

ISSN 1666-6634 // en línea 1851-8710  
REVISTA LATINOAMERICANA DE PSICOFARMACOLOGÍA Y NEUROCIENCIA

DIRECTOR: Prof. Dr. LUIS MARÍA ZIEHER // AÑO 20 - N.º 120 - Marzo de 2020

# psicofarmacología 120

20  
años

SCIENS  
EDITORIAL

# 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 | La ética de Hipócrates. El juramento hipocrático

Prof. Dr. Luis Allegro

### Artículos y revisiones

#### 05 | Neurobiología de la adicción

Dra. Teresa Pereira Spilman

#### 11 | Depresión bipolar en la población infantojuvenil: actualización de clínica y tratamiento

Dra. Valeria Ferreyra, Dra. María Florencia Iveli

#### 17 | Beneficio clínico y funcional de antipsicóticos atípicos en síntomas residuales de depresión resistente. Parte 1

Dr. Daniel Serrani

## 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).

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

## DIRECTOR ASOCIADO

**Dr. Pablo Terrens**

Director Editorial Sciens.

Médico, Universidad de Buenos Aires (UBA).

## EDITOR EN JEFE PARA LA REPÚBLICA ORIENTAL DEL URUGUAY

**Dra. Laura Sarubbo**

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

## SECCIÓN ÉTICA

**Prof. Dr. Luis Allegro**

Presidente de honor de la Sociedad de Ética en Medicina, AMA.

Miembro del Consejo Académico de Ética en Medicina, Academia Nacional de Medicina.

## CONSEJO CIENTÍFICO

Acosta Gabriela

Alvano Sebastián A.

Allegro Fabián

Allegro Luis

Antúnez Paula

Blake Andy

Bondolfi Edith

Brió María Cristina

Campos Cervera Harry

Cohen Diego

Capellino Romina

D'Alessio Luciana

Derito María N.

Fadel Daniel

Finvarb Gustavo

Genaro Ana M.

Gómez Fernando M.

Mazzoglio y Nabar Martin J.

Forcada Pedro

Groisman Rafael

Hansen Federica

Heinze M Gerhard

Jufe Gabriela

Kabanchik Alicia

López Costa Juan J.

Marchand Néstor

Medina, Jorge

Moncaut Mariana

Monchablon Espinoza Alberto

Carlos Morra

Muñoz Santiago

Raspall Lucas

Sánchez Toranzo Adriana

Sarasola, Diego

Sayús, Alejandro

Serfaty Edith

Serra Héctor Alejandro

Serrani Daniel

Tamosiunas Gustavo

Tenconi Juan Cristóbal

Vicario Augusto

Zelaschi Norberto



## SCIENS EDITORIAL

Av. García del Río 2585 - Piso 12 - Dto. A - CABA (C1429DEB), Argentina. [www.sciens.com.ar](http://www.sciens.com.ar) - [info@sciens.com.ar](mailto:info@sciens.com.ar)

ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710. Docentes, investigadores y médicos asistenciales especializados en la Psiconeurofarmacología de entidades, publican sus trabajos de revisión o investigación en carácter individual e independiente. Los materiales publicados (trabajos, cartas al editor, comentarios) en la revista *Psicofarmacología* representan la opinión de sus autores; no reflejan necesariamente la opinión de la dirección o de la editorial de esta revista. La mención de productos o servicios en esta publicación no implica que el director o la editorial de la revista los aprueben o los recomienden, deslindando cualquier responsabilidad al respecto. Registro de propiedad intelectual N° 5236445 Ley 11.723.

Diseño DCV Leandro Otero.

# La ética de Hipócrates. El juramento hipocrático

*“El arte es largo, la vida breve, la ocasión fugitiva, la experiencia falaz, el juicio dificultoso. No basta que el médico haga por su parte cuanto debe hacer, si por otro lado no concurren al mismo objeto, los asistentes y demás circunstancias exteriores.”*

Hipócrates. (Grecia, 460-377 a. C.)

Hipócrates –llamado El Grande– descendía según la tradición, de una estirpe de magos de la isla de Cos emparentados con Esculapio, que era el dios griego de la medicina, el cual se representaba gráficamente por una caña rodeada por una serpiente.

La isla de Cos constituye un paisaje muy bonito, con mucho verde, ubicada en un canal que corre entre Turquía y la isla de Leros. Hipócrates fue contemporáneo de Sócrates y de Platón; justamente éste lo cita en muchas oportunidades a través de sus obras. Se educó con su padre Heráclides, quien le enseñó la filosofía de Demócrito. Al conocer Egipto en su juventud, Hipócrates aprendió las tareas médicas de ese lugar.

Su concepto sobre la medicina constituye un análisis y una síntesis de las distintas escuelas filosóficas, biológicas y médicas de esa época. Basado fundamentalmente en la empiria, le interesaba básicamente la eficacia en el resultado. Para Hipócrates, la enfermedad era el producto del desequilibrio de los cuatro humores: sangre, orina, bilis amarilla y bilis negra.

Su famoso juramento fundó una ética y una moral para el ejercicio de la Medicina. Se duda de que El Juramento haya sido escrito por Hipócrates. Sin embargo, es muy útil estudiarlo.

## El Juramento Hipocrático

*Tributaré a mi maestro de Medicina igual respeto que a los autores de mis días, partiendo con ellos mi fortuna y socorriéndoles en caso necesario; trataré a sus hijos como mis hermanos, y si quisieran aprender la ciencia, se las enseñaré desinteresadamente y sin otro género de recompensa. Instruiré con preceptos, lecciones habladas y demás métodos de enseñanza a mis hijos, a los de mis maestros y a los discípulos que me sigan bajo el convenio y juramento que determinan la ley médica y a nadie más.*

*“Tributaré a mi maestro de Medicina igual respeto que a los autores de mis días, partiendo con ellos mi fortuna y socorriéndoles en caso necesario;”* Esta frase destaca que entre maestro y discípulo hay una relación vertical tomando como modelo al grupo familiar. Para el médico, así como el padre y la madre son los autores de su vida, el maestro de Medicina es el “autor” de su vida médica. Hipócrates impone que el discípulo auxilie a su maestro compartiendo los bienes obtenidos como fruto de lo aprendido (saber médico) especialmente para socorrerlo. El grupo es el concepto que da sostén y continuidad a la Medicina como institución que incluye al maestro, a sus discípulos y a los enfermos. Esto se jerarquiza si se toma el modelo del *grupo familiar* como institución.

*“Trataré a sus hijos como mis hermanos”,* al tratar a los hijos del maestro como si fueran hermanos, se entra a considerar la relación horizontal dentro de la estructura institucional. Este concepto es

muy abarcativo y llega a extenderse incluyendo a todos los colegas –que son como “hermanos” en el ejercicio de la profesión–.

## Los colegas como hermanos

En la **Declaración de Ginebra** (1948) se destacó el “considerar como hermanos y hermanas” a los colegas. En un estudio realizado en México sobre la jerarquización de los compromisos de la Declaración de Ginebra (Gac Med Mex 2003; 139 (6): 629-634) subraya que: “En la actualidad hay un resurgimiento en el uso del juramento médico. Los compromisos ubicados en los primeros lugares fueron: respetar la vida (39.4), considerar la salud del paciente como primera preocupación (23.5%) y no discriminación (27.1%), el honor y tradiciones de la profesión (24.1%) y la consideración de los colegas como hermanos (28.8 y 44.7%).”

El **Código español de Ética y Deontología Médica de 1990** estipula que “la confraternidad entre los médicos es un deber primordial”. El comentario publicado en la Universidad de Navarra dice que: Perdura en el presente deber de colegialidad el viejo ideal hipocrático de tratar al maestro como si fuera un padre y a sus hijos como a hermanos. Tal ideal de fraternidad se reafirma en la Declaración de Ginebra: “Consideraré a mis colegas como hermanos”. Pero, la confraternidad profesional, entendida como relación sólo amistosa, quedaría amenazada por el peligro de degenerar en un egoísta espíritu de cuerpo, con desprecio de los derechos de los pacientes; en un coto cerrado de saber cualificado, en el que los expertos dan por buenas, en cualquier caso, las actuaciones de sus colegas; o en un compadrazgo para explotar económicamente al enfermo o a la sociedad. Para evitar esa degeneración de la confraternidad profesional, el Código de Londres impone al médico, además del deber de tratar con honradez a los colegas, a quienes ha de considerar como hermanos, la obligación de denunciar a los que incurran en fraude o engaño.”

Este problema tiene dos frentes que deben ser atendidos. Uno es de carácter institucional. El **Sindicato Médico del Uruguay** ha dedicado una jornada especial para tratar las relaciones entre colegas. En ellas están surgiendo problemas debidos al desconocimiento de la ética que debe regir a las mismas. Se llega a desconocer que “los colegas son pares entre sí” y que por lo tanto se merecen una consideración especial por la índole de los factores que actúan y se mueven alrededor de la función que el médico debe ejercer. Se olvidan principios básicos. A veces en apoyo a directivas que atienden más a intereses ajenos a los de la misma medicina, que desjerarquizan la ética de la función del médico.

El otro frente es de carácter personal; atañe directamente a la relación entre colegas. Aquí es importante recordar el concepto de **“confraternidad entre colegas (como si fueran hermanos)”** en este momento en el que la estructura de la empresa médica se interpone en la relación directa “entre el médico que dispensa la asistencia” y “el colega que necesita ser atendido”.

**Dra. Teresa Pereira Spilman**

Médica Psiquiatra.

Exprofesora agregada de Clínica Psiquiátrica (Udelar).

Magister de Psiconeurofarmacología (Universidad Favaloro).

