamente 4 de los 6 ISRS tiene la indicación terapéutica avalada por la FDA: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina. Es importante destacar que gran parte de los pacientes mejorarán con dosis mayores de antidepresivos a las usualmente utilizadas para otros trastornos de ansiedad o la depresión.

5. Trastorno por Estrés Postraumático

Los **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)** han sido los fármacos más ampliamente estudiados para el tratamiento del TPET. Los únicos ISRS aprobados por la FDA para el tratamiento del TPET son:

- Sertralina.
- Paroxetina.
- Fluoxetina.

Actualmente, los ISRS constituyen el tratamiento de primera línea del TPET ya que reducen los síntomas característicos del TPET y mejoran la funcionalidad y calidad de vida de los pacientes (24, 25).

Tabla 3

Fármacos de primera línea para el tratamiento de la fobia social de acuerdo a distintas guías de tratamiento internacionales

Fármacos	Ghía NICE	Guía de tratamiento farmacológico de la ansiedad, TOC y TEPT en la atención primaria	Guía de la Asociación Británica de Psicofarmacología	Guía Canadiense para el manejo de ansiedad, TEPT y TOC	Federación Mundial de sociedades de Psiquiatría Biológica
Sertralina	1° línea	1° línea	1° línea	1° línea	1° línea
Escitalopram	1° línea	1° línea	1° línea	—	1° línea
Paroxetina / Paroxetina LC	2° línea	1° línea	1° línea	1° línea	1° línea
Citalopram	—	2° línea	—	2° línea	—
Fluoxetina	—	—	1° línea	2° línea	—
Fluvoxamina	2° línea	1° línea	1° línea	1° línea	1° línea
Venlafaxina / Venlafaxina XR	2° línea	1° línea	—	1° línea	1° línea
Pregabalina	—	1° línea	—	—	—

Tabla 4

Dosis diarias de ISRS usadas en TOC	
Antidepresivos	Rango de dosis diaria
Sertralina	50-200 mg
Paroxetina	40-60 mg
Escitalopram	10-20 mg
Fluoxetina	40-60 mg
Citalopram	20-60 mg
Fluvoxamina	100-300 mg

Tabla 5

Fármacos

Ghía NICE

Guía Canadiense para el manejo de ansiedad, TEPT y TOC

Guía práctica para el tratamiento de pacientes con TOC de la Asociación Psiquiátrica Americana (APA)

Federación Mundial de sociedades de Psiquiatría Biológica

Sertralina	1° línea	1° línea	1° línea	1° línea
Escitalopram	—			
Citalopram	1° línea	2° línea	—	
Paroxetina / Paroxetina LC		1° línea	1° línea	
Fluoxetina				
Fluvoxamina	2° línea	2° línea	2° línea	
Venlafaxina / Venlafaxina XR	—			
Clomipramina	2° línea			2° línea

Tabla 6

Fármacos	Guía Canadiense para el manejo de ansiedad, TEPT y TOC	Federación Mundial de sociedades de Psiquiatría Biológica
Sertralina	1° línea	1° línea
Escitalopram	3° línea	—
Citalopram	—	—
Paroxetina / Paroxetina LC	1° línea	—
Fluoxetina		1° línea
Fluvoxamina	2° línea	—
Venlafaxina	1° línea	1° línea

Bibliografía

- 1. Farb D, et al. Targeting the Modulation of Neural Circuitry for the Treatment of Anxiety Disorders. *Pharmacol Rev* 66:1002–1032, October 2014.
- 2. Kang-Park MH, Wilson WA, and Moore SD (2004) Differential actions of diazepam and zolpidem in basolateral and central amygdala nuclei. *Neuropharmacology* 46: 1–9.
- 3. Phan KL, Wager TD, Taylor SF, and Liberzon I (2004) Functional neuroimaging studies of human emotions. *CNS Spectr* 9: 258–266.
- 4. Agustín-Pavón C, Braesicke K, Shiba Y, Santangelo AM, Mikheenko Y, Cockroft G, Asma F, Clarke H, Man MS, and Roberts AC (2012) Lesions of ventrolateral prefrontal or anterior orbitofrontal cortex in primates heighten negative emotion. *Biol Psychiatry* 72: 266–272.
- 5. Kent JM and Rauch SL (2003). Neurocircuitry of anxiety disorders. *Curr Psychiatry Rep* 5: 266–273.
- 6. Rauch SL, Shin LM, and Wright CI (2003) Neuroimaging studies of amygdala function in anxiety disorders. *Ann N Y Acad Sci* 985: 389–410.
- 7. Graeff FG. Anxiety, panic and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Rev Bras Psiquiatr* 2007; 29(Supl I): 3-6.
- 8. Castren E. Neuronal network plasticity and recovery from depression. *JAMA Psych*. 2013; 70(9): 983–989.
- 9. Bialas A, Stevens B. Glia: regulating synaptogenesis from multiple directions. *Curr Biol*. 2013; 22(19): R833–5.
- 10. Horschitz S, Hummerich R, Schloss P. Structure, function and regulation of the 5-hydroxytryptamine (serotonin) transporter. *Biochem Soc Trans* 2001; 29: 728–32.
- 11. Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*. 1999; 38(8): 1083–1152.
- 12. Price J, Drevets WC. Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35(1): 192–216.
- 13. Richardson-Jones JW, Craige CP, Guiard BP, Stephen A, Metzger KL, Kung HF, et al. 5-HT1A autoreceptor levels determine vulnerability to stress and response to antidepressants. *Neuron*. 2010; 65(1): 40–52.
- 14. Tu W, et al. Serotonin in the ventral hippocampus modulates anxiety like behavior during amphetamine withdrawal. *Neuroscience* 2014. 281c: 35-43.
- 15. Zhou J, Cao X, Mar AC, et al. (2014) Activation of postsynaptic 5-HT1A receptors improve stress adaptation. *Psychopharmacology (Berl)* 231: 2067–2075.
- 16. Andrade R (2011) Serotonergic regulation of neuronal excitability in the prefrontal cortex. *Neuropharmacology* 61: 382–386.
- 17. Carhart-Harris and DJ Nutt. Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *Journal of Psychopharmacology* 2017, Vol. 31(9) 1091–1120.
- 18. Pascual-Brazo J, Castro E, Diaz A, Valdizan EM, Pilar-Cuellar F, Vidal R, et al. Modulation of neuroplasticity pathways and antidepressant-like behavioural responses following the short-term (3 and 7 days) administration of the 5-HT(4) receptor agonist RS67333. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012; 15(5): 631–643.
- 19. De Groote L, Klompmakers AA, Olivier B, Westenberg HG. Role of extracellular serotonin levels in the effect of 5HT1B receptor blockade. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003; 167(2): 153–158.
- 20. Ruf BM, Bhagwagar Z. The 5HT1B receptor: a novel target for the pathophysiology of depression. *Curr Drug Targets*. 2009; 10(11): 1118–1138.
- 21. Generalized anxiety disorder and panic disorder in adults: management. 2012, National Institute for Health and Care Excellence.
- 22. Practice Guideline for the Treatment of patients with panic disorder. 2010 American Psychiatric Association (APA).
- 23. Bandelow B, et al. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017, 19(2): 93–107.
- 24. Katzman M, et al. Canadian Clinical Practice Guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive compulsive disorders. 2014. Anxiety Disorders Association of Canada.
- 25. Baldwin D, et al. Evidence-based Bibliography pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. 2014.
- 26. British Association for Psychopharmacology. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. World Federation of Societies of Biological Psychiatry. 2012.
- 27. Generalized anxiety disorder and panic disorder (with or without agoraphobia) in adults: management in primary, secondary and community care. National Institute for Health and Care Excellence. 2011.
- 28. Social anxiety disorder: recognition, assessment and treatment. Clinical guideline. NICE: National Institute for Health and Care Excellence. 2013.
- 29. Obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder: treatment. 2005. National Institute for Health and Care Excellence.
- 30. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. American Psychiatric Association. 2007.

**Dr. Martín J Mazzoglio y Nabar¹; Dr. Santiago A Muñoz²;
Dra. Milagros M Muñiz³; Dr. Gabriel Schraier⁴**

Fecha de recepción: 17 de diciembre de 2018
Fecha de aceptación: 8 de febrero de 2019

1. Médico. Especialista en Psiquiatría. Especialista en Neurología Cognitiva y Neuropsiquiatría, UBA. Magister en Neurociencia y Biología del Comportamiento, Universidad de Murcia. Magister en Psicofarmacología, Neuroscience Educational Institute. Docente Adscripto de Facultad de Medicina en Departamentos de Psiquiatría y de Farmacología, UBA. Jefe Sección Psiquiatría, CPFCABA, Servicio Penitenciario Federal. Médico de Planta, Hospital Alvear. Vicepresidente de SANEPSI. mazzoglioynabar@yahoo.com.ar

2. Médico. Especialista en Psiquiatría. Especialista en Farmacología. Magister en Psicofarmacología, Neuroscience Educational Institute. Docente en Departamento de Farmacología, UBA. Médico Psiquiatra, CPF2, Servicio Penitenciario Federal. Médico de Guardia, Hospital Alvear. Tesorero de SANEPSI.

3. Médica. Especialista en Psiquiatría. Magister en Psicofarmacología, Neuroscience Educational Institute. Secretaria de SANEPSI.

4. Médico. Especialista en Psiquiatría. Docente Psiquiatría y Salud Mental, UBA. Jefe de Unidad Área Urgencias, Hospital Alvear. Vocal titular de SANEPSI.

Clínica de la hiperamonemia por ácido valproico y carbamazepina en personas viviendo con VIH: reporte de casos y fisiopatología

Resumen

Introducción: la hiperamonemia (HA) se observa en contexto de enfermedad hepática descompensada. La encefalopatía hiperamoniémica en pacientes no cirróticos es una complicación rara, potencialmente mortal, reversible al inicio y se reportó principalmente con el uso de ácido valproico y muy baja asociación con carbamazepina. El cuadro clínico es amplio, desde vómitos hasta alteraciones del sensorio y coma. En las personas viviendo con VIH (PVVIH) no se reportó debido al virus o su respuesta inmunológica, ni por reacciones adversas a psicofármacos, son casi inexistentes pero se asocia con otras infecciones (herpes), trasplantes y antirretrovirales.

Objetivo: el objetivo fue describir la implicancia clínica de la hiperamonemia sérica en personas viviendo con VIH en tratamiento antirretroviral y psicofarmacológico con estabilizadores del ánimo.

Materiales y métodos: reportamos una serie de 67 PPVIH con tratamiento antirretroviral, cargas virales negativizadas, tratamiento psicofarmacológico que incluía ácido valproico (n= 45) o carbamazepina (n= 22). Fueron criterios de exclusión la coinfección con hepatitis B o C, trastorno por consumo de alcohol y patología hepática descompensada. Aplicamos escalas para evaluar los efectos secundarios, adherencia subjetiva al fármaco, actividades vida diaria, severidad hepática y encefalopatía hepática. Realizaron controles bioquímicos y se cumplió con los requisitos ético-legales.

Conclusiones: observamos mayor prevalencia de hiperamonemia y sintomatología asociada en pacientes HIV con tratamiento antirretroviral que fueron medicados con carbamazepina. El significativo porcentaje de esta reacción adversa medicamentosa en esta población sugiere un exhaustivo control clínico y bioquímico, quizás preventivo.

Palabras clave

VIH – Hiperamonemia – Ácido valproico – Carbamazepina – Antirretrovirales.

Mazzoglio y Nabar Martín J, Muñoz Santiago A, Muñiz Milagros M, Schraier Gabriel. "Clínica de la hiperamonemia por ácido valproico y carbamazepina en personas viviendo con VIH: reporte de casos y fisiopatología". *Psicofarmacología* 2019;113:12-23.

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

Introducción

La hiperamonemia (HA) se observa en el contexto de enfermedad hepática descompensada. El cuadro de encefalopatía hiperamoniémica en pacientes no cirróticos es una complicación rara, potencialmente mortal, reversible en su fase inicial

y se reportó en pacientes en tratamiento con ácido valproico; con baja asociación en pacientes con carbamazepina.

El amonio es producido en el intestino por la acción de la glutaminasa sobre el aminoácido glutamina y también se produce a partir del metabolismo de bacterias sobre productos

nitrogenados en dicho órgano; otras fuentes de mucha menor cuantía son de origen muscular y mediante la producción renal. En condiciones fisiológicas el hígado se encarga de su depuración mediante el ciclo de la urea, pero ante una disfunción hepática o alteraciones exógenas asociadas con algunos fármacos el mecanismo de *clearance* estará disminuido o será sobrepasado y se genera la hiperamonemia.

El cuadro clínico de la hiperamonemia es amplio e incluye vómitos, alteración del sensorio, somnolencia, letargo, convulsiones y coma. Se describen alteraciones psiquiátricas (cambios conductuales, agresividad, depresión, episodios hipomaniacos y paranoides), neurológicas centrales (trastornos del habla y del nivel de la conciencia) y periféricas (mielopatía, parkinsonismo, extrapiramidismo y crisis epilépticas).

En las personas viviendo con VIH (PPVIH) no se reportó este cuadro debido al virus o su impacto inmunológico; pero existen publicaciones de hiperamonemia sérica en PPVIH asociado con otras infecciones (herpes), en pacientes con trasplantes y se reportó con algunos antirretrovirales en el contexto del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA, en inglés HAART -*highly active antiretroviral therapy*-).

Los reportes de reacciones adversas medicamentosas (RAM) que produzcan hiperamonemia en PPVIH debido al virus son inexistentes y los relacionados con antirretrovirales tienen mínima prevalencia, presentan sesgos de selección y no están asociados con el uso de psicofármacos. La hiperamonemia sérica secundaria a psicofármacos se reportó principalmente asociada con el uso de ácido valproico y de carbamazepina en pacientes con tratamiento neuropsiquiátrico (7, 11, 19, 20, 24, 33, 37, 38).