Fecha de recepción: 6 de septiembre de 2019

Fecha de aceptación: 9 de octubre 2019

# Neurobiología de la adicción

## Resumen

En la actualidad el abuso de sustancias psicoactivas es un problema de salud pública con considerable impacto social. Si bien en su génesis inciden múltiples factores (genéticos, sociales, psicológicos, biológicos, etcétera), en este trabajo se abordan mecanismos neurobiológicos que se postulan como explicativos de la adicción. Destacaremos que la droga “secuestra” el llamado sistema de recompensa cerebral, provocando que el adicto sufra cambios neuroadaptativos persistentes. Nos centraremos en resumir el encuadre que propone 3 estadios de la adicción: 1) aumento de la saliencia incentivada, 2) refuerzo cerebral amortiguado y aumento del estrés y 3) compromiso de la función ejecutiva; en 3 neurocircuitos: ganglios basales, amígdala extendida y corteza prefrontal. Se repasan algunos de los cambios que se postulan en los diferentes sistemas de la neurotransmisión, centrándonos en la dopaminérgica.

## Palabras clave

Adicción – Sistemas de la Neurotransmisión – Neuroadaptación.

Spilman Teresa Pereira. “Neurobiología de la adicción”. *Psicofarmacología* 2020;120:5-10.Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en [sciens.com.ar](http://sciens.com.ar)

## Introducción

El término “adicción” se utiliza para indicar la etapa más grave y crónica del trastorno por uso de sustancias, en el que hay una pérdida sustancial de autocontrol, como lo indica la toma compulsiva de drogas a pesar del deseo de dejar de tomarlas.

La adicción a diferentes sustancias es uno de los problemas más importantes de nuestra sociedad. La ONU señala que 5,6% de la humanidad consumió drogas al menos una vez durante el 2016.

En estas últimas décadas y frente al agravamiento del problema, los científicos se han planteado diferentes preguntas como: ¿por qué hay ciertas sustancias que tienen la capacidad de volvernos dependientes de ellas?, ¿qué explica el pasaje por diferentes fases, cada vez más graves del consumo?, ¿por qué solamente algunas personas generan esta dependencia y otras no?, ¿cuál es la explicación neurobiológica de este comportamiento?; entre otras muchas.

Los avances en la neurobiología, que se han visto favorecidos por la introducción de los estudios imagenológicos cerebrales, han comenzado a aclarar los mecanismos subyacentes al profundo deterioro en la capacidad de la toma de decisiones y en el equilibrio emocional que muestran las personas con adicción a las drogas.

A su vez el desarrollo de modelos animales permitió explorar cambios secundarios al consumo de sustancias, difíciles de investigar en el ser humano.

El estudio de este trastorno incorporó tempranamente las herramientas de la optogenética y la quimiogenética: estas investigaciones proveyeron un elegante soporte y un perfeccionamiento de las hipótesis acerca del rol de circuitos específicos en relación con la fisiología y las conductas de la adicción (1).

Puesto que la droga de abuso es central en la patogénesis de la adicción, nuestra comprensión de la etiología de la misma, podría avanzar más fácilmente que la neurobiología de otras enfermedades mentales, cuyos agentes etiológicos son menos comprendidos (2).

Dependiendo del enfoque y del nivel biológico del que se esté hablando, la adicción se puede definir como un trastorno en el cerebro, el aprendizaje, la memoria, la maduración neuronal, la neuroplasticidad, la regulación homeostática y la compulsión (3).

Las drogas de abuso son inherentemente gratificantes y secuestran el sistema de recompensa cerebral. Se “identifican” por este sistema como vitales para la supervivencia.

A su vez, las diferentes sustancias de abuso tienen efectos variables en los diferentes sistemas neurobiológicos, por ejemplo, la cocaína y la metanfetamina actúan en el sistema catecolaminérgico, los opioides en el sistema opioide endógeno, la nicotina sobre los receptores colinérgico-nicotínicos, las benzodiazepinas y el alcohol en el sistema gabaérgico y glutamatérgico y la marihuana en el sistema cannabinoide (4) (5).

Sin embargo, la adicción a diferentes sustancias psicoactivas específicas, no sería una entidad patológica independiente para cada droga, sino un trastorno único, debido a las grandes similitudes de los diferentes trastornos adictivos, incluidas las adicciones no químicas o comportamentales (6).

### Sistema dopaminérgico

Sabemos que la sensación placentera que experimentamos al comer, beber o durante la sexualidad es regulada por diversos sistemas. El más estudiado es el sistema de Olds y Milner, el sistema de motivación y recompensa, que está anatómicamente constituido por neuronas dopaminérgicas agrupadas en la llamada área tegmental ventral (AVT). Estas neuronas del AVT proyectan al núcleo accumbens (NAc) y a la amígdala (AMI), constituyendo la vía mesolímbica y a la corteza prefrontal (CPF) constituyendo la vía mesocortical, en donde la dopamina (DA) ejerce su acción sobre los receptores dopaminérgicos D1 y D2 expresados en las neuronas del núcleo accumbens y sobre terminales glutamatérgicas que llegan de otras estructuras, como la CPF y la AMI. Cabe señalar que no son las únicas vías dopaminérgicas del cerebro, pero sí las que tienen un papel relevante en el sistema de motivación y recompensa.

Los reforzadores naturales aumentan la liberación de DA en el NAc y lo activan, mientras que a la AMI, la inhiben. Este mismo sistema es activado por drogas de abuso (las drogas han sido llamadas reforzadores vacíos, porque no responden a una necesidad homeostática). A diferencia de los reforzadores naturales, las drogas de abuso activan intensamente al AVT, promoviendo una mayor liberación de DA y facilitando una mayor sensación placentera.

Al cesar el consumo las drogas provocan una reducción en la liberación de DA, incluso por debajo de la liberación basal.

Durante la abstinencia, esta reducción en la liberación de DA, se ha relacionado con el estado de ánimo disfórico que afecta al usuario, que puede ser *craving* o síndrome de abstinencia y que frecuentemente lo obliga a consumir la sustancia de nuevo.

Con base en los estudios de imagen en humanos, se ha demostrado una disminución del metabolismo basal de la glucosa en la corteza orbitofrontal, zona de la corteza prefrontal asociada a la jerarquización de los estímulos y una disminución de la expresión de receptores D2 en el NAc. Estos sistemas subcorticales de motivación-recompensa están bajo la regulación cortical, particularmente de la CPF. Así que una CPF disfuncional puede ser responsable de la expresión de conductas maladaptativas que lleven a un sujeto a la adicción.

La disfuncionalidad de la CPF puede ser producto de una carga genética o de regulación epigenética anormales.

### Cuáles son los cambios que provocan las sustancias psicoactivas

Una droga de abuso puede actuar sobre la neurona presináptica, sobre los receptores postsinápticos o sobre la transmisión:

– *Acción sobre la neurona presináptica*: una droga, por ejemplo, puede estimular la liberación de un neurotransmisor dado, así las anfetaminas incrementan la liberación de nora-

drenalina y dopamina.

– *Acción sobre los receptores postsinápticos*: una droga puede ejercer efectos similares a otras sustancias porque tiene una estructura similar a un neurotransmisor dado. Por ejemplo, parte de los efectos de la nicotina los realiza por su similitud con la acetilcolina. Pero también puede tener el efecto opuesto, es decir, unirse a un receptor postsináptico y no estimularlo, con lo que el neurotransmisor no puede unirse a su receptor porque está ocupado. Por ejemplo, la fenciclidina (también denominada polvo de ángel) inhibe los receptores NMDA de aspartato y glutamato.

– *Acción sobre la transmisión*: normalmente, después de que un neurotransmisor ha realizado su acción sobre el receptor, es recaptado por la neurona presináptica para su metabolización o para su uso. Algunas sustancias pueden interferir en este proceso; la cocaína, por ejemplo, impide que la dopamina, entre otras sustancias, se reabsorba tan rápidamente por la presinapsis y permanezca más tiempo unida a su receptor; de esta forma el efecto es más prolongado, es decir, bloquea el transportador de dopamina (7).

Es interesante señalar que en el trastorno por consumo de sustancias se producen cambios en los circuitos cerebrales que persisten tras la desintoxicación.

Los efectos comportamentales de estos cambios cerebrales se muestran en las recaídas repetidas y en el deseo intenso de consumo (*craving*) cuando la persona se expone a estímulos relacionados con la droga. Cuanto más intensos hayan sido los efectos reforzantes de una determinada sustancia, más persistentes van a ser también los recuerdos relacionados con ella y más profundo el *craving*, que puede dispararse en determinadas situaciones y que también puede poner en marcha comportamientos automáticos de búsqueda y consumo de dicha sustancia.

La dependencia cursa también con un deterioro de la capacidad de autocontrol sobre el consumo de la sustancia. Los individuos con menores niveles de autocontrol reflejan disfunciones en los mecanismos de inhibición cerebral, entre los que está fuertemente implicada la CPF, y están, en consecuencia, más predispuestos a desarrollar trastornos por consumo de sustancias.

Cualquier droga, aunque con distinta ruta de administración, biotransformación y blanco neuroquímico, tiene mecanismos no específicos similares (8). Esto se refleja en la alta comorbilidad entre los diferentes trastornos adictivos y la alta frecuencia de intercambio de una sustancia a otra durante la adicción (9) (10), así como en la implicación de los niveles de DA del NAc, como factor relacionado con el circuito de recompensa en la mayoría de las sustancias de abuso y la activación del factor liberador de corticotropina (CRF) y el eje hipotálamo-hipofiso-adrenal (HPA) durante el uso y el abuso (11).

La adicción a sustancias es un trastorno crónico y recidivante que se caracteriza por:

- 1) Compulsión a buscar y tomar la sustancia.
- 2) Falta de control para limitar el consumo.
- 3) Emergencia de un estado emocional negativo (por ejemplo,

disforia, ansiedad, irritabilidad) que refleja un síndrome de abstinencia motivacional cuando el acceso a la droga es imposible.

Si bien inicialmente la investigación se focalizó en los cambios que provoca el uso agudo de las drogas, se han ido incorporando más recientemente, los hallazgos en relación al uso crónico de las mismas, así como los cambios neuroadaptativos cerebrales agudos y a largo plazo que resultan en la recaída (2). Estos mecanismos incluyen la saliencia incentivada, hábitos compulsivos, déficit en la recompensa y aumento del estrés durante el estadio de abstinencia, así como alteraciones en la función ejecutiva y en los sistemas de la memoria en el estadio del *craving*.

### Etapas de la adicción

La investigación actual trata de comprender los mecanismos genéticos, epigenéticos, celulares y moleculares que median la transición desde el uso ocasional y controlado de las drogas a la falta de control, la búsqueda y toma compulsiva y la tendencia crónica a la recaída, que es un marcador de la adicción.

La persona adicta tiene un inusual foco de atención en la búsqueda de droga, con desinterés por los reforzantes naturales. Un temprano marco heurístico para explicar esta conducta se sostiene en 3 dominios:

- 1) Incremento de la saliencia incentivada.
- 2) Disminución de la recompensa cerebral y aumento del estrés.
- 3) Compromiso de la función ejecutiva.

Un marco de trabajo que provee fuentes a la explicación del refuerzo positivo y negativo es la conceptualización de que la adicción tiene aspectos tanto del trastorno del control de los impulsos como del trastorno compulsivo.

El trastorno del control de impulsos se caracteriza por un aumento de la tensión o "arousal", antes de cometer un acto impulsivo, y placer, gratificación o alivio al momento de cometer ese acto. Se ha asociado desde hace mucho con los mecanismos de refuerzo positivo (APA, 1994).

El trastorno compulsivo se caracteriza, por el contrario, por presentar ansiedad y estrés antes de cometer una conducta reiterada y compulsiva y alivio del estrés al realizar la conducta. Se han asociado con los mecanismos de refuerzo negativo y el automatismo de las conductas adictivas (2).

También se plantea que el abuso de sustancias es un trastorno complejo, con varios estadios en su evolución, que se caracteriza por alteraciones en 3 grandes neurocircuitos: 1) Ganglios basales durante la fase de intoxicación, 2) Amígdala extendida (núcleo central de la amígdala, núcleo cama de la estría terminal [BNST] y la zona de transición en la subregión media [Shell] del NAc) durante la abstinencia y el estadio de afectividad negativa y 3) Corteza prefrontal durante el *craving*.

Cada etapa se caracteriza por una clínica y por cambios de conducta característicos.

A nivel de la neurotransmisión los cambios neuroplásticos se han visto hasta en muchos subsistemas que incluyen como vimos el dopaminérgico mesocortico-límbico, pero también el factor liberador de corticotrofina en el núcleo central de la amígdala

y las proyecciones glutamatérgicas corticoestriales (1).

### Cambios en el sistema dopaminérgico provocados por las sustancias psicoactivas

La DA es una catecolamina que cumple funciones de neurotransmisor en el sistema nervioso central (SNC) mediante su acción en los receptores de dopamina D1, D2, D3, D4 y D5, y es sintetizada principalmente en las neuronas del área tegmental ventral (ATV) y la sustancia nigra a nivel del tronco encefálico, cuyas proyecciones se extienden hacia diferentes partes del sistema nervioso (12).

Este neurotransmisor tiene un rol central en el efecto de recompensa de las sustancias de abuso, especialmente las sustancias que producen liberación de dopamina en el NAc como la anfetamina, la cocaína y la nicotina (13). Dado que la tasa del aumento de dopamina juega un papel en si una droga va a provocar efectos reforzantes, las diferentes propiedades y efectos de los receptores de la dopamina parecerían cumplir un importante rol.

El cortex prefrontal contiene ambos receptores: D1 y D2. Asimismo, es importante destacar que al activar el circuito de recompensa cerebral, las sustancias psicoactivas utilizan los mismos mecanismos fisiológicos que los reforzantes naturales. Estudios experimentales sobre roedores han puesto de manifiesto que la administración aguda de psicoestimulantes, alcohol y opiáceos provocan un incremento en la actividad del sistema dopaminérgico de la recompensa (14). En este sentido, las sustancias adictivas se comportan de manera similar a las recompensas naturales (la bebida, el sexo o las relaciones sociales); sin embargo, a diferencia de éstas, las sustancias adictivas inducen sensibilización dopaminérgica, sobre todo cuando se consumen de forma repetida e intermitente.

El consumo crónico de sustancias adictivas favorece el desarrollo de cambios neuroadaptativos que afectan en distintos niveles del sistema dopaminérgico. La sensibilización inducida por el consumo crónico de drogas, en especial por los psicoestimulantes, regula al alza los receptores D1 durante los primeros días de abstinencia, implicando tanto al NAc como al estriado dorsal.

Se ha asociado también un aumento de la respuesta de los receptores D1, que persiste durante un mes después del inicio de la abstinencia (15).

Por otro lado, se ha descrito una regulación a la baja de los receptores D2. Se ha relacionado un subtipo de receptores de la familia D2, los receptores D3, con la sensibilización dopaminérgica asociada a la administración repetida de estimulantes (16). Los receptores D3 están presentes normalmente en el shell del NAc, pero no lo están o se expresan en más proporción en el *core* del NAc y en las regiones dorsales del estriado. La disminución en la expresión de los receptores D2 en pacientes adictos podría preceder a la adicción y estar presente antes del primer contacto con la droga.

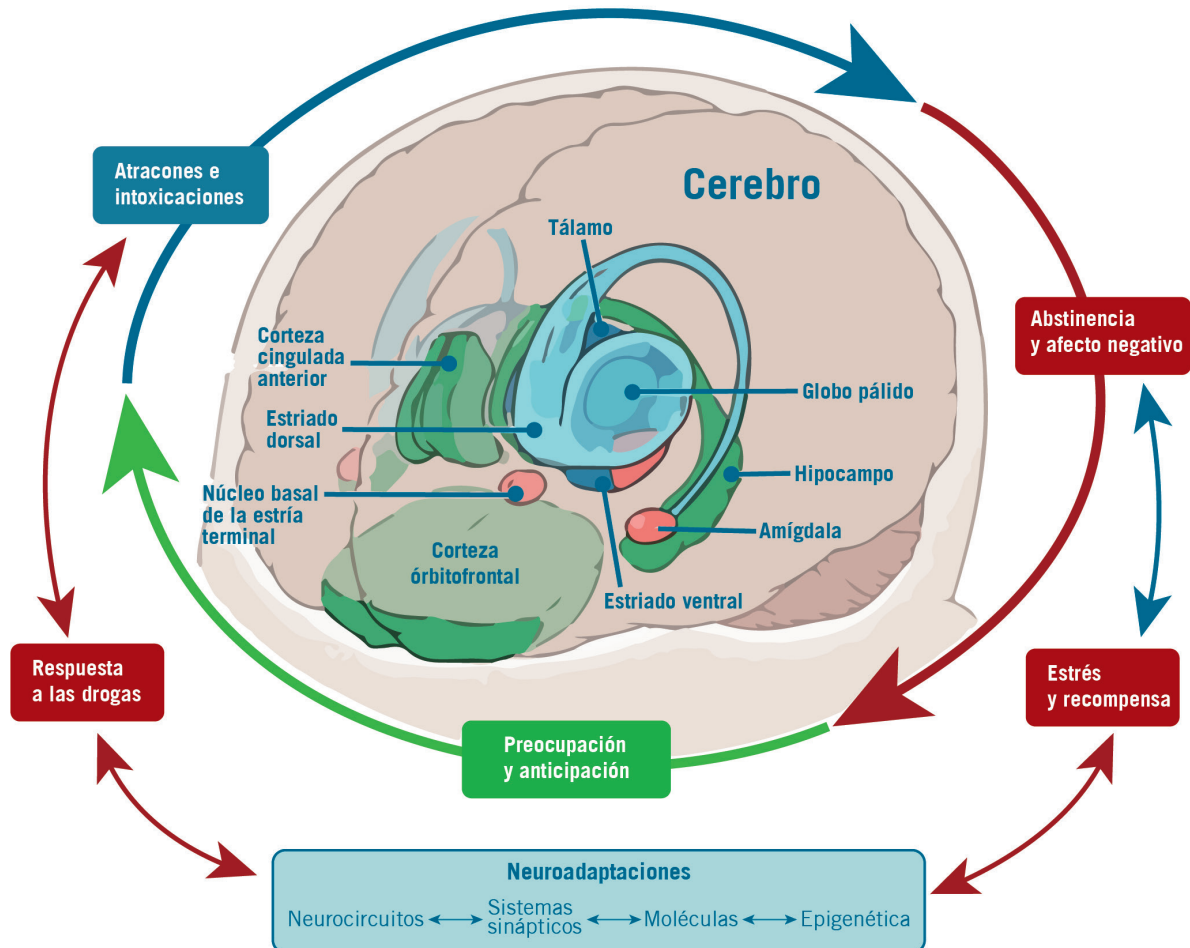
En pacientes dependientes, la disminución de la densidad de D2 persiste después de varios meses de abstinencia. La disfunción de los receptores D2 podría estar en la base de lo

que se ha denominado “síndrome de déficit de recompensa”, que predispondría a las conductas adictivas como un intento de compensar la sensación básica de malestar. No puede descartarse la coexistencia simultánea de fenómenos de sensibilización en estos receptores (regulación al alza), sobre todo durante las primeras fases de la abstinencia. La sensibilización de los receptores dopaminérgicos, que afectaría

principalmente al subtipo D3, quedaría enmascarada por procesos de neuroadaptación con una regulación a la baja de D2 y posiblemente también, por la coexistencia de una expresión disminuida de D2, genéticamente determinada, que podría actuar como factor de vulnerabilidad para la adicción (16).