El **objetivo** del presente trabajo de investigación fue describir la implicancia clínica de la hiperamonemia sérica en

las personas viviendo con VIH en tratamiento antirretroviral y psicofarmacológico con estabilizadores del ánimo.

Materiales y métodos

Reporte de serie de casos constituido por 67 PPVIH, todos masculinos, con un promedio de edad de 43.8 años. Los pacientes se encontraban en tratamiento con TARGA, las cargas virales estaban negativizadas (menor a 40 copias/mm³) y cumplía con el tratamiento infectológico de alta adherencia. El tratamiento psicofarmacológico de los pacientes incluía ácido valproico (n= 45) o carbamazepina (n= 22) indicados para distintos cuadros psicopatológicos.

Se tomaron como criterios de exclusión para la presente cohorte de pacientes reportados las coinfecciones con hepatitis C (HCV) y B (HBV), el trastorno por consumo de alcohol (actual o antecedente), la patología hepática descompensada y las infecciones hepáticas sintomáticas y descompensadas.

Se aplicaron escalas para evaluar: efectos secundarios a fármacos (UKU) (21), adherencia subjetiva a fármacos (DAI) (17), las actividades de la vida diaria (AVD; se aplicó el Índice de Barthel) (22), la severidad hepática (Clasificación de Child-Pugh) y los grados de encefalopatía hepática (Escala de West Haven) (11).

La UKU (*Udvalg für Kliniske Undersogelser*) es una escala diseñada para evaluar efectos secundarios de drogas psicotrópicas y se usa para evaluar el aspecto psíquico (por ejemplo, depresión, falta de memoria, dificultad de concentración), neurológico (por ejemplo, rigidez, temblor, epiléptico) y autónomo (por ejemplo, náuseas, diarrea, taquicardia). La escala se aplicó en pacientes con distintos cuadros psicopatológicos y está disponible en la mayoría de los idiomas; el período de tiempo cubierto por la escala es de los últimos 3 días (para

Tabla 1

Clasificación de Child-Pugh

Parámetros	Puntos asignados		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina, mg/dL	<= 2	2-3	>3
Albúmina, g/dL	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Tiempo de protombina			
* Segundos sobre el control	1-3	4-6	>6
* INR	<1,8	1,8-2,3	>2,3
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4

Grado	Puntos	Sobrevida al año (%)	Sobrevida a 2 años (%)
A. Enfermedad bien compensada	5-6	100	85
B. Compromiso funcional significativo	7-9	80	60
C. Enfermedad descompensada	10-15	45	35

Una puntuación total

5-6 es considerada grado A
(enfermedad bien compensada)

7-9 es grado B
(compromiso funcional significativo)

10-15 es grado C
(enfermedad descompensada)

algunos síntomas aún más), pero las calificaciones también se pueden realizar sobre aquí y ahora o el tiempo transcurrido desde la última visita. La hoja de puntuación incluye 48 elementos y la calificación es independiente de si el síntoma se considera inducido por fármacos. La probabilidad de la relación causal (o la falta de ella) de cada ítem con el medicamento en cuestión se indica en una columna separada, lo que lo hace útil para determinar el curso de acción posterior mediante la valoración que interfieren en la vida diaria y la consecuencia.

La DAI (*Drug Attitude inventory*) es un inventario que valora las actitudes hacia la medicación en 10 ítems y fue desarrollado para valorar la respuesta subjetiva y actitudes de pacientes psiquiátricos hacia su tratamiento farmacológico. Cada respuesta es puntuada como +1 si es correcta o -1 si es incorrecta; la suma de los ítems va desde -10 a +10, indicando las puntuaciones más altas unas actitudes más positivas hacia la medicación. La DAI correlacionó positivamente tanto con la adherencia valorada por el clínico como con las medidas bioquímicas de la adherencia y otros instrumentos que la valoran. El estudio de las actitudes a la medicación tiene injerencia en la adherencia que es esencial para un tratamiento efectivo. La falta de adherencia constituye una barrera significativa para el éxito en el tratamiento y conlleva malos resultados terapéuticos.

El IB (Índice de Barthel) es un instrumento que mide la capacidad de una persona para realizar diez actividades de la

vida diaria (AVD) consideradas como básicas, obteniéndose una estimación cuantitativa de su grado de independencia. Los valores asignados a cada actividad se basan en el tiempo y cantidad de ayuda física requerida si el paciente no puede realizar dicha actividad.

La Clasificación de Child-Pugh es un sistema de estadificación usado para evaluar el pronóstico de una enfermedad hepática crónica, principalmente la cirrosis. Aunque originalmente se usó para predecir la probable mortalidad asociada a la cirugía, se usa ahora para determinar el pronóstico, así como la evolutividad del paciente y necesidades de tratamiento. Esta clasificación emplea cinco criterios clínicos de la enfermedad hepática donde cada criterio es medido con un puntaje asignado del 1-3, siendo el número 3 el que indica el daño más severo. Sobre la base del puntaje total se clasifica en 3 grados clínicos (A, B y C) relacionados con la sobrevida.

La Escala de West Haven se utiliza para valorar la encefalopatía hepática según grados en función del nivel de conciencia correlativo con la signo-sintomatología. Cada categoría presenta un deterioro cada vez más avanzado del estado mental y presenta signos y síntomas neuropsiquiátricos fundamentales para la detección precoz de las complicaciones debidas a la insuficiencia hepática. Las alteraciones en el sistema nervioso asociadas con la alteración hepática se caracterizan por cambios conductuales (incremento de rasgos de la personalidad o aparición de opuestos; conducta eufórica o disfórica),

Tabla 2

Grado	Nivel de conciencia	Clínica neuropsiquiátrica	Hallazgos neuromusculares
0	Normal	Exámen normal. Pueden existir cambios mínimos a nivel de procesos cognitivos superiores aplicados a tareas laborales.	Ninguno. Puede haber alteraciones menores de la percepción visual en pruebas psicométricas o numéricas.
1	Confusión leve	Cambios de la personalidad y del ánimo, problemas atencionales, irritabilidad, depresión, alteraciones en el ritmo del pensamiento y del ciclo sueño-vigilia.	Temblor, incoordinación, asterixis leve, dificultades en la escritura, apraxia de construcción.
2	Letargia	Alteraciones del ciclo sueño-vigilia, letargo, cambio de estado anímico y conductual, disfunción, desorientación temporal, cambio marcado de la personalidad, letargo, apatía y conductas inapropiadas (desinhibición).	Asterixis, marcha atáxica, tono muscular anormal, alteraciones del lenguaje, automatismos (bostezos, pestañeo, succión).
3	Estupor	Confusión, desorientación, amnesia, imposibilidad de realizar tareas mentales, agitación psicomotriz con reacciones de ira y/o paranoia.	Rigidez muscular, nistagmo, clonus, signo de Babinsky, hiper o hiporreflexia, incontinencia de esfínteres.
4	Coma	Coma.	Reflejo oculocefálico u oculovestibulares, pupilas dilatadas, falta de respuesta a estímulos dolorosos, postura de descerebración, convulsiones.

trastornos neurológicos (asterixis, hipertonia, hiperreflexia, clonus o convulsiones) y trastornos del nivel de conciencia, del pensamiento o del ciclo sueño-vigilia. El cuadro clínico de la encefalopatía hepática puede ser en muchos casos imperceptible y en otros llevar al coma, por tal motivo esta Escala los clasifica en 4 grados. Existen otras clasificaciones de la encefalopatía hepática, destacamos el SONIC (espectro de deterioro neurocognitivo en la cirrosis) donde la encefalopatía hepática asintomática incluye los grados 0 y 1, la encefalopatía hepática sintomática que incluye los grados 2, 3 y 4. La fisiología normal del hígado se encarga de la depuración del amonio mediante el ciclo de la urea, pero en alteraciones del órgano o debido a reacciones adversas de fármacos el órgano no cumple con normalidad sus funciones y se genera una hiperamonemia que inicia todo un desbalance químico que será sustrato fisiopatológico de la afectación clínica a nivel neuropsiquiátrico.

Se realizaron controles bioquímicos en sangre a todos los pacientes que incluyeron: hemograma completo, hepatograma completo -con bilirrubinas-, glucemia, urea, creatinina, ionograma (sodio, potasio, calcio y magnesio), proteinograma electroforético, albúmina, coagulograma completo -KPTT y tiempo protrombina-, dosaje de vitamina B12, folatos, homocisteína, 25-OH-vitamina D, perfil tiroideo (TSH y T4 libre), valproemia, carbamacepinemia y amonemia. También se evaluaron neuropsicológicamente y neuropsiquiátricamente con test de screening global que incluyó el Mini Mental State Examination (13), Test del reloj, Escala de Deterioro Global de Reisberg (27) y la Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (31).

El presente trabajo cumplió con los requisitos ético-legales vigente (requerimiento del Consentimiento Informado, cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas, Disposición ANMAT 6677/10 y adhesión a principios éticos con origen en la Declaración de Helsinki).

Resultados

En la cohorte estudiada, el 26.87% (n=18) presentó hiperamonemia y el 10.45% (n=7) del total de la cohorte (16.67% de los casos con hiperamonemia; n=3) presentaron sintomatología.

Entre las PVVIH en tratamiento con TARGA y anticonvulsivantes (ácido valproico o carbamazepina) se registraron síntomas clínicos asociados que se caracterizaron por alteraciones gastrointestinales (leve= 30; moderada= 4, grave= 3), cognitivas (n=6), del sensorio (n=4), somnolencia (sin interferencia de AVD= 21; con interferencia en AVD= 2) y convulsiones (n=1) (Graf. 1). En el grupo de pacientes con hiperamonemia se registró alteraciones gastrointestinales (n=12), somnolencia (n=9), alteraciones cognitivas (n=6), alteraciones del sensorio (n=3) y convulsiones (n=1).

Entre las PVVIH en tratamiento con CBZ, 7 presentaron HA+ (31.82%) y 4 con sintomatología (18.18%). El 9.09% presentó HA+ y síntomas, mientras que el 59.09% ninguno de ambos parámetros. El 13.64% (n=3) presentó un grado B en la Clasificación de Child-Pugh y el 9.09% (n=2) un grado 3 en la Escala West Haven (Graf. 2).

Entre las PVVIH en tratamiento con DVP, el 24.44% presentaron HA+ (n=11) y 6.67% (n=3) presentaron sintomatología. El 2.22% presentó HA+ y síntomas, mientras que el

71.11% ninguno de los parámetros. El 2.22% (n=1) presentó un grado A en la Clasificación de Child-Pugh y el 6.67% (n=3) un grado 2 en la Escala West Haven (Graf. 2).

Registramos mayor gravedad sintomática en tratados con carbamazepina, y mayor prevalencia de HA no sintomática con valproico.

No se objetivaron diferencias significativas en la prevalencia de efectos secundarios (Graf. 4) ni en las escalas de adherencia subjetiva y de funcionamiento aplicadas.

El tiempo de aparición de los síntomas fue menor en tratados con carbamazepina, pero el tiempo hasta que se normalizaron los valores de amonemia fue mayor en los tratados con ácido valproico así como el tiempo hasta el cese de los síntomas (Graf. 5).

Discusión

Amonemia: características metabólicas y aplicadas a la clínica

El amonio es producto del metabolismo nitrogenado, es altamente tóxico y está constituido por nitrógeno e hidrógeno. En su metabolismo intervienen el riñón, músculo, intestino, hígado y cerebro.

A nivel renal el amonio se sintetiza en el túbulo proximal a partir de la glutamina y posteriormente se concentra en el intersticio medular de donde es liberado a la circulación sistémica o es utilizado para facilitar la excreción de protones. La síntesis renal es un proceso dinámico dependiente del pH y del aporte de nitrógeno, el cual se incrementa de manera significativa en la hemorragia de tubo digestivo, crisis convulsivas y ejercicio intenso.

Por otro lado, el hígado juega un papel fundamental en la degradación del amonio a través del ciclo de la urea.

Hiperamonemia y valproico: aspectos fisiopatológicos y clínicos

El ácido valproico es un principio activo ampliamente utilizado en neurología, psiquiatría, pediatría y unidades de cuidado en neurocirugía. Aunque la mayoría de sus efectos secundarios son leves y transitorios, ciertos efectos secundarios idiosincrásicos se han atribuido al ácido valproico. La hiperamonemia inducida por valproato es uno de esos efectos secundarios.

En humanos se presentan tres tipos principales de metabolización: la conjugación, la β -oxidación (beta-oxidación), y la ω -oxidación (omega-oxidación). Las primeras dos vías son las más importantes con un 50% y un 40% de la dosis respectivamente, mientras que a la tercera le corresponde un pequeño porcentaje de metabolización. Pero cabe destacar que la ω -oxidación puede generar un metabolito tóxico denominado 2-propil 4-panteonato de sodio (conocido como 4-en-VPA en la literatura) (14, 32).

El ácido valproico afecta tanto el metabolismo renal como el hepático del amoníaco. En el hígado, la oxidación del ácido valproico produce 2-propil 4-panteonato de sodio (4-en-VPA) y ácido propiónico. El 4-en-VPA estimula la glutaminasa renal, aumenta la captación de glutamina y la liberación de amonio y glutamato (9).

En relación con el mecanismo hepático, una de las teorías propuestas para la toxicidad del ácido valproico es la inhibición de la primera enzima del ciclo de la urea. La carbamoil fosfato sintetasa cataliza la reacción de la unión de amoníaco

libre intramitocondrial con bicarbonato para producir carbamoil fosfato. La inhibición de esta enzima mediante los metabolitos tóxicos del ácido valproico genera un aumento en la concentración en sangre de los sustratos de la enzima, con el consecuente aumento de amoníaco libre (23).

Por otro lado, el ácido valproico usualmente se asocia con disminución de los niveles de carnitina, que a su vez es un raro problema en la población general y con una dieta nutritiva. Se pudo objetivar que las dosis altas y prolongadas de ácido valproico, así como una sobredosificación aguda, pueden llevar a la depleción de carnitina; esto último llevaría a un aumento de la utilización de la ruta de la ω -oxidación con una producción mayor de 4-en-VPA (18, 26).