Los D2 tienen entre 10 a 100 veces mayor afinidad para la dopamina que los D1 y por lo tanto se activan a concentraciones

Gráfico 1



Etapa de adicción	Los conductores cambiantes resultan de las neuroadaptaciones		
Atracciones e intoxicaciones	Sentirse eufórico	→ Sentirse bien	→ Disforia de escape
Abstinencia y afecto negativo	Sintir energía reducida	→ Sintir una emoción reducida	→ Sentirse deprimido, ansioso, inquieto
Preocupación y anticipación	Ver hacia adelante	→ Droga deseada	→ Obsesionarse y planear drogarse

Cambios de comportamiento		
<b>Acción voluntaria</b>		<b>Acción impulsiva</b>
Abstinencia	→ A veces tomando cuando no tiene la intención	→ Recaída
Consumo de drogas restringido	→ A veces tiene problemas para parar	→ Consumo compulsivo
	→ A veces tomando más de lo previsto	

Durante la intoxicación, la activación inducida por fármacos de las regiones de recompensa del cerebro (en azul) se ve reforzada por señales condicionadas en áreas de mayor sensibilización (en verde). Durante la abstinencia, la activación de las regiones del cerebro involucradas en las emociones (en rojo) da como resultado un estado de ánimo negativo y una mayor sensibilidad al estrés. Durante la preocupación, la disminución de la función de la corteza prefrontal conduce a una incapacidad para equilibrar el fuerte deseo de la droga con la voluntad de abstenerse, lo que desencadena la recaída y reinicia el ciclo de la adicción. Los neurocircuitos comprometidos reflejan la interrupción de los sistemas de dopamina y glutamato y los sistemas de control del estrés del cerebro, que se ven afectados por el factor liberador de corticotropina y la dinorfina.

Modificado de Volkow-Koob.

más bajas de dopamina.

Bajo circunstancias normales, la CPF recibe un nivel bajo y estable de flujo de DA, el flujo tónico de las neuronas del ATV que proyectan a la corteza.

Sin embargo, en respuesta a un evento inesperado, tanto uno inesperadamente gratificante como uno muy aversivo, las neuronas dopaminérgicas descargan mucho más rápido (17) (18).

De los cinco subtipos de receptores mencionados, el receptor D3 ubicado principalmente en las áreas subcorticales del circuito cerebral de recompensa, ha demostrado que tiene la mayor afinidad por la dopamina, siendo más sensible a las concentraciones basales (19).

Estudios en animales y seres humanos reportan la activación de este receptor en la adicción a cocaína y a la metanfetamina apoyando la estrecha relación entre este receptor y los fenómenos relacionados con la adicción (20).

Existen considerables evidencias de que una actividad incrementada del sistema mesolímbico dopaminérgico está crucialmente implicada en la mediación de los efectos gratificantes de casi todas las sustancias psicoactivas (21) y posiblemente en la avidez de la droga (22).

### Respuestas condicionadas

Ya vimos que la mayoría de las sustancias psicoactivas incrementan los niveles de dopamina en el núcleo accumbens (23).

A nivel del receptor, estos aumentos provocan una señal de recompensa que desencadena el aprendizaje asociativo o condicionamiento. En este tipo de aprendizaje pavloviano, las repetidas experiencias de recompensa son asociadas con los estímulos ambientales que las preceden.

Con la exposición repetida a la misma recompensa, las células dejan de disparar DA en respuesta a la propia recompensa y en lugar de ello, disparan una respuesta anticipada a los estímulos condicionados (referidos como “señales”) que en un sentido pueden predecir el suministro de la recompensa (24). Este proceso implica los mismos mecanismos moleculares que fortalecen las conexiones sinápticas durante la formación del aprendizaje y la memoria. De esta manera, los estímulos ambientales o “señales condicionadas” que están vinculados al uso de la sustancia (incluyendo entornos en los que se ha tomado una droga, personas con las que se ha tomado, estado mental de la persona antes del consumo, entre otros estímulos) pueden llegar a provocar una respuesta condicionada con oleadas rápidas de liberación de DA que desencadenan ansia por la droga (25), y motivan conductas de búsqueda de la misma, que conduce a una nueva “intoxicación” (26) (27).

Estas respuestas condicionadas se vuelven profundamente arraigadas y pueden desencadenar “ansia” por una sustancia mucho tiempo después de que su uso se haya detenido.

Como ocurre con otros tipos de aprendizaje por motivación, cuanto mayor es el atributo de motivación asociado con una recompensa, mayor será el esfuerzo que una persona esté dispuesta a ejercer y mayores serán las consecuencias negativas que él o ella estarán dispuestos a soportar con el fin de obtenerlo (28) (29).

La acción representaría una forma de aprendizaje y de memoria patológica, pero poderosa, según algunos autores (30).

Una forma de sintetizar las alteraciones descritas, según algunos autores, sería plantear que en la adicción las principales disfunciones son: 1) Desensibilización: una respuesta al placer adormecida debida a una disminución de la señalización a la DA. 2) Sensibilización: una respuesta aumentada de la DA ante las “señales condicionadas”, las expectativas de consumo o el estrés y 3) Debilitamiento de los circuitos del autocontrol de la CPF (31).

### Otros sistemas de la neurotransmisión afectados

Además de la afectación dopaminérgica, se han encontrado afectados varios sistemas como el sistema opioide, el glutamatérgico, el gabaérgico y el endocanabinoide (seCB).

Nos referiremos brevemente a este último. El seCB amplifica la sensación placentera que tenemos cuando nos alimentamos, calmamos la sed, tenemos relaciones sexuales o consumimos una droga de abuso.

El seCB regula en gran medida la sensación subjetiva de placer, por lo que su activación por sustancias de abuso promueve la dependencia de éstas.

La evidencia indica que el seCB tiene una función en el control de la inhibición de la conducta y su desregulación puede llevar al consumo de una droga de abuso.

Los endocannabinoides más estudiados son la anandamida (AEA), el 2 araquidonil glicerol (2-AG) y la oleamida (ODA). Los principales sitios de unión son los receptores cannabinoides CB1 y CB2, aunque hay otros receptores que son activados por estos ligandos endógenos.

De estos receptores el más estudiado es el CB1, que tiene una amplia distribución en el SNC, incluyendo la CPF, hipocampo, hipotálamo, cerebelo, amígdala, EP, Hbl, entre otros. El CB1 se expresa principalmente en los botones presinápticos de las células GABAérgicas y glutamatérgicas. Está acoplado a la proteína G inhibitoria (28) y al activarse inhibe la liberación del neurotransmisor (32).

Por otro lado, se ha descrito que el CB2 también se expresa en el SNC y se ha relacionado con los mecanismos que regulan el consumo de cocaína y nicotina. La activación de este receptor reduce la búsqueda de cocaína (33).

Para ampliar la idea de que el seCB participa en la conducta de búsqueda y consumo de sustancias de abuso, se han hecho estudios en los que se ha demostrado que las ratas entrenadas a autoadministrarse sustancias de abuso, como la cocaína, reducen la búsqueda de esta droga una vez que se les bloquea el receptor CB1 con el antagonista SR141716A (rimonabant) (34).

De la misma forma, la preferencia por el alcohol en ratas disminuye significativamente con la administración del SR141716A55 (35).

Asimismo, los ratones que no expresan el receptor CB1, al ser entrenados a autoadministrarse cocaína, muestran una pobre preferencia por la droga cuando se comparan con los ratones que sí lo expresan (36) (37).

Los mecanismos gabaérgicos podrían estar en la base de los efectos reforzadores de las drogas. Se ha propuesto una inhibición similar a la de los cannabinoides sobre las neuronas gabaérgicas en el sistema mesolímbico, que podría estar en la base de la acción de los cannabinoides.

#### Esto se basa en la siguiente evidencia:

1) Estudios que han mostrado que el delta 9-THC aumenta la dopamina extracelular del NAc (38) (39), la cual podría inhibir las neuronas medianas espinosas (gabaérgicas) post-sinápticas y 2) hallazgo de alta densidad de receptores CB1 en estas neuronas y en las terminales glutamatérgicas del estriado (40) (41).

Dado que los receptores CB1 están acoplados a la proteína G inhibitoria, la activación de los receptores CB1 localizados en las neuronas gabaérgicas provocan un efecto inhibitorio en ellas (42) (43).

Crecientes evidencias muestran que la cocaína, los opioides, el alcohol y la dopamina, aumentan significativamente el recambio endocanabinoide en el estriado, sugiriendo que

este aumento del recambio, podría contribuir al aumento del refuerzo agudo de los psicoestimulantes, por aumento del tono de los receptores CB1, localizados tanto en las neuronas mediana espinosas gabaérgicas, como en las terminales glutamatérgicas.

Esta hipótesis endocanabinoide del refuerzo de la droga podría explicar por qué la supresión o el bloqueo farmacológico de los receptores CB1, afectan generalmente todas las acciones de las drogas en los animales de experimentación (44).

#### Conclusión

El conocimiento de la neurobiología de la adicción permitió una mejor comprensión del funcionamiento cerebral. Las hipótesis cada vez más ajustadas acerca de las diferentes áreas, neurocircuitos, neurotransmisores e incluso mecanismos moleculares involucrados, continúan progresando. Asimismo, estos avances han permitido comenzar a encontrar tratamientos farmacológicos, cuyo desarrollo es un gran desafío para la Psiquiatría y la Medicina toda.

#### Referencias bibliográficas

- George Uhl, George Koob and Jennifer Cable. *Annals of the New York Academy of Sciences* 0077-8923.1-24 (2019).
- George Koob and Nora Volkow. *Neurocircuits of Addiction*. *Neuropsychopharmacology Reviews* (2010) 35, 217-238.
- PE Nathan, M Conrad, & AH Skinstad. *History: 29-51 of the concept of Addiction*. *Annu Rev Clin Psychol*. 2016;12.
- N. Volkow, Wang, Fowler et al, 2011. *Addiction beyond dopamine reward circuitry*. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 108: 15037-15042.
- F Grotenhermen, Cannabinoids. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2005 Oct; 4(5): 507-30.
- Nora D. Volkow & Morales. *The brain on drugs: from reward to Addiction*. *Cell*. 2015 Aug 13; 162(4): 712-25.
- JA Gil-Verona a, JF Pastor a, F. de Paz a, M Barbosa a, JA Macías-Fernández b, MA Maniega c, L Rami-González d, S Cañizares-Alejos. *Neurobiología de la adicción a las drogas de abuso*. *REV NEUROL* 2003; 36: 361-5.
- Vanyukov et al. *Common liability to addiction and "gateway hypothesis": theoretical, empirical and evolutionary perspective*. *Drug Alcohol Depend*. 2012 Jun; 123 Suppl 1: S3-17.
- Nathan, Conrad, & Skinstad. *History of the concept of Addiction*. *Annu Rev Clin Psychol*. 2016; 12: 29-51.
- Nora D. Volkow & Morales. *The brain on drugs: from reward to Addiction*. *Cell*. 2015 Aug 13; 162(4): 712-25.
- George, Le Moal, & Koob, 2012. *Allostasis and addiction: role of the dopamine and corticotropin-releasing factor systems*. *Physiol Behav*. 2012 Apr 12; 106(1) 58-64.
- Ambrosio & Roncero (2016). *Neurobiología de la Patología Dual*. *Patología Dual Fundamentos clínicos y terapéuticos* (1.a ed.). España: MERGE BOOKS.
- Edwards & Koob, 2010.
- Corominas Roso M, Roncero C, Bruguera E, Casas M. *Sistema dopaminérgico y adicciones*. *Rev Neurol*. 2007;44(1):23-31.
- Pedrero, E (2011). *Neurociencia y adicción*. 1ª ed. [Valencia]: Sociedad Española de Toxicomanías.
- Settell ML, Testini P, Cho S, Lee JH, Blaha CD, Jo HJ, et al. *Functional Circuitry Effect of Ventral Tegmental Area Deep Brain Stimulation: Imaging and Neurochemical Evidence of Mesocortical and Mesolimbic Pathway Modulation*. *Front Neurosci* [Internet]. 2017 [cited 2017 Mar 21];11: 104. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28316564>.
- Wolfram Schultz. *Neuronal reward and decision signal: from the orton data*. *Physiol Rev* 95: 853-951, 2015.
- Adell A, Artigas F. *The somatodendritic release of dopamine in the ventral tegmental area and its regulation by afferent transmitter systems*. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2004 Jul [cited 2017 Mar 21];28(4): 415-31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/152890006>.
- Boileau, Nakajima, & Payer. *Imaging the D3 dopamine receptor across behavioral and drug addictions: Position emission tomography studies with [(11)C]-(+)-PHNO*. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015 Sep; 25(9): 1410-20.
- Y Chen, R Song, RF Yang, N Wu, & J Li. *A novel dopamine D3 receptor antagonist YQA14 inhibits methamphetamine self-administration and relapse to drug-seeking behaviour in rats*. *European journal of pharmacology* 743, 126-132, 2014.
- RA Wise. *Drug activation of brain reward pathways*. *Drug Alcohol Depend*. 1998 Jun-Jul;51(1-2): 13-22.
- Kilts CD et al. *Neural activity related to drug craving in cocaine addiction*. 2001 Apr; 58(4):334-41.
- G di Chiara et al. *Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder*, 1999 Jun 30;375(1-3):13-30.
- Schultz W. *Getting formal with dopamine and reward*. *Neuron* 2002;36: 241-263.
- Zhang Y, Schlusman SD, Rabkin J, Butelman ER, Ho A, Kreek MJ. *Chronic escalating cocaine exposure, abstinence/withdrawal, and chronic-exposure: effects on striatal dopamine and opioid systems in C57BL/6J mice*. *Neuropharmacology* 2013;67: 259-266. *CrossRef | Web of Science | Medline*.
- Trifilieff P, Feng B, Urizar E, et al. *Increasing dopamine D2 receptor expression in the adult nucleus accumbens enhances motivation*. *Mol Psychiatry* 2013;18: 1025-1033. *CrossRef | Web of Science | Medline*.
- Saddoris MP, Cacciapaglia F, Wightman RM, Carelli RM. *Differential dopamine release dynamics in the nucleus accumbens core and shell reveal complementary signals for error prediction and incentive motivation*. *J Neurosci* 2015;35: 11572-11582. *CrossRef | Web of Science | Medline*.
- Trifilieff P, Feng B, Urizar E, et al. *Increasing dopamine D2 receptor expression in the adult nucleus accumbens enhances motivation*. *Mol Psychiatry* 2013;18: 1025-1033. *CrossRef | Web of Science | Medline*.
- Saddoris MP, Cacciapaglia F, Wightman RM, Carelli RM. *Differential dopamine release dynamics in the nucleus accumbens core and shell reveal complementary signals for error prediction and incentive motivation*. *J Neurosci* 2015;35: 11572-11582. *CrossRef | Web of Science | Medline*.
- LM Zieher. *Neurobiología de las adicciones y procesos de plasticidad involucrados*. *Revista de Psicofarmacología* 71, Noviembre 2011.
- N. Volkow, Wang, Fowler et al. *Addiction: decrease reward sensitivity and increased expectation sensitivity*. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34(9): 1160-6.
- Mendez-Diaz M, Herrera-Solis A, Soria-Gomez EJ, Rueda Orozco PE, Prosper Garcia O. *"Mighty cannabinoids: a potential pharmacological tool in medicine"*. En: *Action mechanism of drug abuse and natural reinforcers*. *Edit Research Signpost*. 2008:137-57. ISBN: 978-81-308-0245-9.
- Wilson RI, Nicoll RA. *Endocannabinoid signaling in the brain*. *Science*. 2002;296(5568): 678-82.
- Xi ZX, Peng XQ, Li X, Song R, Zhang HY, Liu QR, et al. *Brain cannabinoid CB1 receptors modulate cocaine's actions in mice*. *Nat Neurosci*. 2011;14(9): 1160-6.
- Filip M, Golda A, Zaniewska M, McCreary AC, Nowak E, Kolasiewicz W, Przegaliński E. *Involvement of cannabinoid CB1 receptor in drug addiction: effects of rimonabant on behavioral responses induced by cocaine*. *Pharmacol Rep*. 2006;58(6): 806-19.
- Lallemant F, De Witte P. *SR147778, a CB1 cannabinoid receptor antagonist, suppress ethanol preference in chronically alcoholized Wistar rats*. *Alcohol*. 2006;39(3): 125-34.
- Soria G, Mendizabal V, Tourino C, Robledo P, Ledent C, Parmentier M, et al. *Lack of CB1 cannabinoid receptor impairs cocaine self-administration*. *Neuropsychopharmacol*. 2005;30(9): 1670-80.
- Chen J, Paredes W, Li J, Smith D, Lowinson J, Gardner EL. *Δ9-Tetrahydrocannabinol produces naloxone-blockable enhancement of presynaptic basal dopamine efflux in nucleus accumbens of conscious, freely-moving rats as measured by intracerebral microdialysis*. *Psychopharmacology* 1990;102: 156-62. [PubMed: 2177204].
- Tanda G, Pontieri FE, Di Chiara G. *Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common μ1 opioid receptor mechanism*. *Science* 1997;276: 2048-50. [PubMed: 9197269] 206.
- Freund TF, Katona I, Piomelli D. *Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling*. *Physiol Rev* 2003;83: 1017-1066. [PubMed: 12843414].
- Matyas F, Yanovsky Y, Mackie K, Kelsch W, Misgeld U, Freund TF. *Subcellular localization of type 1 cannabinoid receptors in the rat basal ganglia*. *Neuroscience* 2006;137: 337-61. [PubMed: 16289348].
- Eric Nestler & George Aghajanian. *Molecular and cellular basis of Addiction*. *Science* 03 Oct 1997. Vol 278, Issue 5335, pp 58-63.
- N Volkow, G Wang, JS Fowler, D Tomasi, & F Telanag. *Addiction: beyond dopamine reward circuitry*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011 Sep 13; 108(37): 15037-42.
- Maldonado R, Valverde O, Berrendero F. *Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction*. *Trends Neurosci* 2006;29: 225-232 [PubMed: 16483675].

**Dra. Valeria Ferreyra<sup>1</sup>, Dra. María Florencia Iveli<sup>2</sup>**

1. Médica.  
Especialista en Psiquiatría Infantojuvenil.  
Epsire (Equipo especializado en psicofarmacología infantojuvenil y reproductiva).

2. Doctora en Medicina.  
Especialista en Psiquiatría Infantojuvenil.  
Epsire (Equipo especializado en psicofarmacología infantojuvenil y reproductiva).

Fecha de recepción: 15 de agosto de 2019  
Fecha de aceptación: 27 de septiembre de 2019

# Depresión bipolar en la población infantojuvenil: actualización de clínica y tratamiento

## Resumen

La depresión bipolar en la población infantojuvenil es un cuadro clínico de difícil diagnóstico, con retraso evidente en la instauración de su tratamiento específico asociado a peor pronóstico.

No contamos con criterios específicos para esta población, pero las características clínicas de su presentación varían en relación con la población adulta, considerando las distintas etapas del desarrollo y la alta comorbilidad que presenta.

El objetivo del presente trabajo es definir las características de la depresión bipolar en la infancia y la adolescencia y revisar los tratamientos farmacológicos disponibles en la actualidad.