La carnitina es necesaria para el transporte y posterior oxidación de ácidos grasos en la mitocondria (24). Ante la falla en el transporte, se ve comprometida la generación de ATP por medio de la oxidación de los ácidos grasos, y con esto aumenta la utilización de proteínas como fuente de energía.

Los mecanismos cerebrales no han sido dilucidados específicamente, pero se piensa que tanto el ácido valproico como alguno de sus metabolitos podrían tener impacto en las enzimas del ciclo de Krebs, así como también la glutamina sintetasa. Esta última enzima cataliza la formación de glutamina a partir de glutamato y amoníaco (15).

La hiperamonemia en el cerebro inhibe la captación de glutamato, elevando por este mecanismo sus niveles extracelulares. El glutamato activa los receptores de N-metil-D-aspartato con la consiguiente disminución del umbral de convulsiones. También hay una mayor producción y acumulación de glutamina dentro de los astrocitos, lo que lleva a la inflamación de los astrocitos y al edema cerebral. El amoníaco también se conjuga con α -cetoglutarato y lo agota, causando un bloqueo en el ciclo de Krebs, dañando así las neuronas (16, 25).

Los metabolitos tóxicos del VPA inhiben la carbamoil fosfato sintetasa (CPS), que cataliza la conversión de amoníaco en carbamoil fosfato en el primer paso del ciclo de la urea. Además, el deterioro de la vía de oxidación beta produce una disminución del acetil-CoA que conduce a una disminución de la síntesis de ácido N-acetil glutámico, un activador alostérico de la CPS. En conjunto, estas acciones proporcionan la base para el desarrollo de hiperamonemia que podrían conducir a la encefalopatía (37).

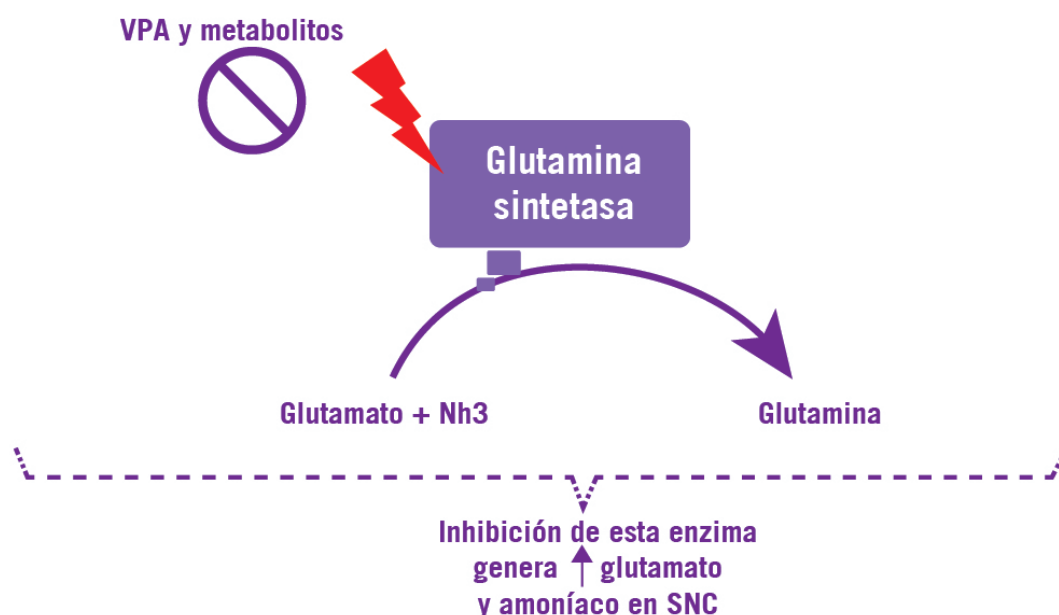
Hiperamonemia y carbamazepina: aspectos fisiopatológicos y clínicos

La disminución de la eliminación del amoníaco puede ser secundaria a una insuficiencia hepática, defectos hereditarios de las enzimas en el ciclo de la urea, defectos en la oxidación de los ácidos grasos (deficiencia de carnitina), enfermedades hematológicas y efectos adversos de los medicamentos. Los medicamentos comúnmente asociados con la hiperamonemia incluyen al ácido valproico, fluorouracilo, salicilatos, asparaginasa y, rara vez, carbamazepina.

La hiperamonemia asociada con los fármacos anticonvulsivantes se atribuye más a menudo a pacientes con insuficiencia hepática y medicamentos que tienen la potencialidad de generar lesión hepática, pero también ha sido reportado en pacientes sin signos de insuficiencia hepática (1, 34).

A diferencia del ácido valproico, no ha sido descrito el mecanismo fisiopatológico de la hiperamonemia inducida por carbamazepina. Se puede llegar a hipotetizar que estaría involucrado un mecanismo relacionado con alteraciones con la L-carnitina dado se han descrito casos de hiperamonemias farmacológicas con valproico que han mejorado con la administración de este aminoácido (20, 24, 26).

Figura 1



Estabilizadores del ánimo en personas viviendo con VIH en tratamiento antirretroviral

Las guías de tratamiento para trastornos psiquiátricos en la población general recomiendan el uso de litio, ácido valproico y la carbamazepina para el tratamiento y prevención de episodios maníacos y depresivos en el contexto de trastorno bipolar, así como coadyuvantes en otras patologías psiquiátricas para el tratamiento del control de la conducta impulsivo-agresiva.

Desde el comienzo de la TARGA. La neuropsicofarmacología ha puesto el foco en las interacciones farmacológicas dado que muchos antirretrovirales (inhibidores de proteasa e inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos) son sustrato e inhibidores o inductores de isoformas del CYP4503A4 mitocondrial. El primer efecto en las isoenzimas es la inhibición por parte de los inhibidores de proteasa o la inducción enzimática por parte de la nevirapina o efavirenz. En el caso de los antirretrovirales más nuevos, como el inhibidor de integrasa raltegravir, no se relacionan con el CYP450 y de esta forma minimizan las interacciones con los

neuropsicofarmacológicos.

En las PVVIH el uso de litio está restringido por sus potenciales complicaciones a nivel cognitivo y nefrológico sumado a las fluctuaciones idiosincráticas del litio o relacionadas con eventos de diarrea, deshidratación o baja ingesta de líquidos (3).

El ácido valproico es el estabilizador del ánimo de elección en las PVVIH y ha sido estudiado junto con la TARGA. Tiene buena tolerabilidad y registró mejorías en el funcionamiento neuropsicológico de los participantes de estudios (30). Aun es controvertido si el ácido valproico afecta directamente la replicación viral, existe evidencia *in vitro* que puede aumentarla pero la evidencia clínica encontró que el ácido valproico no afecta la carga viral plasmática o del líquido cefalorraquídeo (4, 29). El ácido valproico en PVVIH debe ser indicado luego de una evaluación de la función hepática y recuento de plaquetas, puesto puede aumentar las enzimas hepáticas así como reducir las plaquetas, y debe monitorearse el riesgo de hiperamonemia y ganancia de peso dado los reportes asociados con su uso (6, 8, 10, 12).

Tabla 3

Principales interacciones, efecto y mecanismo subyacente de las mismas, entre el ácido valproico y la carbamazepina con los antirretrovirales

	Sitios metabólicos	Efecto de enzimas	Efectos de la interacción	Mecanismo subyacente de la interacción
Ácido valproico (VPA)	Transportador ABCB1, CYP 2C9, 2C19, 2A6 y UGT 1A6, 1A9, 2B7 y β -oxidación	⊖ UGT 1A4, 1A9, 2B7, 2B15, CYP 3A4, ABCB1	↑ efectos de la zidovudina	⊖ de glucoronidación
			↑ efectos del lopinavir	posible mecanismo anómalo de la UGT por el lopinavir
Carbamazepina (CBZ)	CYP 3A4, 2B6, 2C8, 2E1, 2C9, 1A2, UGT 2B7, transportador, ABCB1	⊖ CYP 2C19 + CYP 3A4, 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, UGT 1A4	CBZ ↓ efectos del emtrina e ↑ efectos CBZ	⊖ CYP450 3A4 por el emtrina e + CYP450 3A4 por CBZ
			CBZ ↓ efectos de darunavir/ritonavir	+ CYP450 3A4 por CBZ
			CBZ ↓ efectos de delavirdina	+ CYP450 3A4 por CBZ
			CBZ ↓ efectos del indinavir	+ CYP450 3A4 por CBZ
			CBZ ↓ efectos del lopinavir/ritonavir	(en estudio)
			CBZ ↓ efectos del saquinavir	+ CYP450 3A4 por CBZ
			darunavir ↑ efectos de CBZ	⊖ CYP450 3A4 por darunavir
			efavirenz ↓ efectos de la CBZ; CBZ ↓ efectos del efavirenz	+ CYP450 3A4 por ambas drogas
			nelfinavir puede ↑ niveles de CBZ	+ CYP450 3A4 por CBZ, ⊖ + CYP450 3A4 por nelfinavir
			ritonavir ↑ efectos de de CBZ; CBZ ↓ efectos del ritonavir	+ CYP450 2C y 3A4 por ambas

La carbamazepina es menor utilizada en pacientes inmuno-comprometidos debido a su potencial riesgo de neutropenia y los efectos adversos anticolinérgicos (12). Asimismo, las interacciones entre la carbamazepina con la TARGA son una limitante para su utilización y debería no ser utilizada en estos pacientes.

El gabapentin y la pregabalina han mostrado utilidad en las PVVIH por el dolor neuropático de miembros inferiores de los pacientes. En el caso del topiramato es otra de las drogas estabilizadoras que deben ser limitadas en esta población dado los reportes de efectos adversos más prevalentes como retardo psicomotor, confusión, alteraciones neurocognitivas y pérdida de peso significativa (28). En el caso de la lamotrigina, no hay documentación sobre su eficacia en PVVIH, pero se sugiere su titulación lenta para limitar el riesgo de efectos adversos en piel los cuales, si bien no tuvieron más prevalencia en esta población, fueron más severos.

Dado la importancia de las interacciones a nivel metabólico

entre la TARGA y los estabilizadores del ánimo, en la siguiente tabla se especifican las más significativas con impacto clínico.

Conclusiones

En la cohorte de personas viviendo con VIH en tratamiento con terapia antirretroviral gran actividad observamos alta prevalencia de hiperamonemia y de sintomatología que fue más prevalente en aquellos medicados con carbamazepina.

El significativo porcentaje de esta reacción adversa sugiere un exhaustivo control clínico y bioquímico, quizás preventivo, en esta población de personas medicadas con antirretrovirales. Asimismo, consideramos que es necesario una investigación con mayor casuística, así como investigar con más profundidad las causas fisiopatológicas implicadas en esta asociación con el fin de diseñar herramientas para un tratamiento eficaz sin obviar las estrategias para una detección precoz del cuadro.

Figura 2

Esquema de posibles mecanismos fisiopatológicos implicados en la hiperamonemia por ácido valproico y carbamazepina