Se concluye que en la población infantojuvenil los síntomas de depresión bipolar suelen encontrarse en cuadros con características mixtas cuando se trata de niños y como episodios depresivos francos de debut en los adolescentes. El diagnóstico precoz de la depresión bipolar es fundamental para el abordaje farmacológico específico. Con relación al tratamiento farmacológico, la lurasidona es el fármaco recomendado de primera línea por las guías CANMAT, seguido por litio y lamotrigina, quedando en tercera línea de recomendación la combinación olanzapina/ fluoxetina por sus efectos adversos a pesar de la eficacia demostrada, quetiapina y la utilización de inhibidores de la receptación de serotonina en combinación con medicación estabilizante del ánimo con mucha precaución.

## Palabras clave

Depresión bipolar – Niños – Adolescentes – Tratamiento – Psicofármacos.

Ferreyra Valeria, Iveli María Florencia. "Depresión bipolar en la población infantojuvenil: actualización de clínica y tratamiento". *Psicofarmacología* 2020;120:11-16.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en [sciens.com.ar](http://sciens.com.ar)

## Introducción

El Trastorno bipolar (TB) en la población pediátrica ha sido históricamente subestimado. Sin embargo, en las últimas dos décadas ha habido un incremento exponencial de la literatura

científica que apoya su validación en este grupo etario (1). Como consecuencia, el diagnóstico del TB se ha incrementado dramáticamente (2). Un metaanálisis de estudios epidemiológicos calcula una tasa de prevalencia actual de 1,8%

en niños y de 2,7% en adolescentes (3). Apoyando el inicio precoz de esta patología, datos bibliográficos reportan que el 50% al 60% de los adultos con TB experimentan el inicio de su sintomatología antes de los 19 años y 15% al 28% antes de los 13 años (4).

El TB en la población pediátrica es una condición psiquiátrica crónica, severa y a menudo incapacitante asociada a alta comorbilidad, déficit en la cognición social, abuso de sustancias e ideas suicidas. Estos factores condicionan una mala evolución con un impacto negativo sobre la adherencia al tratamiento, mayor exposición a conductas de riesgo e incluso la muerte (5) (6).

Se estima que la identificación correcta del TB y el inicio de su tratamiento llevarían en promedio 10 años, siendo este periodo de tiempo mayor para los trastornos bipolares de inicio en la infancia y en la adolescencia (7). Este retraso en el diagnóstico en la población pediátrica se asocia a presentaciones con síntomas inespecíficos que varían según las etapas del desarrollo, falta de criterios completos para alcanzar el diagnóstico de TB, comorbilidad con otros trastornos tales como trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastornos del control de los impulsos y de la conducta y trastornos de ansiedad (8) (9).

Si bien el mayor interés científico se ha focalizado en los cuadros de manía, los niños y adolescentes con TB sufren síntomas o episodios depresivos significativos que requieren de un reconocimiento precoz y la implementación de un tratamiento específico y oportuno (10).

*El presente trabajo tiene como objetivo revisar y delinear las principales características de la depresión bipolar en la infancia y la adolescencia y los tratamientos farmacológicos disponibles.*

### Manifestaciones clínicas

El diagnóstico del TB en la población infantojuvenil es considerado un desafío para los profesionales de la salud mental.

Si bien los criterios diagnósticos del DSM-5 para el TB en los niños y adolescentes son los mismos que los utilizados en la población adulta, este grupo etario presenta manifestaciones sintomáticas que le son características (11). El TB de inicio en la infancia raramente se presenta con episodios puros de depresión o manía (12). Según distintos autores, los niños y adolescentes tienen un curso más crónico, síntomas mixtos, más fluctuaciones del humor y labilidad afectiva que los adultos (9) (13). Pueden presentar ciclos ultradianos caracterizados por oscilaciones pronunciados del humor y la energía fuera de contexto y sin desencadenante ambiental. Si bien las fluctuaciones diarias afectivas son frecuentes, los períodos extendidos de desregulación del humor no suelen ser evidentes hasta la adolescencia (8).

En un estudio longitudinal en donde se analizó el curso y desarrollo de la enfermedad bipolar en jóvenes de 7 a 17 años se determinó que los pacientes pediátricos se encuentran la mayor parte del tiempo sintomáticos, presentan numerosos cambios en el humor, síntomas mixtos y manifestaciones clí-

nicas subsindrómicas. Además, este estudio confirma que los jóvenes suelen presentar más síntomas depresivos que maníacos o hipomaníacos (14). Estos datos coinciden con reportes bibliográficos que afirman que la depresión es uno de los indicadores más comunes del TB y a menudo es el primer síntoma de presentación en la adolescencia (9).

El debut depresivo del TB exige un diagnóstico diferencial estricto del trastorno depresivo. Esto tiene un impacto directo sobre el tratamiento farmacológico ya que un error en la elección del tratamiento puede representar un daño para el paciente. Existen características clínicas que nos permitirían distinguir la depresión unipolar de la bipolar. Según distintos autores (8) (15) (16) los jóvenes con depresión bipolar presentan:

- A. Episodios depresivos más severos con riesgo suicida y autolesiones.
- B. Inicio más temprano de la enfermedad.
- C. Síntomas maníacos subsindrómicos tales como irritabilidad, distractibilidad y taquialia.
- D. Síntomas psicóticos.
- E. Episodios depresivos recurrentes.
- F. Mayor comorbilidad.
- G. Mayor número de hospitalizaciones.
- H. Historia familiar de trastorno del humor y en especial de TB en familiares de primer grado.

A pesar de la existencia de múltiples escalas de evaluación diagnóstica la entrevista clínica es considerada el método más acertado. A diferencia de lo que sucede con la evaluación de la población adulta, en la población infantojuvenil la información debe ser obtenida de múltiples fuentes, tales como padres y docentes (9). Solo luego de realizar rigurosas entrevistas clínicas, valorar minuciosamente los antecedentes familiares y descartar sistemáticamente otros trastornos se podrá alcanzar un diagnóstico de certeza en los pacientes pediátricos (8).

*En síntesis, el TB en la población infantojuvenil posee características clínicas que le son propias y que varían según las distintas etapas del desarrollo. Si bien en los niños predominan las presentaciones mixtas con ciclos ultradianos, los adolescentes suelen presentar episodios depresivos como debut sintomático. El diagnóstico precoz de la depresión bipolar es fundamental para el abordaje farmacológico específico.*

### Tratamiento farmacológico de la depresión bipolar

En la población infantojuvenil, al igual que en la población adulta, los episodios agudos de depresión bipolar deben ser tratados con precaución para prevenir un viraje a la manía o episodios mixtos (17).

Hasta hace poco tiempo el tratamiento farmacológico de la depresión en el TB consistía en una extrapolación de los datos obtenidos en los ensayos clínicos de la población adulta. Si bien en la actualidad existen pocos estudios controlados para el tratamiento de la depresión bipolar en la población infantojuvenil los datos que demuestran la eficacia y seguridad de las intervenciones farmacológicas varían entre ambas pobla-

ciones (18, 19).

En el año 2013 la agencia reguladora del uso de medicamentos en Estados Unidos (*Food and Drug Administration - FDA*) aprobó la combinación de olanzapina/fluoxetina como el primer tratamiento disponible para la depresión bipolar. Más recientemente, en el año 2018 se incorporó la lurasidona. Ambos fármacos se encuentran disponibles para su utilización oficial a partir de los 10 años (20, 21). Estas aprobaciones fueron realizadas luego de la publicación de estudios aleatorizados a doble ciego controlados con placebo que demostraron su eficacia y tolerabilidad. Sin embargo, existen otros ensayos clínicos abiertos con menor nivel de evidencia científica que proponen al litio y a la lamotrigina como otras alternativas terapéuticas. Si bien los estudios realizados con quetiapina arrojaron resultados negativos las guías de recomendación la consideran una alternativa válida por la alta respuesta en la población adulta (Ver Tabla 1).

**Lurasidona**

Como se ha mencionado, en 2018 fue recomendada por la FDA para su utilización en la fase depresiva del trastorno bipolar a partir de los 10 años. Esta aprobación se basó en un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego, que incluyó 347 pacientes entre los 10 y 17 años con criterios diagnósticos de depresión bipolar I según DSM-5. En este estudio la lurasidona en monoterapia a dosis de 20 a 80 mg/ día (media: 33,6 mg /día) demostró una disminución de los síntomas depresivos estadísticamente significativa en comparación con placebo a las seis semanas de tratamiento. Además, mostró mejoría en medidas de severidad general de la enfermedad, de ansiedad, calidad de vida y funcionamiento global. Este estudio arrojó un número necesario para tratar (NNT) de 5. Este número representa la cantidad de pacientes que deberían tratarse con lurasidona para mejorar uno más que si fue-

ran tratados con placebo, es decir, que cuanto menor sea este número mayor será la eficacia del medicamento. Por lo tanto, un NNT de 5 se considera una alta tasa de respuesta. Otro beneficio evidenciado fue la buena tolerabilidad con mínimo impacto en el aumento de peso y los parámetros metabólicos. Cabe destacar que estos resultados deberían ser validados con estudios a largo plazo (19).

*En conclusión, la lurasidona presenta un perfil riesgo / beneficio favorable para su utilización en el tratamiento de la depresión bipolar.*

**Olanzapina / fluoxetina**

En el año 2015 se realizó un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego de 8 semanas de duración que incluyó 291 pacientes entre los 10 y 17 años con criterios diagnósticos de depresión bipolar I en donde se evaluó la eficacia y seguridad de la combinación olanzapina/fluoxetina. Este estudio demostró que en dosis de olanzapina de 6 a 12 mg/d (media de 7,7 mg/d) y fluoxetina de 25 a 50 mg (media de 37,6 mg/d) la combinación fue superior al placebo con eficacia estadísticamente significativa en tasas de respuesta y remisión. En este estudio el NNT fue de 6, considerándose una buena respuesta. Sin embargo, se reportaron efectos adversos tales como ganancia de peso (olanzapina/fluoxetina 4,4 kg vs 0,5 kg placebo, p <.001), hiperfagia, somnolencia y alteraciones metabólicas tales como dislipidemia (22).

*Si bien la eficacia de la combinación olanzapina/fluoxetina fue buena, presentó baja tolerabilidad por lo que debe ser cuidadosamente evaluado el beneficio de su utilización.*

**Quetiapina**

En el año 2009 se realizó el primer ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo de 8 semana de duración, en donde se utilizaron dosis de quetiapina de 300 a 600 mg/d

**Tabla 1**  
**Fármacos investigados para el tratamiento de la depresión bipolar en la infancia**

	Fármaco				
	Litio	Lamotrigina	Quetiapina	Olanzapina/Fluoxetina	Lurasidona
<b>Estudio</b>	Patel, 2006	Chang, 2006	Del Bello, 2009 Findling, 2014	Detke, 2015	Del Bello, 2017
<b>Características del estudio</b>	Abierto	Abierto	Doble ciego Controlado con placebo	Doble ciego controlado con placebo	Doble ciego controlado con placebo
<b>Aprobación FDA</b>	No	No	No	Si	Si

para el tratamiento de la depresión en el TB I. El objetivo fue evaluar eficacia y tolerabilidad de la misma en un grupo de 32 pacientes de 12 a 18 años. Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas de respuesta o remisión entre ambos grupos. El efecto adverso más comúnmente reportado fue mareo.

Si bien este estudio sugiere que la quetiapina como monoterapia no es más efectiva que el placebo, la elevada tasa de respuesta en el grupo placebo podría contribuir a la falta de significación estadística (23).

Un estudio realizado en el año 2014, con similares características metodológicas, pero con una muestra de 193 pacientes con diagnóstico de TB I o II y dosis de quetiapina más bajas (150-300 mg/d), arribó a resultados similares. Los efectos adversos reportados fueron cefalea, sedación, somnolencia, alteraciones gastrointestinales, fatiga e irritabilidad (24).

A diferencia de lo que sucede en los adultos, la quetiapina presentó escasa eficacia y mala tolerabilidad en esta población.

### Litio

En el año 2006 fue realizado un estudio abierto de 6 semanas que incluyó 27 adolescentes de 12 a 18 años cursando episodio de depresión asociada al TB I tratados con litio. Las dosis de 30 mg/kg fueron ajustadas hasta alcanzar niveles terapéuticos entre 1- 1,2 mEq/L. Este estudio mostró una tasa de respuesta del 48% y de remisión del 30%. Los efectos adversos fueron de leves a moderados, incluyendo cefalea, náuseas, vómitos, dolor abdominal (25).

*Este estudio demuestra que el litio podría ser efectivo y bien tolerado para el tratamiento de la depresión bipolar en adolescentes, pero la metodología utilizada (diseño abierto) corresponde a un nivel de evidencia bajo.*

### Lamotrigina

La lamotrigina es un fármaco cada vez más utilizado en la población infantojuvenil. El efecto adverso más común y temido es el *rash* cutáneo en especial porque los niños son más vulnerables que los adultos a presentarlo. Habitualmente el rash es benigno y transitorio, aunque raramente pueden presentarse cuadros de extrema gravedad. Para disminuir el riesgo de su aparición se recomienda una titulación lenta (26).

En el año 2006 se realizó un estudio abierto de lamotrigina en monoterapia o como terapia coadyuvante de 8 semanas de duración. Los pacientes incluidos fueron 20 adolescentes entre 12 y 17 años con diagnóstico de TB II o TB no especificado, experimentando episodio depresivo. Se utilizaron dosis de 50 a 200 mg/d. Se evidenció una tasa de respuesta del 63% y de remisión del 58% de los pacientes. La lamotrigina fue bien tolerada. En ninguno de los pacientes se presentaron efectos adversos serios como rash cutáneo, ganancia de peso o episodio maniaco (27).

*Si bien este estudio presenta deficiencias metodológicas el resultado fue alentador por lo que algunos autores lo consideran un fármaco útil para el tratamiento de la depresión bipolar en pacientes adolescentes.*

### Antidepresivos

Diversos estudios demuestran que si bien los fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina (IRSS) pueden ser eficaces para el tratamiento de la depresión bipolar en esta población, presentan alto riesgo de viraje a la manía (28, 29). Datos bibliográficos reportan un riesgo relativo de 3 (RR = 3). Esto significa que los niños y adolescentes expuestos al IRSS tienen tres veces más probabilidad de desarrollar manía que los no expuestos (30).

Otros autores encuentran que el riesgo es aún mayor en el grupo de preadolescentes, entre los 10 y 14 años, en compa-

**Tabla 2**

**Niveles de recomendación de tratamiento farmacológico para depresión bipolar en niños y adolescentes**

Primera línea	Segunda línea	Tercera línea
Lurasidona	Litio  Lamotrigina	Olanzapina/ Fluoxetina  Quetiapina  Antipsicótico/ Estabilizante + IRSS

ración con el grupo de jóvenes de 15 a 29 años (31). Los anti-depresivos tricíclicos no demostraron efectividad y presentan el mismo riesgo de inducir cuadros maníacos que los IRSS (30). Las guías pediátricas para trastorno bipolar advierten utilizar los antidepresivos con cautela y no recomiendan su uso como monoterapia (32).

*Por lo tanto, ante la sospecha de un cuadro de depresión bipolar los IRSS solo deben utilizarse con precaución, por breves periodos de tiempo y nunca como monoterapia.*

### Guías clínicas de tratamiento

Las guías de tratamiento para el abordaje de la depresión bipolar en la población infantojuvenil se encuentran desactualizadas y extrapolan datos de estudios realizados en adultos (32, 33).

En las guías conjuntas del Grupo de Trabajo para el tratamiento de los trastornos afectivos y de ansiedad de Canadá (*Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments - CANMAT*) y de la Sociedad internacional de Trastorno Bipolar (*International Society for Bipolar Disorder - ISBD*) (34), el grupo de expertos ha destacado un apartado para el abordaje de la depresión bipolar en la población infantojuvenil. Sus recomendaciones se basan tanto en el nivel de evidencia científica disponible como en la experiencia clínica. Dicha guía resulta de suma utilidad para orientar adecuadamente el abordaje en nuestra práctica (Ver Tabla 2).

### Conclusiones

El episodio depresivo en el trastorno bipolar infantojuvenil es una presentación de difícil diagnóstico, grave y discapacitante, y resulta la fase más letal asociada al incremento de suicidio. El diagnóstico precoz y la instauración de un tratamiento específico son fundamentales en la determinación del pronóstico. La lurasidona y la combinación olanzapina/fluoxetina son los únicos dos tratamientos aprobados por la FDA y cuentan con el mismo nivel de evidencia. La guía CANMAT 2018 recomienda en primera línea a la lurasidona por contar con buena eficacia y tolerabilidad. En segundo lugar, al litio y a la lamotrigina, a pesar de las deficiencias metodológicas de los estudios. En tercera línea de recomendación se encuentra la combinación olanzapina/fluoxetina por los efectos adversos reportados, quetiapina por la eficacia demostrada en la población adulta y la utilización de inhibidores de la receptación de serotonina solo en combinación con medicación estabilizante del ánimo con mucha cautela y por breves periodos de tiempo. Se considera necesaria la réplica de estudios comparados contra placebo.

### Referencias bibliográficas

- 1. Goldstein Benjamin I, et al. The International Society for Bipolar Disorders Task Force report on pediatric bipolar disorder: Knowledge to date and directions for future research. *Bipolar disorders*, 2017, vol. 19, no 7, p. 524-543.
- 2. Moreno Carmen, et al. National trends in the outpatient diagnosis and treatment of bipolar disorder in youth. *Archives of general psychiatry*, 2007, vol. 64, no 9, p. 1032-1039.
- 3. Van Meter Anna R, Moreira Ana LR, Youngstrom Eric A. Meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 2011.
- 4. Post Robert M, et al. Early-onset bipolar depression and treatment delay are risk factors for poor outcome in adulthood. *The Journal of clinical psychiatry*, 2010.
- 5. Atkin Tobias, Nuñez Nicolás, Gobbi Gabriela. Practitioner Review: The effects of atypical antipsychotics and mood stabilisers in the treatment of depressive symptoms in paediatric bipolar disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2017, vol. 58, no 8, p. 865-879.
- 6. Das Neves Peixoto, Flório Sampaio, et al. Bipolarity and suicidal ideation in children and adolescents: a systematic review with meta-analysis. *Annals of general psychiatry*, 2017, vol. 16, no 1, p. 22.
- 7. Goodwin Frederick K, Jamison Kay Redfield. *Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression*. Oxford University Press, 2007.
- 8. Kowatch Robert A. Diagnosis, Phenomenology, Differential Diagnosis, and Comorbidity of Pediatric Bipolar Disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 2016, vol. 77, p. e1-e1.
- 9. Findling Robert L, Chang Kiki D. Improving the Diagnosis and Treatment of Pediatric Bipolar Disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 2018, vol. 79, no 2.
- 10. Chang Kiki. Challenges in the diagnosis and treatment of pediatric bipolar depression. *Dialogues in clinical neuroscience*, 2009, vol. 11, no 1, p. 73.
- 11. American Psychiatric Association, et al. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub, 2013.
- 12. Post Robert M, et al. A Multisymptomatic

Child With Bipolar Disorder: How to Track and Sequence Treatment. The primary care companion for CNS disorders, 2017, vol. 19, no 4.