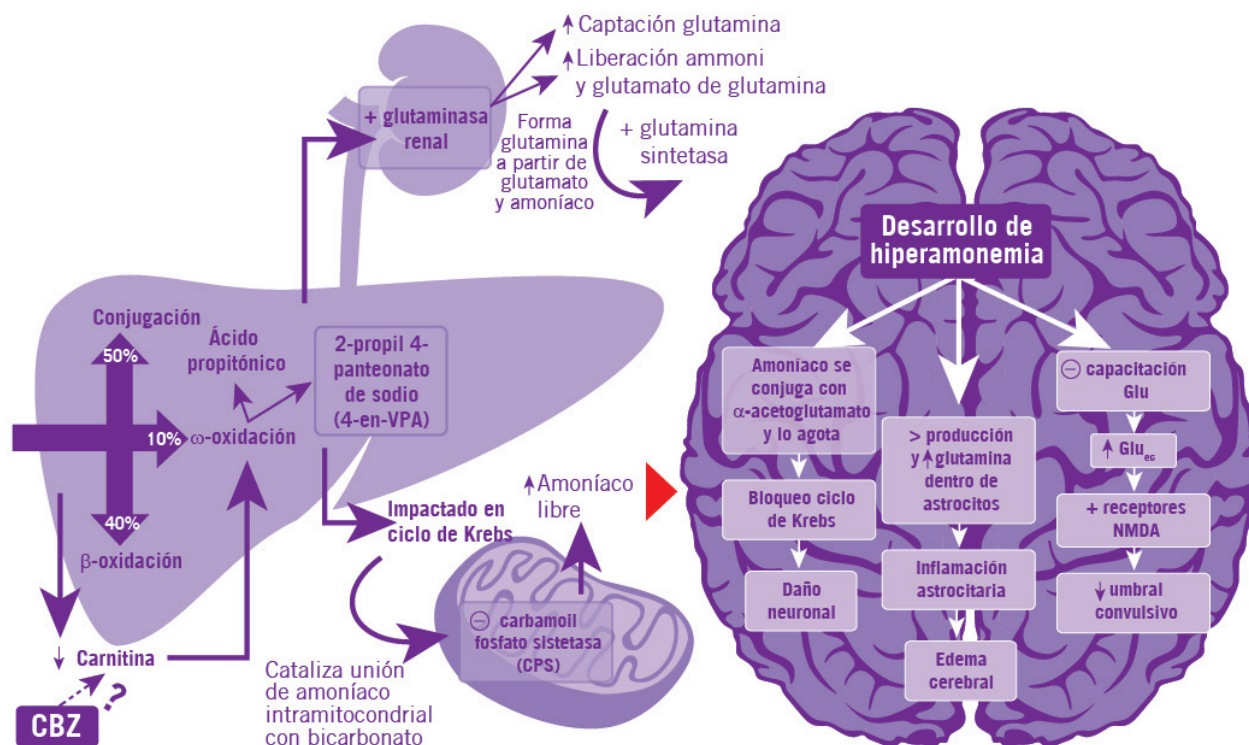


Gráfico 1

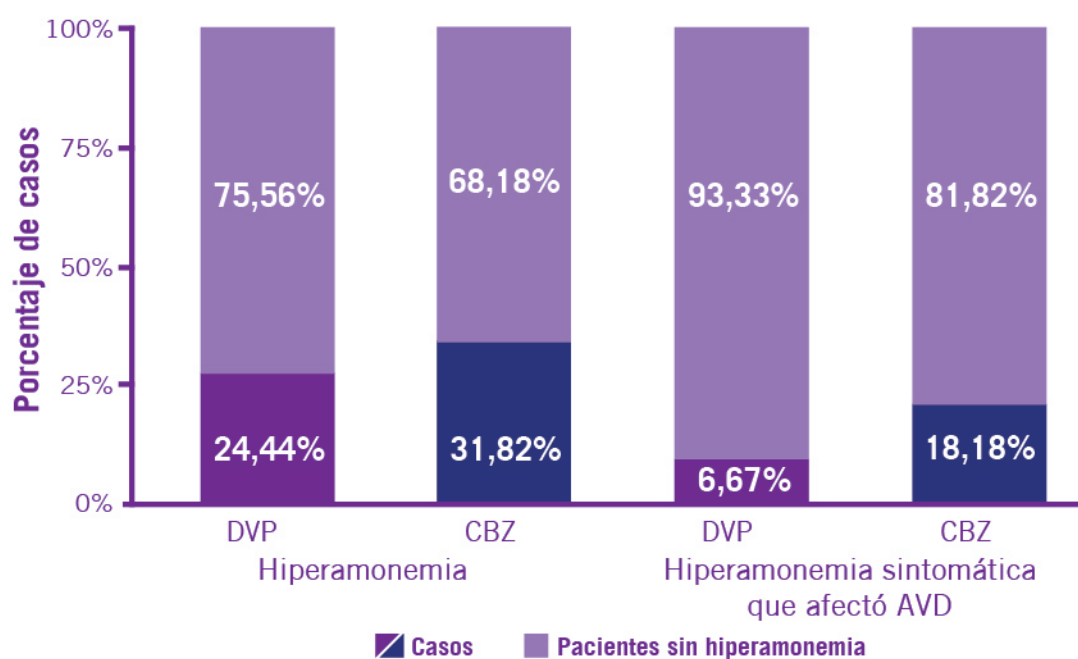
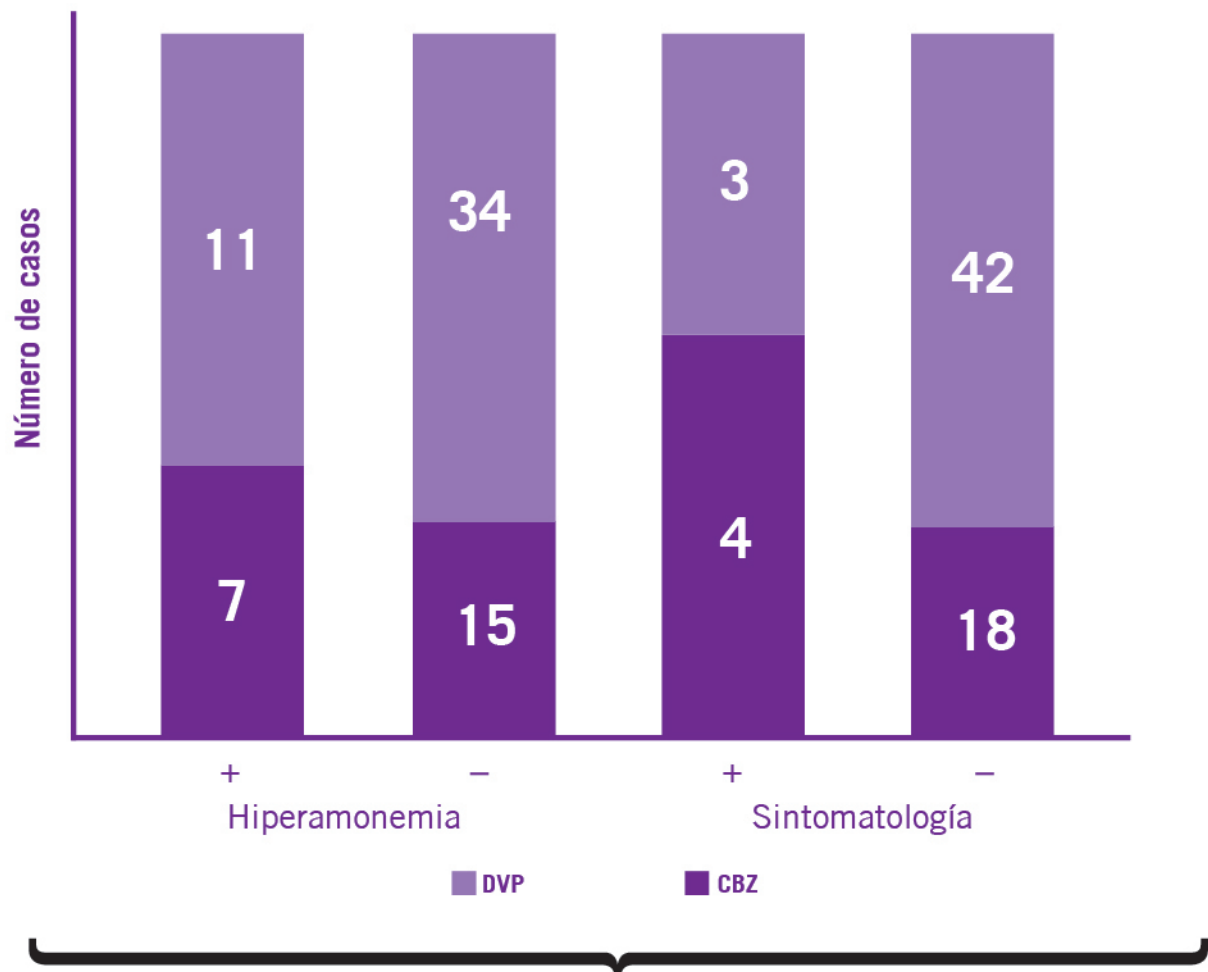


Gráfico 2

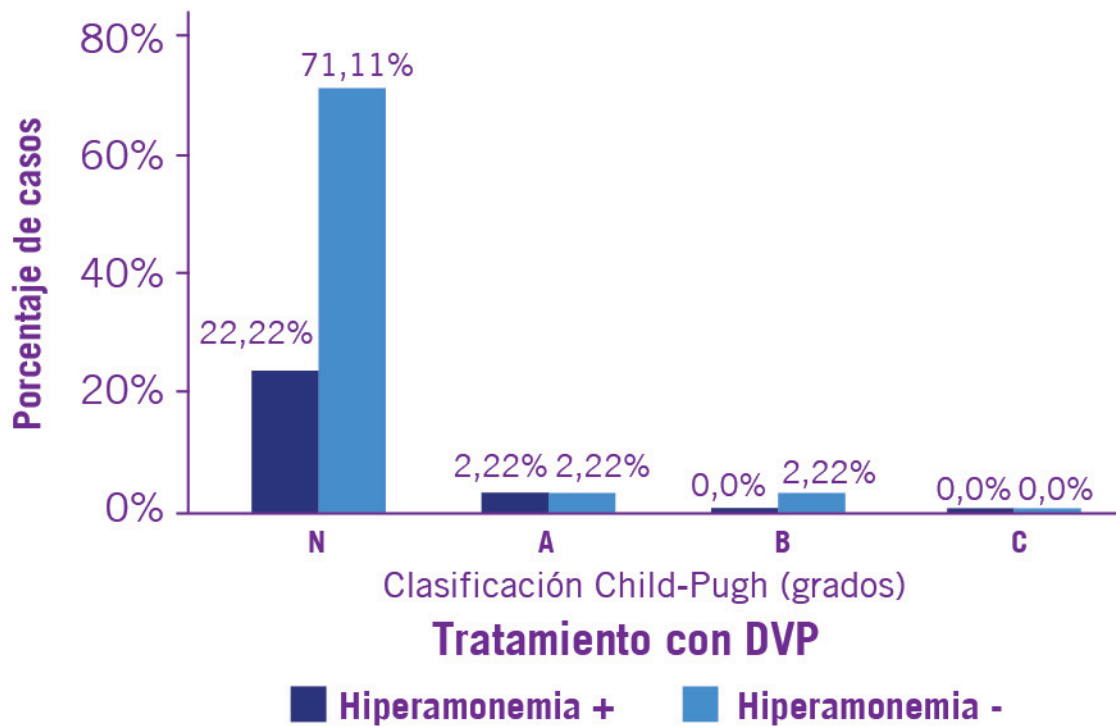
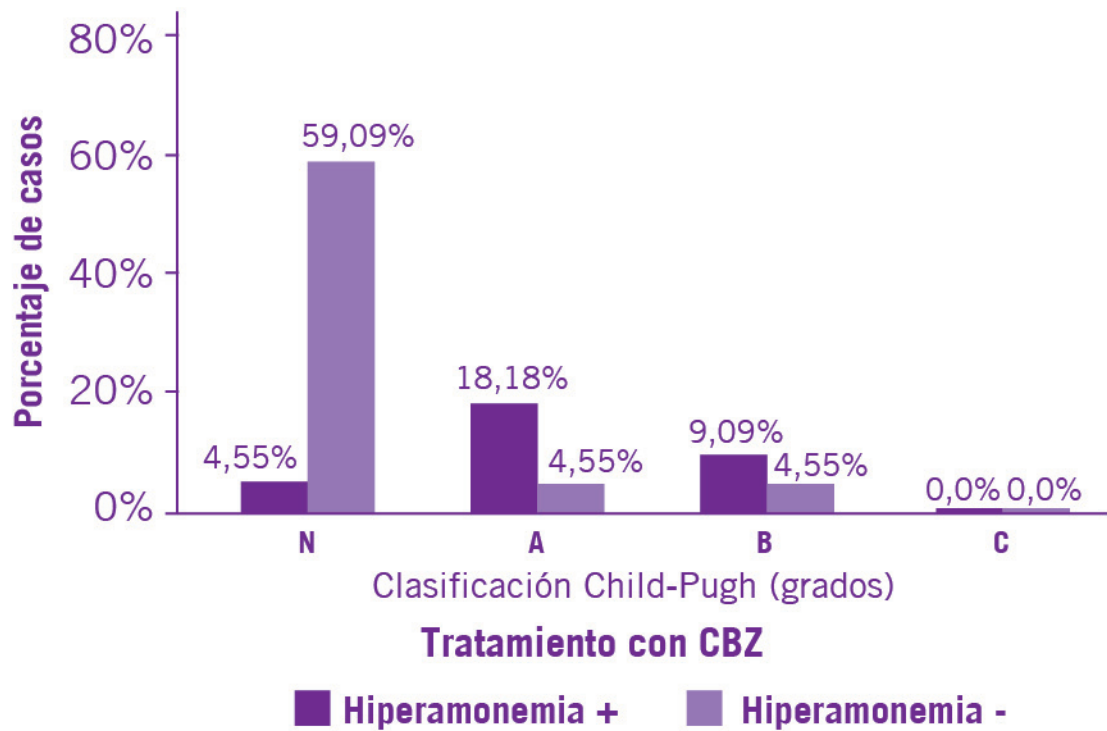


Gráfico 3

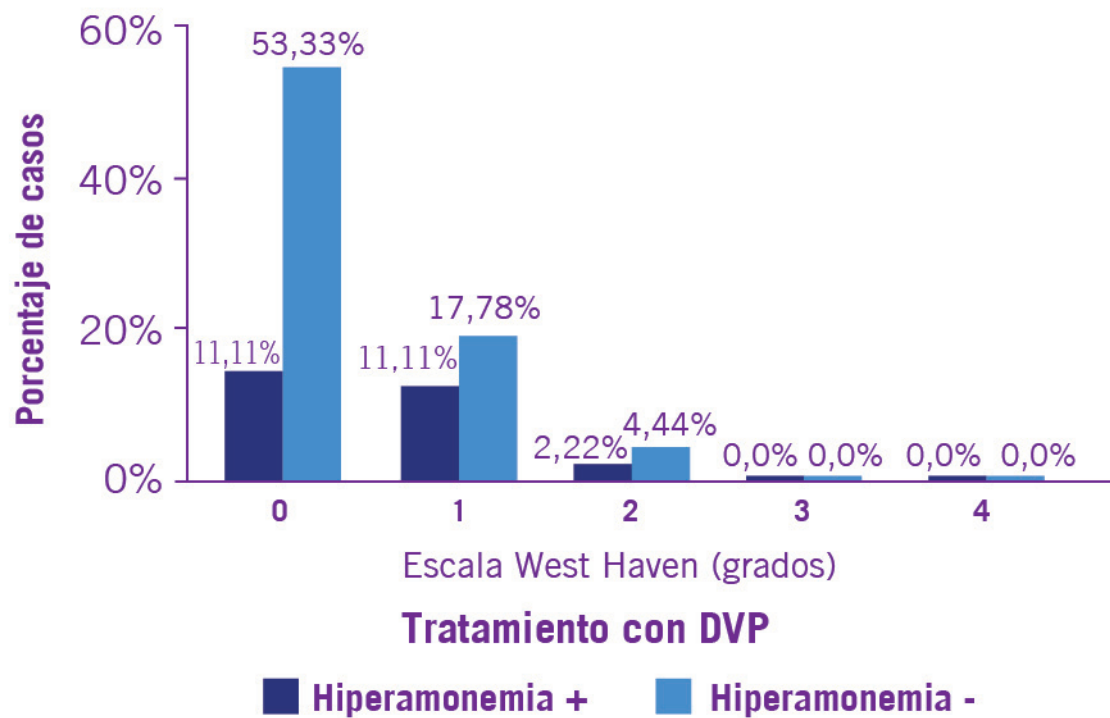
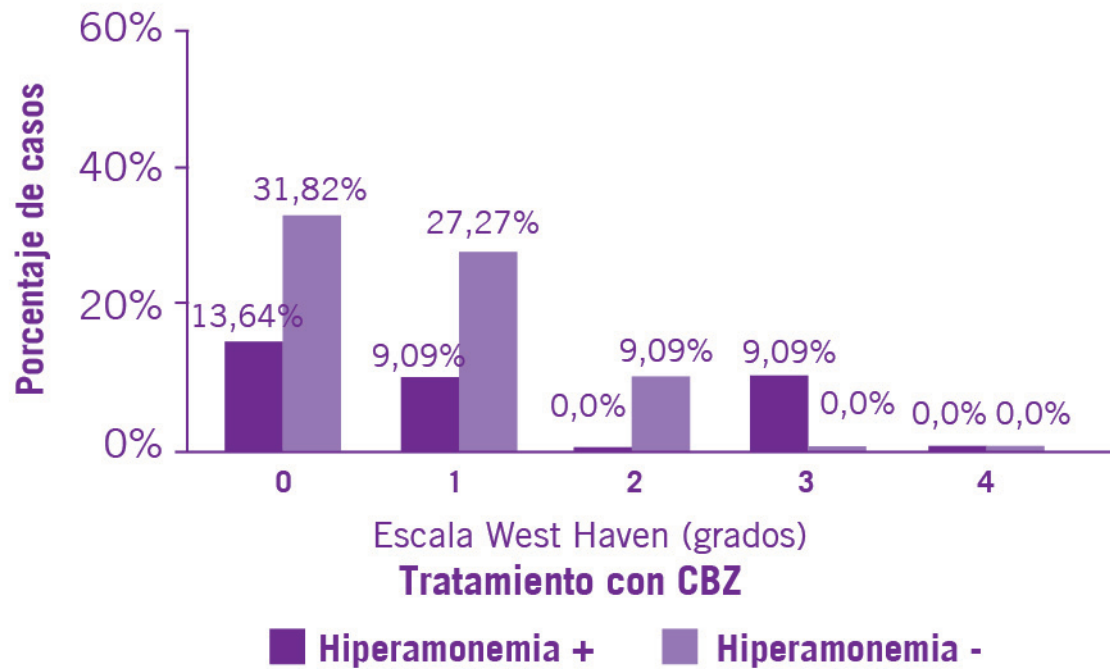


Gráfico 4

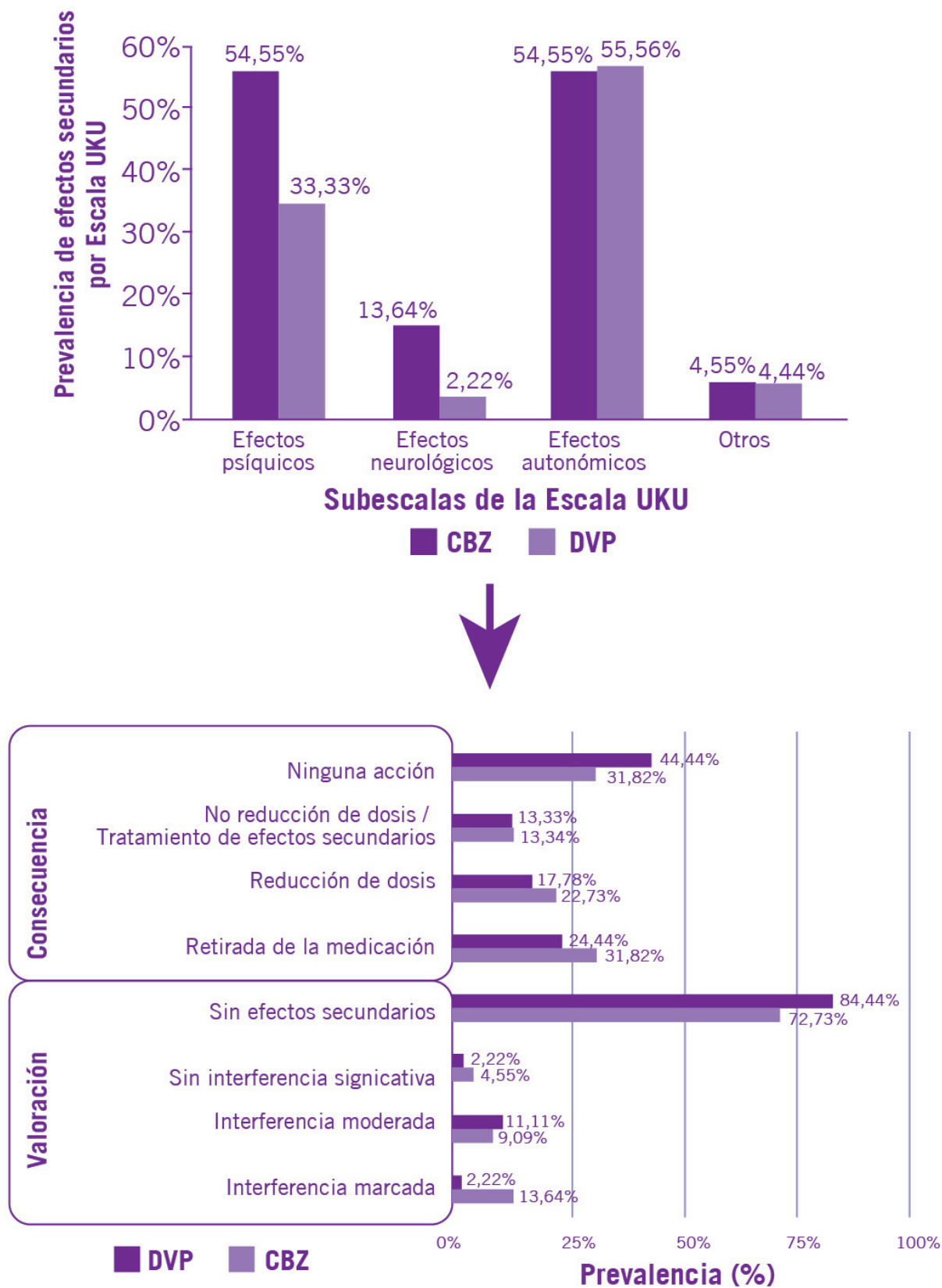
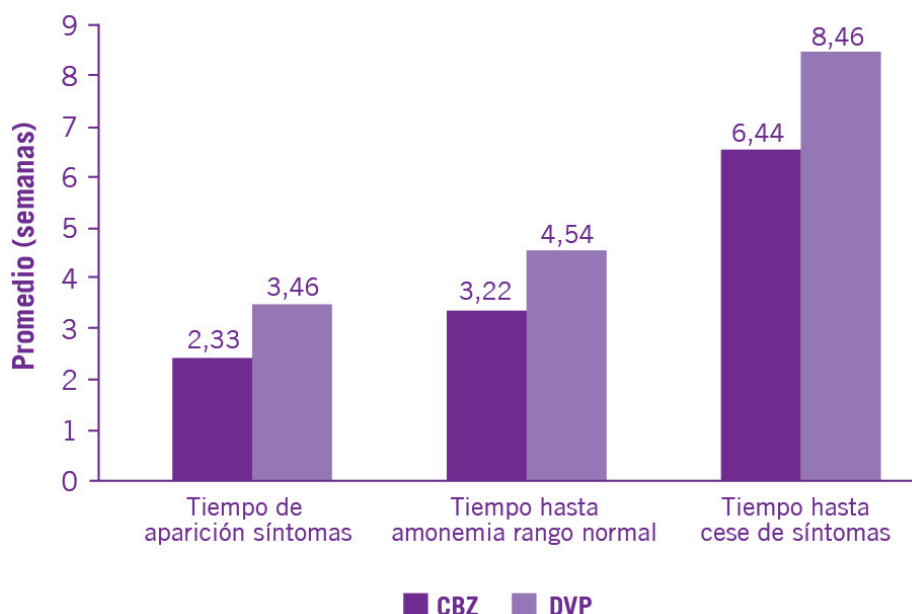


Gráfico 5



Referencias bibliográficas

- Adams EN, Marks A, Lizer MH. Carbamazepine-induced hyperammonemia. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66(16): 1468-70.
- Al-sharefi A, Bilous R. Reversible weakness and encephalopathy while on long-term valproate treatment due to carnitine deficiency. *BMJ Case Rep* 2015. doi:10.1136/bcr-2015-210727.
- American Psychiatric Association Work Group on HIV/AIDS. Practice Guideline for treatment of patients with HIV/AIDS. *Am J Psych* 2000;157 (11Suppl),1-62.
- Ances BM, Letendre S, Buzzell M et al (2006). Valproic acid does not affect markers of human immunodeficiency virus disease progression. *J Neurovir* 2006; 12(5): 403-6.
- Bezinover D, Postula M, Donahue K, Bentzen B, McNerney J, Janicki P. Perioperative exacerbation of valproic acid-associated hyperammonemia: a clinical and genetic analysis. *Anesth Analg* 2011;113: 858-61.
- Biton V, Mirza W, Montouris G, Vuong A, Hammer AE, Barret PS (2001) Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Neurology* 2001; 56(2), 172-7
- Björnsson E. Hepatotoxicity associated with antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand*. 2008; 118: 281-90.
- Carr RB, Shrewsbury K (2007) Hyperammonemia due to valproic acid in the psychiatry setting. *Am J Psych* 2007; 164(7): 1020-7.
- Carrillo Esper R, Noriega Iriando MF, Sánchez García R. Amonio e hiperamonemia: su significado clínico. *Revista de Investigación Médica Sur* 2008 (Julio-Septiembre);15(3): 209-13.
- Dinesen H, Gram L, Andersen T, Dam M (1984) Weight gain during treatment with valproate. *Acta Neurológica Scandinavica* 1984; 70(2): 65-9.
- Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy- definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002;35: 716-21.
- Flanagan RJ, Dunk L (2008) Haematological toxicity of drugs used in psychiatry. *Human Psychopharmacology* 2008; 23(Suppl 1): 27-41.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini mental state. A practical method of patients for the clinical. *J. Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198.
- Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, Lee-der JS, Song W, Birnbaum AK, Altman RB, Flein TE. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics* 2013, 23(4): 236-241.
- Guin DS, Biswas S, Saha K, Mishra A, Das SK. A case of non-hyperammonemic valproate-induced encephalopathy. *Neurol Asia* 2006;11:m135-7.
- Hamer H, Knake S, Schomburg U, Rosenow F. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy in the presence of topiramate. *Neurology* 2000; 54(1): 230-2.
- Hogan, T.P., Awad, A.G., Eastwood, R., 1983. A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity. *Psychol. Med.* 13, 177-183.
- Ishikura H, Matsuo N, Matsubara M, Ishihara T, Takeyama N, Tanaka T. Valproic acid overdose and L-carnitine therapy. *J Anal Toxicol* 1996;20: 55-8.
- Kumar A, Suri A, Sharma B. Severe valproate induced hyperammonemic encephalopathy successfully managed with peritoneal dialysis. *Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine* 2014, 18(7): 461-463.
- Laub MC, Paetzke-Brunner I, Jaeger G. Serum carnitine during valproic acid therapy. *Epilepsia* 1986; 27: 559-62.
- Lingjærde, O., Ahlfors, U.G., Bech, P., Dencker, S.J., Elgen, K., 1987. The UKU side effects rating scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 76 (Suppl. 334), 1 - 100.
- Mahoney FI, Barthel D. Functional evaluation: The Barthel Index. *Maryland State Medical Journal* 1965;14: 56-61.
- Mehndiratta MM, Mehndiratta P, Phul P, Garg S. Valproate induced non hepatic hyperammonaemic encephalopathy (VNHE)- a study from tertiary care referral university hospital, North India. *J Pak M Assoc* 2008; 58(11): 627-631.
- Ohtani Y, Endo F, Matsuda I. Carnitine deficiency and hyperammonemia associated with valproic acid therapy. *The Journal of Pediatrics* 1982;101(5): 782-5.
- Panda S, Radhakrishnan K. Two cases of valproate-induced hyperammonemic encephalopathy without hepatic failure. *JAPI* 2004;52: 746-8.
- Raskind JY, El-Chaar GM. The role of carnitine supplementation during valproic acid therapy. *Ann Pharmacother* 2000;34(5): 630-8.
- Reisberg B, Ferris SH, De León MJ, Crook T. The global deterioration scale assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 1136-1139.
- Robinson MJ, Qaqish RB. Practical psychopharmacology in HIV-1 and acquired immunodeficiency syndrome. *The Psychiatric Clinics of North America* 2002; 25(1): 149-175.
- Routy JP, Tremblay CL, Angel JB et al (2012) Valproic acid in association with highly antiretroviral therapy for reducing systemic HIV-1 reservoirs: results from a multicentre randomized clinical study. *HIV Medicine* 2012; 13(5): 291-6.
- Schifitto G, Zhong J, Gill D et al. Lithium therapy for human immunodeficiency virus type 1-associated neurocognitive impairment. *J Neurovirol* 2009;15(2): 176-86.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan K, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psych* 1998; 59(20): 22-33.
- Siemes H, Nau H, Schultze K, Wittfoht W, Drews E, Penzien J, Seidel U. Valproate (VPA) metabolites in various clinical conditions of probable VPA-associated hepatotoxicity. *Epilepsia* 1993; 34(2): 332-346.
- Silva M, Aires CC, Luis PB, Ruiter JP, Ijst L, Duran M, Wanders RJ, Tavares de Almeida I. Valproic acid metabolism and its effects on mitochondrial fatty acid oxidation: a review. *J Inher Metab Dis* 2008; 31(2): 205-216.
- Singh H, Nanjundappa GB, Reddi SK, Chandra PS. Carbamazepine induced asterix with hyperammonemia: a case report with review of literature. *Indian J Psychol Med.* 2015; 37(1): 99-101.
- Sivathanu S, Sampath S, Veerasamy M, Sunderkumar A. Encephalopathy in an infant with infantile spasms: possible role of valproate toxicity. *BMJ Case Rep* 2014.
- Tofteng F, Hauerberg J, Hansen B, Pedersen C, Jorgensen L, Larsen F. Persistent arterial hyperammonemia increases the concentration of glutamine and alanine in the brain and correlates with intracranial pressure in patients with fulminant hepatic failure. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26: 21-27.
- Vazquez M, Fagioli P, Maldonado C, Olmos I, Ibarra M, Alvariza S, Guevara N, Magallanes L, Olano I. Hyperammonemia Associated with Valproic Acid Concentrations. *Biomed Res Int.* 2014; ID: 217269.
- Wadzinski J, Franks R, Roane D, Bayar M. Valproate-associated hyperammonemic encephalopathy. *J Am Board Fam Med.* 2007; 20: 499-502.

Modificaciones inducidas por exposición a estrés en etapas tempranas del neurodesarrollo. Vulnerabilidad y consecuencias en la vida adulta

Resumen

El estrés prenatal cumple una función preponderante en la etiología y la evolución de enfermedades que pueden experimentar con trastornos cognitivos tanto en las primeras etapas del desarrollo como en la vida adulta.

Los trastornos neuro-psiquiátricos como la depresión, el autismo, la esquizofrenia tienen una etiología compleja, que están influenciadas por experiencias tempranas que afectan la vulnerabilidad del individuo.

Durante la vida intrauterina ocurre una gran parte del desarrollo del individuo, experimentando cambios fisiológicos complejos. Además, se ha comprobado que pequeñas alteraciones pueden tener secuelas que consiguen percibirse incluso en la vida adulta.

El estrés prenatal está determinado por diversos factores: genéticos, ambientales, neuroinmunes, neuronales y por la interacción entre todos ellos. Estos factores están involucrados en una serie de procesos ordenados en tiempo y espacio.

La epigenética es el estudio de los mecanismos que regulan la expresión de los genes sin una modificación en la secuencia del ADN. Establece la relación entre las influencias genéticas y ambientales que determinan un fenotipo. El estudio de los mecanismos epigenéticos son vínculos interactivos que conectan al ambiente psicológico y social con los procesos epigenéticos que modulan la expresión de genes y de esta forma podrían influenciar en el comportamiento.

Los efectos del estrés prenatal se estudian principalmente en animales de laboratorio, ya que la investigación clínica con sujetos humanos es comparativamente insuficiente. Si bien los estudios en animales sufren ciertas limitaciones metodológicas, en la actualidad son la única forma de investigar cualquiera de las interacciones más complicadas a largo plazo, entre que ocurrió en estrés prenatal y consecuencias de alteraciones neuroquímicas, neuroinmunes y cognitivas en la descendencia.

Este trabajo tiene como objetivo revisar los estudios sobre el estrés prenatal en sujetos humanos, e integrar algunos de los debates controvertidos que surgen en este campo.

Palabras clave

Estrés prenatal – Neurodesarrollo – Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal – Estudios en humanos.

Ramborger Mariano E, Varela Macarena R, Algarrañaz Carla, Guelman Laura R, Acosta Gabriela B. "Modificaciones inducidas por exposición a estrés en etapas tempranas del neurodesarrollo. Vulnerabilidad y consecuencias en la vida adulta". *Psicofarmacología* 2019;113:24-30.

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

Introducción

El estrés cumple una función fundamental en el estudio de las causas y evolución de enfermedades que cursan con trastornos cognitivos tanto en la vida adulta como en las diversas etapas tempranas del desarrollo. Los desórdenes neuropsiquiátricos, incluyendo depresión, autismo, trastornos bipolares y esquizofrenia poseen una compleja etiología, por esta razón, se han desarrollado varios modelos animales para entender los sustratos neurobiológicos de estas patologías (1,

2). La capacidad para manejar el estrés es controlada por un conjunto de circuitos cerebrales interrelacionados y sistemas hormonales especializados para responder de manera adaptativa a los desafíos del medio ambiente.

El estrés prenatal (EP), investigado en su gran mayoría en modelos animales, podría desencadenar modificaciones neurobiológicas permanentes en la descendencia mediante la programación fetal. El concepto de "programación fetal" se llama a la interrelación entre el ambiente prenatal y el desa-

rollo del feto. Si el ambiente resulta adverso, se asociará con la probabilidad de desarrollar patologías en la vida extrauterina (3). Algunos autores han considerado al fenómeno como factor de mayor riesgo para el desarrollo de trastornos psiquiátricos y enfermedades somáticas (4). Los estresores durante el período gestacional (estrés físico, nutricional, hormonal, psicológico) son factores que podrían alterar la homeostasis y de esta manera el desarrollo del nuevo organismo (5). Estos estresores tendrán consecuencias notables durante los períodos críticos del desarrollo, es decir, cuando un estímulo externo tenga la fuerza suficiente para generar consecuencias persistentes sobre los sistemas fisiológicos, inmológicos, hormonales y conductuales del nuevo organismo (alteraciones conductuales, cognitivas y afectivas, trastornos psiquiátricos durante la niñez y la adultez) (6, 7).

La relación entre el estrés materno durante el embarazo y sus efectos en el niño han sido objeto de numerosos estudios tanto en humanos como en modelos animales (8). Aunque los estudios en modelos de animales de laboratorio, nos permiten un mayor grado de flexibilidad, que los estudios en humanos. Las investigaciones en humanos nos permiten experimentar las consecuencias del EP en la salud y en el mejoramiento humano, sin la necesidad de desarrollar modelos a menudo complejos para el comportamiento y la fisiología humana. Además, el efecto resultante puede estar más cerca de la situación humana promedio, dado que los factores estresantes se producen de manera fortuita, en oposición a la forma controlada en que se administran en un laboratorio experimental. Finalmente, los estudios en humanos presentan una gran cantidad de variables a tener en cuenta, como diferentes estrategias para la resistencia, la presencia de redes de apoyo, la capacidad de autoinformar el estrés percibido (9, 10). Si bien esto presenta un número mayor de variables, nos permiten examinar ciertas interacciones, que en los modelos animales no es posible.

Sin embargo, la mayoría de los trabajos agrupados sobre los efectos del EP en los seres humanos sufren limitaciones. Es difícil estandarizar los factores estresantes sufridos por las madres, ya que la intensidad del estresor y el período gestacional específico (10, 11) pueden dar lugar a resultados equívocos.

Es por esta razón que muchas investigaciones en seres humanos deciden adoptar un enfoque retrospectivo, tomando situaciones angustiosas de gran alcance, como los desastres tanto naturales o provocados por el hombre como prototipos de estrés que conciden con un cierto grado aleatorio (10, 12). Sin embargo, los autoinformes maternos sobre la ansiedad prenatal pueden no ser del todo confiables, especialmente cuando sus hijos tienen problemas o trastornos en el desarrollo, ya que pueden exagerar el estrés que sintieron durante el embarazo (13).

Una forma de evitar este potencial sesgo es adoptar un enfoque prospectivo. Esto implica estudios de seguimiento de mujeres embarazadas bajo condiciones de estrés aleatorias durante la vida diaria (14, 15). Después del nacimiento, se

evalúan y se examinan diferentes características de sus bebés, teniendo en cuenta el grado de estrés que sufrieron sus madres durante el embarazo. Algunos artículos evalúan el estrés materno con cuestionarios y autoinformes, mientras que otros incorporan medidas fisiológicas no invasivas, como el cortisol salival (16, 17).

Este trabajo tiene como objetivo revisar los estudios en humanos que se focalizan en el impacto del estrés prenatal en la descendencia, en particular los posibles problemas relacionados con el comportamiento, las emociones, las psicopatologías y las funciones cognitivas.

Estudios en humanos

Existen trabajos de investigación clásicos que se han agrupado en correlaciones retrospectivas entre el EP y los resultados infantiles (10, 18). Mientras que otras investigaciones más recientes optan por estudios prospectivos, que permiten un examen más detallado de los factores estresantes maternos en el proceso gestacional (18, 19).

Los estudios en humanos se han centrado, principalmente, en los posibles problemas conductuales y emocionales relacionados con el estrés prenatal, así como en su conexión con ciertas psicopatologías, en particular, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD).

Sin embargo, podemos observar dos aspectos controvertidos que siguen sin respuesta. El primero se relaciona con el tiempo que se utiliza para aplicar el estímulo factores estresantes a lo largo del período gestacional, especialmente en el último trimestre, en el que las madres experimentan niveles elevados de angustia, de inseguridad. Y si estos factores están relacionados con los resultados postnatales. El segundo problema se pertenece a los efectos del estrés prenatal en la descendencia. Si estos efectos dependen más de las cualidades objetivas de los factores estresantes, como la intensidad, la frecuencia y la duración, o de las variables relacionadas con el sujeto, como habilidades de afrontar el estímulo estresante y la percepción de la experiencia del estrés. Es probable que no haya una respuesta clara para estas controversias. Tanto el estrés objetivo como el percibido pueden ejercer disímiles influencias en el desarrollo de la descendencia, y puede haber efectos distintos dependiendo del momento en que se administra el estresor. Si bien, no existen evidencias significativas de estos estudios, a menudo se toman como variables en muchas investigaciones. Las controversias se presentan principalmente en trabajos relacionados con el estrés prenatal, los problemas emocionales y de comportamiento, la psicopatología y la inteligencia.

Problemas de comportamiento y emocionales

El Dr. Stott realizó un estudio en mujeres escocesas embarazadas, sometidas a diferentes tipos de estrés, como enfermedades o accidentes, con y sin la presencia de estrés interpersonal. Comprobó que sólo los estresores interpersonales crónicos estaban relacionados con los trastornos del comportamiento en sus descendientes (18). Otras publicaciones, han informado que los niños pequeños cuyas madres tenían una

elevada ansiedad durante el embarazo, estos lloraban con más frecuencia y presentaban un alto riesgo de desarrollar trastornos de ansiedad (20, 21).

Existen investigaciones interrelacionados con el EP en humanos. Estos estudios se basan en el Estudio Longitudinal de Avon sobre padres e hijos (ALSPAC). El ALSPAC era un ambicioso estudio cuyo objetivo fue recopilar datos de todas las mujeres embarazadas durante los años 1991 y 1992 en la ciudad de Avon, Inglaterra, así como de sus parejas y sus hijos. El objetivo principal de ALSPAC era estudiar la interacción de los genes y el medio ambiente, con sus consecuencias en la salud y en el desarrollo de los hijos (22). Las muestras obtenidas del programa ALSPAC indicaron que los niveles elevados de ansiedad durante el embarazo tardío se correlacionaban con un aumento en los problemas emocionales y de comportamiento durante los 4 y 6 años, independientemente de los factores postnatales (18, 23), a los que se les adicionaban problemas de sueño entre los 18 y 30 meses (24). Además, de los niveles aumentados de ansiedad maternal durante la mitad del embarazo, estos fueron asociados con una alta ansiedad según lo informado por los hijos de 8 y 9 años (25). Un estudio con mujeres holandesas con elevados incrementos de ansiedad durante el comienzo del embarazo, concluyó que el estrés percibido por ellas, se debía a que suponían que iban a presentar un comportamiento difícil, problemas para adaptarse a nuevas experiencias y al llanto de sus niños pequeños. Se halló que la ansiedad relacionada con el embarazo estaba interconectada con estos problemas de conducta, pero las molestias diarias no lo eran (26). Gutteling y colaboradores apoyaron la hipótesis de que el estrés percibido y la ansiedad específica del embarazo son buenos predictores de comportamientos y de temperamentos difíciles en niños de 27 meses (28).

Con respecto al estrés objetivo, se ha sugerido que la exposición a una gran cantidad de eventos estresantes durante el EP, presentan niños con mayor temor, incluso después de controlar las variables de confusión postnatales (25). Una investigación reciente de Lin y colegas (2017) realizadas con madres mexicano-estadounidenses de bajos ingresos, observaron que los niños expuestos a una ansiedad materna prenatal elevada tenían más probabilidades de mostrar una mayor negatividad temperamental y de participar en conductas menos reconfortantes (15).

En resumen, estos estudios sugieren que la alta ansiedad durante el embarazo aumenta las posibilidades de problemas de comportamiento y emocionales en la infancia. El estrés percibido por la madre, y especialmente la ansiedad específica durante el embarazo, parecen tener una particular importancia en la ansiedad. No obstante, se necesitan más investigaciones prospectivas para evaluar si el momento y la intensidad de los factores estresantes son relevantes para conductas problemáticas y para la regulación emocional dañada. Investigar si existen posibles consecuencias protectoras del estrés prenatal, es una interesante línea de trabajo y no hay mucha evidencia de ello.

Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD)

En humanos, muchos trabajos han sido relacionados ente vínculo del EP y la psicopatología, con diversos grados de éxito. Entre los diferentes trastornos tomados en cuenta, el ADHD ha sido el foco principal de las investigaciones del estrés prenatal materno.

En algunos de los artículos citados anteriormente (18, 23), se informó que los altos niveles de ansiedad materna durante el embarazo tardío se asociaron con un mayor riesgo de hiperactividad y falta de atención. Las investigaciones de Van den Bergh y sus colegas observaron un aumento del movimiento en los fetos de mujeres con una alta ansiedad, así como un aumento de la actividad motora de los niños pequeños, además de ser “demasiado activo”, según informaron sus madres (21). Además, informaron que el estrés prenatal materno era el mejor predictor de las dificultades con respecto a la regulación de la atención y los problemas de externalización en la descendencia. También subrayan la importancia de la ansiedad específica del embarazo (como el miedo a tener un niño discapacitado) y esto lleva al desarrollo temperamental de la descendencia (21). La asociación con la ansiedad específica del embarazo, la regulación emocional y la atención más deficiente también se han reportado en mujeres financieramente estables con embarazos deseados y sin exposición a factores estresantes traumáticos (27). Sin embargo, un artículo citado anteriormente señala que los niños en una población de inmigrantes vulnerable y de bajos ingresos, presentaron un mayor comportamiento de orientación a las 12 semanas (15). Se necesitan más estudios adicionales para determinar si este resultado es una anomalía aislada o si existe un efecto protector del estrés prenatal en el comportamiento orientador.

El estrés materno subjetivo autoinformado durante la mitad del embarazo también se asoció con síntomas de ADHD en niños de 8 y 9 años (29). Además, se realizó un estudio interconectado con entre los fumadores, el estrés prenatal y el ADHD. Se observó sostiene que el EP percibido, hasta la primera mitad del embarazo, está relacionado con el desarrollo de síntomas de ADHD, independientemente del tabaquismo (30). Sin embargo, el estudio anterior presentó una muestra baja de niños que cumplieron con los criterios del ADHD. El grupo de estudio de Ronald informó que las madres que sufrieron eventos estresantes durante el embarazo, como la muerte de un familiar o problemas financieros, tenían más probabilidades de tener hijos con síntomas de ADHD y con rasgos autistas (31).

En una muestra grande de niños con ADHD, los bebés (especialmente los varones) de mujeres que sufrieron factores estresantes objetivos severos durante el embarazo, como el abuso físico o la muerte de un pariente cercano, tuvieron síntomas más intensos de ADHD, que aquellos cuyas madres que padecieron enfermedades leves y sin estrés durante el embarazo (32). El Dr. Zhu y su equipo (2015) realizaron un estudio longitudinal prospectivo en la China y demostraron que los niños fueron más vulnerables a los síntomas del ADHD, te-

nían el doble de probabilidades de tener síntomas de ADHD clínicamente relevantes, si sus madres habían sufrido algún acontecimiento extremadamente estresante durante el segundo trimestre del embarazo (33). Para las niñas, los eventos estresantes graves solo fueron predictivos del ADHD si se producían durante el tercer trimestre del embarazo. Los artículos citados anteriormente coinciden en que existe un fuerte vínculo entre el estrés prenatal y los síntomas del ADHD. Esto puede ser una causa o una consecuencia del hecho de que es el trastorno más estudiado en su relación con la ansiedad prenatal. Más estudios se requieren para determinar si el momento y la naturaleza del estrés (subjetivo u objetivo) son factores en su incidencia de síntomas de ADHD en la descendencia.

Otras psicopatologías

La relación entre el estrés prenatal y otras psicopatologías distintas al ADHD también se ha estudiado, aunque en menor grado.

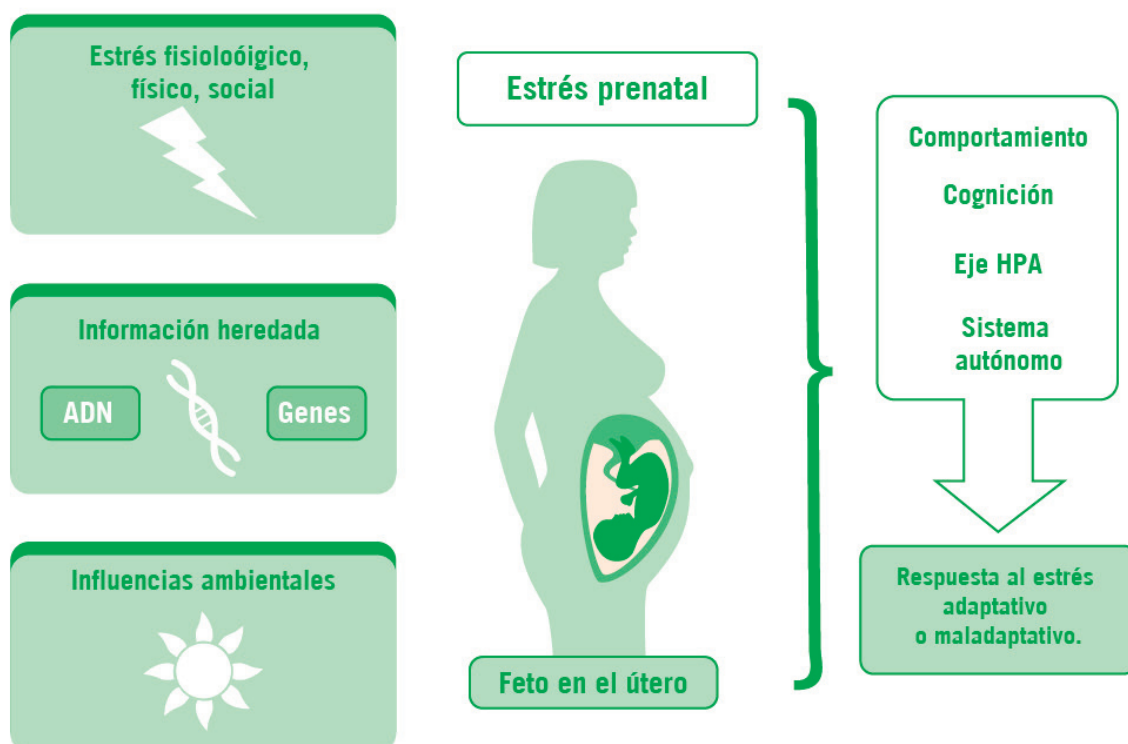
Una investigación del Dr. Kinney y colaboradores (12) analizó de forma retrospectiva los huracanes y las tormentas como factores estresantes maternos en muestras constituidas por niños con autismo, síndrome de Down y un grupo de control. Demostraron que las madres de niños autistas comunicaron una mayor cantidad de factores estresantes durante el embarazo que el grupo con síndrome de Down, y ambos grupos

advirtieron más factores estresantes que el grupo control. Sin embargo, como reconocen los autores, la naturaleza retrospectiva de este estudio no tiene en cuenta los posibles sesgos de los grupos cuando se informan factores estresantes pasados. Además, los niños autistas cuyas madres fueron sometidas a estrés durante el embarazo tenían más probabilidades de carecer de lenguaje versus los que lo sufrieron durante el embarazo temprano o tardío. El momento que se aplican o suceden los estresores también ha sido el foco de otro trabajo (31), donde utilizaron una serie de tormentas que afectaron al estado de Louisiana, Estados Unidos, entre los años 1985 y 1995 como un experimento natural. Los resultados sugieren que el embarazo medio y tardío podrían ser períodos gestacionales sensibles, en los cuales factores estresantes graves pueden influir en la prevalencia del trastorno autista. Una investigación prospectiva informó la existencia de vínculos entre factores estresantes no específicos y rasgos autistas en niños de 2 años, aunque no incluyen datos sobre la gravedad o el momento de los factores estresantes (31). Por otro lado, un estudio reciente no encontró una asociación significativa entre la pérdida de un pariente cercano durante el embarazo y el autismo en la descendencia. Sin embargo, este trabajo no midió el estado emocional materno durante la gestación (34) que podría estar asociado con un mayor riesgo de autismo (35).

Otra psicopatología que ha recibido cierto grado de atención,

Figura 1

Respuestas fisiológicas y patológicas al estrés. La resiliencia o vulnerabilidad de un individuo ante situaciones de estrés en la edad adulta



relacionada con el EP es la esquizofrenia. Un trabajo inicial sugiere que un pequeño aumento en el riesgo de esquizofrenia, cuando la madre fue expuesta a un estrés severo, como la guerra (36). Otra investigación prospectiva sugiere que un factor estresante agudo, como la muerte de un familiar, puede aumentar la probabilidad de desarrollar esquizofrenia, pero solo en familias sin antecedentes de esta enfermedad mental (37). Malaspina y su equipo realizó una investigación prospectiva, donde informó que el riesgo de esquizofrenia se duplicó para las madres que estuvieron expuestas a la guerra durante su segundo trimestre de embarazo (38).

Si bien es altamente improbable que el EP tenga un efecto causal en la posibilidad de desarrollar autismo o esquizofrenia, no se puede descartar que pudieran contribuir a aumentar las posibilidades de expresar cualquiera de las dos patologías, mediante mecanismos aún desconocidos. Los estudios prospectivos que se concentran tanto en el tiempo como en el tipo de factores estresantes, así como en el estado emocional materno durante el embarazo, servirían para evaluar si existe un vínculo real entre el estrés prenatal y las patologías mencionadas anteriormente.

Es poco probable que los estudios en humanos sean suficientes para ofrecer una hipótesis explicativa de la forma en que el EP contribuye a las psicopatologías. Si bien los estudios con animales de laboratorio aportan nuevos métodos y herramientas para estudiar esta influencia, la validez de los modelos animales para la esquizofrenia y el autismo son un tema de debate y de revisión constante (39). Sin embargo, los avances en los modelos animales de trastornos neuropsiquiátricos pueden beneficiarnos enormemente para la comprensión de los efectos del estrés prenatal.

En año 1998 se produjo una sucesión de tormentas de hielo en Quebec, Canadá. La lluvia helada causó daños generalizados. Las líneas telefónicas y de electricidad se cortaron, dejando a las personas sin servicio y produciendo daño a los negocios; las casas fueron destruidas y 27 personas perdieron la vida. Se realizaron una serie de estudios relacionados con la exposición al estrés prenatal objetivo en las madres que sufrieron la tormenta de hielo y su descendencia.

Una investigación clásica evaluó las habilidades intelectuales y lingüísticas de niños pequeños de dos años cuyas madres fueron sometidas a la tormenta de hielo. Su rendimiento se correlacionó negativamente con el grado de exposición objetiva al estrés prenatal. Hablaron y entendieron menos palabras, y obtuvieron una puntuación más baja en el índice de desarrollo mental que los niños pequeños que sufrieron menos estrés prenatal o ninguno. Los niños pequeños expuestos a la tormenta durante el primer o segundo trimestre gestacional tuvieron mayores posibilidades de tener puntuaciones más bajas en la escala de habilidades intelectuales (10). Un análisis más detallado sobre la misma población revela que el estrés objetivo tiene un mayor impacto en las capacidades cognitivas que el estrés percibido, y que el estrés en el embarazo temprano predice una función cognitiva más pobre que el estrés

en el embarazo tardío (40). Tres años más tarde, se realizó un estudio de seguimiento para determinar si los efectos del EP todavía estaban asociados con la inteligencia y las habilidades lingüísticas a los cinco años. Una vez más, el estrés prenatal objetivo elevado predijo un menor rendimiento en tareas lingüísticas y cognitivas. Curiosamente, los niños que sufrieron estrés prenatal moderado obtuvieron mejores resultados que aquellos cuyas madres estuvieron expuestas a estrés alto o bajo durante el embarazo (41).

Diferentes artículos han reportado resultados similares en diferentes poblaciones. Un estudio en mujeres californianas encontró que la alta ansiedad específica del embarazo durante el embarazo temprano se asocia con un desarrollo mental más deficiente al año de vida. Vale la pena señalar que los niños pequeños cuyas madres estuvieron expuestas a niveles bajos de estrés durante el embarazo temprano y niveles altos de estrés al final del embarazo tuvieron el mejor rendimiento (42). Una investigación con la población londinense descubrió que un número elevado de factores estresantes objetivos durante el embarazo predice un desarrollo mental más lento. En contraste con los estudios de la tormenta de hielo, el estrés subjetivo también se asoció significativamente con el desarrollo mental, y la tensión de la relación fue el mejor predictor (14). En consecuencia, otro trabajo informó que el estrés prenatal temprano se correlacionó negativamente con las calificaciones escolares de los niños a los seis años (43). La alta ansiedad durante la primera mitad del embarazo también puede estar asociada con el rendimiento en tareas cognitivas a los 14 y 15 años, aunque puede deberse a un aumento de la impulsividad y es difícil mantener la atención (29). En contraste con los estudios anteriores, un trabajo reciente no ha reportado asociaciones entre el estrés prenatal y el cociente de inteligencia (32). Sin embargo, dado que todos los niños de la muestra fueron diagnosticados con ADHD, este puede no ser el caso de la población general. Existe un claro consenso de que los factores estresantes, especialmente los factores estresantes objetivos durante la primera y la mitad del embarazo tienen un impacto mucho mayor en el desarrollo mental que en la segunda mitad. Si bien la evidencia apoya que la ansiedad prenatal tiene un efecto en la inteligencia y las habilidades del lenguaje, se necesitan más estudios en humanos para determinar por qué mecanismos interrumpen el desarrollo. Hasta la fecha, poca literatura sobre los efectos del estrés prenatal en el rendimiento cognitivo de adolescentes y adultos. Si bien estos estudios implican restricciones significativas, pueden ayudar a explicar, con un control adecuado de las variables postnatales, las razones de la disminución del rendimiento. En resumen, los estudios mencionados sugieren que el estrés prenatal puede afectar el desarrollo neuronal a través de la disminución de la capacidad de autorregulación, la atención empobrecida o el aumento de la impulsividad. Se necesita más trabajo para determinar de qué manera específica afecta a las funciones ejecutivas.

El eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA)

En las secciones anteriores de este trabajo se ha hecho hincapié sobre los posibles efectos del estrés prenatal; los mecanismos por los cuales se producen estos cambios, que aún no se han descrito detalladamente. Varios estudios tanto en animales como en humanos han demostrado la importancia del eje HPA en el estudio de los efectos del EP.

Se ha propuesto que el estrés prenatal tiene un efecto sobre la programación en el eje HPA, alterándolo como una respuesta adaptativa o predictiva a su entorno postnatal. Los mecanismos exactos por los cuales se transmiten estas señales ambientales todavía se están dilucidando, pero hay evidencias que sugieren que estarían involucrados los glucocorticoides (GC).

Los GC se secretan en respuesta a estímulos estresantes. Una concentración excesiva de GC puede tener efectos nocivos sobre el organismo en desarrollo (44, 45) y podrían afectar la expresión de los receptores de glucocorticoides (46). Estos receptores son de vital importancia para el circuito de retroalimentación negativa que inhibe la secreción de GC (47).

La enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 β -HSD2) está presente en la placenta, que protege al feto del cortisol inactivándolo y la transforma en cortisona (44) y con ello impiden que active el receptor de mineralocorticoides.

Un elevado nivel de ansiedad durante el embarazo puede afectar la función protectora de la placenta (48, 49) dejando al feto expuesto a una cantidad excesiva y potencialmente perjudicial de cortisol. La programación del eje HPA en respuesta a un entorno percibido como hostil o peligroso, es en principio una respuesta adaptativa. Los efectos negativos del EP pueden deberse a una desregulación entre la vida temprana y los entornos de la edad adulta (59), debido a que el organismo sufrió modificaciones que ya no son relevantes y pueden ser inadaptadas a las condiciones de vida reales del individuo maduro.

La hipótesis de programación del eje HPA se ha estudiado en animales de laboratorios, donde es posible controlar los factores estresantes maternos e incluso diseñar animales que carezcan de la enzima 11 β -HSD2. Sin embargo, la actividad del eje HPA y los efectos del cortisol alto durante el embarazo, han sido estudiados en humanos a través del cortisol en la saliva y el análisis placentario. Un estudio que utiliza el cortisol salival como biomarcador para el estrés, sugiere que la respuesta del eje HPA al estrés varía a lo largo de la gestación, con un aumento de las concentraciones de cortisol materno durante el embarazo tardío (51). Este cambio en la reactividad al estrés podría apoyar la idea de que el tiempo en que ocurren los eventos estresantes son relevantes para la descendencia.

Conclusiones

El efecto del estrés prenatal en los seres humanos comprende un campo de estudio con diferentes frentes para ser analizados. Si bien, se acepta que los eventos estresantes prenatales influyen en condiciones variables, como la inteligencia, las tendencias de comportamiento, la vulnerabilidad al

estrés y el riesgo de desarrollar ciertas patologías, el grado de impacto del estrés prenatal está en constante revisión.

La alta ansiedad prenatal se ha asociado con una mayor probabilidad de expresar ADHD y, en menor grado, autismo y esquizofrenia. Los dos últimos trastornos mencionados, necesitan estudios más prospectivos para determinar el vínculo propuesto. Si este vínculo o unión y los estudios comparativos en combinación con el modelo animal van de la mano para elaborar una/s hipótesis explicativas sobre los mecanismos subyacentes a la influencia del estrés prenatal en el inicio de la psicopatología.

Se necesitan investigaciones prospectivas basadas en estudios en humanos que incorporen variables fisiológicas como las concentraciones de cortisol, tanto en la madre durante el embarazo como en el niño cuando se enfrentan a un factor estresante, para medir adecuadamente los efectos a largo plazo del estrés prenatal en los seres humanos.

De la misma forma, se necesita discernir la forma en que los factores estresantes interrumpen el desarrollo, ya que se ha relacionado con una inteligencia deficiente y pocas habilidades lingüísticas. El consenso sugiere que tanto el estrés alto como el muy bajo durante el embarazo se asocian con un peor desempeño en las pruebas de inteligencia y habilidades de lenguaje. Este fenómeno parece ser más pronunciado cuando los factores estresantes se producen durante la primera y la mitad del embarazo.

El estrés prenatal también puede mejorar los problemas emocionales y de comportamiento en la descendencia, pero se necesitan estudios para determinar si la sincronización de los hechos estresantes es un factor desencadenante importante. Además, la ansiedad específica del embarazo puede ser un componente estresante preponderante cuando se trata de influir en la reactividad emocional y las tendencias de comportamiento.

A pesar de sus deficiencias, los estudios en humanos se presentan como un prototipo privilegiado para estudiar la compleja interrelación entre los integrantes prenatales estresantes, la respuesta materna asociada y los cambios resultantes en la descendencia. Si bien es poco probable que los estudios en humanos sean capaces de proporcionar explicaciones causales por sí mismo, aparece como un complemento valioso para las investigaciones con animales.

Un avance en el conocimiento sobre los efectos del estrés prenatal en los seres humanos puede abrir un nuevo y emocionante campo de prevención y atención temprana para las madres, especialmente las que están expuestas a situaciones adversas.

Es necesario que más equipos de trabajo se comprometan para determinar los efectos específicos de la alta ansiedad prenatal y, poder comenzar a ver investigaciones aplicadas orientadas a disminuir los posibles efectos nocivos del estrés prenatal en los seres humanos.

Referencias bibliográficas

- 1. McEwen BS, Magarinos AM. Stress and hippocampal plasticity: implications for the pathophysiology of affective disorders. *Hum Psychopharmacol*. 2001; 16 (S1): S7-S19.
- 2. Grant KA, Sandman CA, Wing DA, Dmitrieva J, Davis EP. Prenatal Programming of Postnatal Susceptibility to Memory Impairments: A Developmental Double Jeopardy *Psychol Sci*. 2015; 26(7): 1054-1062.
- 3. Barker DJP. Intrauterine programming of adult disease. *Mol Med Today* 1995; 1 (9): 418-423.
- 4. Toepfer P, Heim C, Entringer S, Binder E, Wadhwa P, Buss C. Oxytocin pathways in the intergenerational transmission of maternal early life stress. *Neurosci Biobehav Rev* 73: 293-308.2017.
- 5. Silberman DM, Acosta GB, Zorrilla Zubilete MA. Long-term effects of early life stress exposure: Role of epigenetic mechanisms. *Pharmacol Res*. 2016; 109: 64-73.
- 6. Talge NM, Neal C, Glover V. Early Stress, Translational Research and Prevention Science Network: Fetal and Neonatal Experience on Child and Adolescent Mental Health. *J Child Psychol Psychiatry*. 2007; 48(3-4): 245-61.
- 7. Shonkoff JP. Changing the narrative for early childhood investment. *JAMA Pediatr*. 2014; 168(2): 105-1066.
- 8. Beydoun H, Saftlas AF (2008). Physical and mental health outcomes of prenatal maternal stress in human and animal studies: a review of recent evidence. *Paediatr Perinat Epidemiol* 22: 438-466.
- 9. Joffe JM (2013) Prenatal Determinants of Behaviour: International Series of Monographs in Experimental Psychology 7: Elsevier.
- 10. Laplante DP, Barr RG, Brunet A, Galbaud du Fort G, Meaney ML, et al (2004). Stress during pregnancy affects general intellectual and language functioning in human toddlers. *Pediatr Res* 56: 400-410.
- 11. Davis EP, Sandman CA (2010). The timing of prenatal exposure to maternal cortisol and psychosocial stress is associated with human infant cognitive development. *Child Development* 81: 131-148.
- 12. Kinney DK, Miller AM, Crowley DJ, Huang E, Gerber E (2008). Autism prevalence following prenatal exposure to hurricanes and tropical storms in Louisiana. *J Autism Dev Disord* 38: 481-488.
- 13. Beversdorf DQ, Manning SE, Hillier A, Anderson SL, Nordgren RE, et al. (2005) Timing of prenatal stressors and autism. *J Autism Dev Disord* 35: 471-478.
- 14. Bergman K, Sarkar P, O'Connor TG, Modi N, Glover V (2007). Maternal Stress During Pregnancy Predicts Cognitive Ability and Fearfulness in Infancy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46: 1454-1463.
- 15. Lin B, Crnic KA, Luecken LJ, Gonzales NA (2014). Maternal prenatal stress and infant regulatory capacity in Mexican Americans. *Infant Behav Dev* 37: 571-582.2014.
- 16. Yehuda R, Engel SM, Brand SR, Seckl J, Marcus SM, et al (2005). Transgenerational effects of posttraumatic stress disorder in babies of mothers exposed to the World Trade Center attacks during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 4115-4118.
- 17. Davis EP, Glynn LM, Schetter CD, Hobel C, Chicz-Demet A, et al. (2007). Prenatal exposure to maternal depression and cortisol influences infant temperament. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46: 737-746.
- 18. Stott DH (1973). Follow-up Study from Birth of the Effects of Prenatal Stresses. *Dev Med Child Neurol* 15: 770-787. 1973.
- 19. O'Connor TG, Heron J, Golding J, Beveridge M, Glover V (2002). Maternal antenatal anxiety and children's behavioural/emotional problems at 4 years. *Br J Psychiatry* 180: 502-508.
- 20. Ward AJ (1991). Prenatal stress and childhood psychopathology. *Child Psychiatry Hum Dev* 22: 97-110. 1991.
- 21. Van den Bergh B (1990). The influence of maternal emotions during pregnancy on fetal and neonatal behavior. *Pre-and Perinatal Psychology Journal* 5: 119-30.
- 22. Golding J, Pembrey M, Jones R (2001) ALSPAC Study Team. ALSPAC-the Avon longitudinal study of parents and children. I. Study methodology. *Pediatr Perinat Epidemiol* 15: 74-87.
- 23. O'Connor TG, Heron J, Golding J, Glover V (2003). ALSPAC Study Team. Maternal antenatal anxiety and behavioural/emotional problems in children: a test of a programming hypothesis. *J Child Psychol Psychiatry* 44: 1025-1036.
- 24. O'Connor TG, Capriello P, Blackmore ER, Gregory AM, Glover V, et al (2007). Prenatal mood disturbance predicts sleep problems in infancy and toddlerhood. *Early Human Dev* 83: 451-458.
- 25. Van den Bergh BR, Marco A (2004). High antenatal maternal anxiety is related to ADHD symptoms, externalizing problems, and anxiety in 8-and 9-year-olds. *Child Dev* 75: 1085-1097.
- 26. Huizink AC, de Medina PG, Mulder EJ, Visser GH, Buitelaar JK (202). Psychological measures of prenatal stress as predictors of infant temperament. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41: 1078-1085.
- 27. DiPietro JA, Novak MF, Costigan KA, Atella LD, Reusing SP (2006). Maternal psychological distress during pregnancy in relation to child development at age two. *Child Dev* 77: 573-587.
- 28. Gutteling BM, de Weert C, Willemsen-Swinkels SH, Huizink AC, Mulder EJ, et al (2005). The effects of prenatal stress on temperament and problem behavior of 27-month-old toddlers. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 14: 41-51.
- 29. Van den Bergh BR, Mulder EJ, Mennes M, Glover V (2005). Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review. *Neurosci Biobehav Rev* 29: 237-258.
- 30. Rodríguez A, Bohlin G. Are maternal smoking and stress during pregnancy related to ADHD symptoms in children? (2005). *J Child Psychol Psychiatry* 46: 246-254.
- 31. Ronald A, Pennell CE, Whitehouse AJ (2011). Prenatal maternal stress associated with ADHD and autistic traits in early childhood. *Front Psychol* 1: 223.
- 32. Grizenko N, Fortier MÈ, Gaudreau-Simard M, Jolicoeur C, Joobor R. (2017). The effect of maternal stress during pregnancy on IQ and ADHD symptomatology. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 24: 92.
- 33. Zhu P, Hao JH, Tao RX, Huang K, Jiang XM, et al. (2015). Sex-specific and time-dependent effects of prenatal stress on the early behavioral symptoms of ADHD: a longitudinal study in China. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 24: 1139-1147. 2015.
- 34. Li J, Vestergaard M, Obel C, Christensen J, Precht DH, et al (2009). A nationwide study on the risk of autism after prenatal stress exposure to maternal bereavement. *Pediatrics* 123: 1102-1107.
- 35. Zhang X, Lv CC, Tian J, Miao RJ, Xi W, et al. (2010) Prenatal and perinatal risk factors for autism in China. *J Autism Dev Disord* 40: 1311-1321.
- 36. Van Os J, Seltén, JP. (1998) Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia. The May 1940 invasion of The Netherlands. *Br J Psychiatry* 172: 324-326.
- 37. Van Os J, Rutten BP, Poulton R (2008). Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophr Bull*. 34(6):1066-1082.
- 38. Malaspina D, Corcoran C, Kleinhaus KR, Perrin MC, Fennig S, et al. (2008). Acute maternal stress in pregnancy and schizophrenia in offspring: a cohort prospective study. *BMC Psychiatry* 8: 71.
- 39. Patterson PH (2009). Immune involvement in schizophrenia and autism: etiology, pathology and animal models. *Behav Brain Res* 204: 313-321.
- 40. King S, Laplante DP (2005). The effects of prenatal maternal stress on children's cognitive development: Project Ice Storm. *Stress* 8: 35-45.
- 41. Laplante DP, Brunet A, Schmitz N, Ciampi A, King S. (2008). Project Ice Storm: prenatal maternal stress affects cognitive and linguistic functioning in 5½-year-old children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 47: 1063-1072.
- 42. Davis EP, Sandman CA. The timing of prenatal exposure to maternal cortisol and psychosocial stress is associated with human infant cognitive development (2010). *Child Dev* 81: 131-148. 2010.
- 43. Niederhofer H, Reiter A (2004). Prenatal maternal stress, prenatal fetal movements and perinatal temperament factors influence behavior and school marks at the age of 6 years. *Fetal Diagn Ther* 19: 160-162.
- 44. Benediktsson R, Calder AA, Edwards CR, Seckl JR. (1997) Placental 11β-hydroxysteroid dehydrogenase: a key regulator of fetal glucocorticoid exposure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 46: 161-166.
- 45. Carpenter T, Grecian SM, Reynolds RM (2017). Sex differences in early-life programming of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans suggest increased vulnerability in females: a systematic review. *J Dev Orig Health Dis* 8: 244-255.
- 46. Welberg LA, Seckl JR (2001). Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of the brain. *J Neuroendocrinol* 13: 113-128.
- 47. Herman JP, McKlveen JM, Solomon MB, Carvalho-Netto E, Myers B (2012). Neural regulation of the stress response: glucocorticoid feedback mechanisms. *Braz J Med Biol Res* 45: 292-298.
- 48. Glover V, Bergman K, Sarkar P, O'Connor TG (2009). Association between maternal and amniotic fluid cortisol is moderated by maternal anxiety. *Psychoneuroendocrinology* 34: 430-435.
- 49. Glover V, O'Connor TG, O'Donnell K (2010). Prenatal stress and the programming of the HPA axis. *Neurosci Biobehav Rev* 35: 17-22.
- 50. Nederhof E, Schmidt MV (2012). Mismatch or cumulative stress: toward an integrated hypothesis of programming effects. *Physiol Behav* 106: 691-700.
- 51. Obel C, Hedegaard M, Henriksen TB, Secher NJ, Olsen J, et al. (2002.) Stress and salivary cortisol during pregnancy. *Psychoneuroendocrinology* 30: 647-656.