- 13. Singh Manpreet K, Ketter Terence, Chang, Kiki D. Distinguishing bipolar disorder from other psychiatric disorders in children. *Current psychiatry reports*, 2014, vol. 16, no 12, p. 516.
- 14. Birmaher Boris, et al. Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) study. *American Journal of Psychiatry*, 2009, vol. 166, no 7, p. 795-804.
- 15. Wozniak Janet, et al. The clinical characteristics of unipolar vs. bipolar major depression in ADHD youth. *Journal of Affective Disorders*, 2004, vol. 82, p. S59-S69.
- 16. Diler Rasim Somer, et al. Distinguishing bipolar depression from unipolar depression in youth: preliminary findings. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 2017, vol. 27, no 4, p. 310-319.
- 17. Findling Robert L. Evidence-Based Pharmacologic Treatment of Pediatric Bipolar Disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 2016, vol. 77, p. e2-e2.
- 18. Stepanova Ekaterina, Findling Robert L. Psychopharmacology of bipolar disorders in children and adolescents. *Pediatric Clinics*, 2017, vol. 64, no 6, p. 1209-1222.
- 19. Delbello Melissa P, et al. Efficacy and safety of lurasidone in children and adolescents with bipolar I depression: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2017, vol. 56, no 12, p. 1015-1025.
- 20 Food And Drug Administration, 2013. <https://www.fda.gov/media/86956>.
- 21. Food And Drug Administration, 2018. <https://www.fda.gov/media/103769>.
- 22. Detke Holland C, et al. Olanzapine/Fluoxetine combination in children and adolescents with bipolar I depression: a randomized, dou-

ble-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2015, vol. 54, no 3, p. 217-224.

- 23. DELBELLO, Melissa P., et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study of quetiapine for depressed adolescents with bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 2009, vol. 11, no 5, p. 483-493.
- 24. Findling Robert L, et al. Efficacy and safety of extended-release quetiapine fumarate in youth with bipolar depression: an 8 week, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 2014, vol. 24, no 6, p. 325-335.
- 25. Patel Nick C, et al. Open-label lithium for the treatment of adolescents with bipolar depression. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2006, vol. 45, no 3, p. 289-297.
- 26. Chang Kiki D. Pediatric Bipolar Disorder: Combination Pharmacotherapy, Adverse Effects, and Treatment of High-Risk Youth. *The Journal of clinical psychiatry*, 2016, vol. 77, p. e3-e3.
- 27. Chang Kiki, Saxena Kirti, Howe Meghan. An open-label study of lamotrigine adjunct or monotherapy for the treatment of adolescents with bipolar depression. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2006, vol. 45, no 3, p. 298-304.
- 28. Baldessarini Ross J, Faedda Gianni L, Hennen John. Risk of mania with antidepressants. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 2005, vol. 159, no 3, p. 298-300.
- 29. Bhowmik Debajyoti, et al. Risk of manic switch associated with antidepressant therapy in pediatric bipolar depression. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 2014, vol. 24, no 10, p. 551-561.
- 30. Biederman Joseph, et al. Therapeutic dilemmas in the pharmacotherapy of bipolar depression in the young. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 2000, vol. 10, no

3, p. 185-192.

- 31. Martin Andrés, et al. Age effects on antidepressant-induced manic conversion. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 2004, vol. 158, no 8, p. 773-780.
- 32. McClellan Jon, et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2007, vol. 46, no 1, p. 107-125.
- 33. Kendall Tim, et al. Assessment and management of bipolar disorder: summary of updated NICE guidance. *Bmj*, 2014, vol. 349, p. g5673.
- 34. Yatham Lakshmi N, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 2018, vol. 20, no 2, p. 97-170.

**Dr. Daniel Serrani**

Médico psiquiatra.  
 Médico geriatra universitario.  
 Dr. en Psicología.  
 Mg. en Salud Mental.  
 Prof. Tit. Herramientas de Investigación (doctorado de Investigación en Gerontología-Maestría en Psico-gerontología. Licenciatura en Psico-gerontología (U. Maimónides).  
 Docente investigador UNR.  
 Presidente honorario capítulo de investigación en Psiquiatría de APSA.  
 Vice-presidente Sociedad Geriatría & Gerontología de Rosario.  
 Miembro Red Latinoamericana de Investigadores en Gerontología.  
 Exjefe de Servicio de Salud Mental Hospital Larcade.  
 Consultor del programa de Naciones Unidas para Países en Desarrollo (PNUD).

Fecha de recepción: 15 de agosto de 2019  
 Fecha de aceptación: 9 de septiembre de 2019

# Beneficio clínico y funcional de antipsicóticos atípicos en síntomas residuales de depresión resistente. Parte 1

**Resumen**

Los pacientes con depresión mayor resistente a menudo presentan síntomas residuales que no se resuelven con antidepresivos y requieren enfoques terapéuticos alternativos. Uno de los objetivos de la terapia es mejorar la calidad de vida del paciente, ya que el retorno al nivel funcional previo a menudo es ponderado como más importante que el solo alivio de los síntomas. La recuperación funcional frecuentemente requiere mejorar síntomas residuales como tristeza, fatiga, alteraciones del sueño, disfunción cognitiva, disminución de la libido o dolores generalizados. Los antipsicóticos atípicos constituyen una terapia adyuvante eficaz en el tratamiento de algunos de dichos síntomas que limitan el funcionamiento cotidiano. Olanzapina (asociada a fluoxetina), risperidona, aripiprazol y quetiapina (recientemente brexpiprazol y cariprazina) han sido aprobados por la FDA con dicha finalidad, aunque en la práctica se siguen empleando otros antipsicóticos atípicos además de los mencionados. En el empleo de estos fármacos debe ponderarse sus efectos ansiolíticos o activadores sobre la calidad de vida, nivel funcional y adherencia al tratamiento del paciente. El presente trabajo se divide en tres partes. En la primera se abordan los conceptos actuales sobre depresión resistente y síntomas residuales, en la segunda parte se hace una revisión de los enfoques terapéuticos de los síntomas residuales incluyendo antipsicóticos atípicos. Se analizan las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de estos agentes así como los eventos adversos evaluados mediante el número necesario para dañar (NND). En la tercera parte se presentan estrategias alternativas terapéuticas al prescribir antipsicóticos atípicos tales como entrevista motivacional y evaluación estandarizada de los eventos adversos. Se discuten algunas viñetas clínicas para ilustrar el manejo práctico de los síntomas residuales.

**Palabras clave**

Depresión resistente – Síntomas residuales – Antipsicóticos atípicos.

Serrani Daniel. "Beneficio clínico y funcional de antipsicóticos atípicos en síntomas residuales de depresión resistente. Parte 1". *Psicofarmacología* 2020; 17-30.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en [sciens.com.ar](http://sciens.com.ar)

## **Criterios diagnósticos de depresión resistente. Modelos estáticos y secuenciales**

El trastorno depresivo mayor es una enfermedad frecuente con una prevalencia anual del 6.7% con alto costo en calidad

de vida, menor productividad laboral y mayor discapacidad. En si la carga económica es alta de la cual solo la mitad corresponde a costos laborales. Es una enfermedad compleja de definir dado que, si se consideran solo los criterios diagnós-

tics (1) como estado de ánimo depresivo y apatía o pérdida de interés, además de 5 síntomas adicionales surgen casi más de 120 combinaciones posibles dentro del espectro depresivo (Tabla 1). Por lo cual resulta un desafío clínico lograr la resolución de todas las posibles agrupaciones de síntomas presentes en cada caso particular.

### **Depresión resistente. Modelo estático.**

Usualmente se considera a un trastorno depresivo mayor como resistente cuando no hay respuesta adecuada (reducción del 50% en puntaje basal de una escala estandarizada de depresión, por ejemplo, HAMD-17) luego de dos ensayos con antidepresivos en dosis y tiempo adecuados usualmente de 4 a 6 semanas. No obstante, algunos autores proponen esperar hasta 12 semanas antes de considerar la resistencia.

A diferencia de la respuesta la remisión se considera como el regreso a un estado de funcionamiento normal y mínima sintomatología tal que el paciente no se diferenciaría de otro sin depresión. Es decir que el resultado óptimo del tratamiento sería la remisión con ausencia de síntomas y el restablecimiento de una funcionalidad completa y saludable.

Según las recomendaciones del grupo de trabajo del *American College of Neuropsychopharmacology* (ACNP) la remisión implica ausencia de los 9 síntomas nucleares de depresión durante 3 semanas, y no considera como parte de la definición la función diaria previa al comienzo de la enfermedad, que debería evaluarse como un resultado secundario. En ensayos clínicos la remisión se define operativamente en base a un punto de corte en escalas estandarizadas, por ejemplo, en la HAMD-17 (2) puntaje <7, en MADRS puntaje <10, en escala de Impresión Clínica Global (CGI) un puntaje de 1, en el *Quick Inventory of Depressive Symptomatology* un puntaje <6 durante 7 días. Sin embargo, estos criterios no requieren que el paciente se encuentre totalmente asintomático ya que con estos puntos de corte solo el 30% de los pacientes en la mayoría de los ensayos clínicos alcanzan el estado de remisión (Tabla 2).

Hay pacientes que continúan padeciendo algunos de los síntomas del trastorno depresivo aun cuando puedan considerarse dentro del rango de respuesta. Por ejemplo, un paciente cuyo puntaje de la escala HAMD se reduce de 32 a 16 luego del tratamiento se considera que ha tenido una respuesta aun cuando pueda continuar experimentando malestar. En algunos pacientes se ha demostrado reducciones estadísticamente significativas de los puntajes en ausencia de mejoras clínicamente significativas. Por otra parte, la definición basada en síntomas no toma en cuenta necesariamente las opiniones subjetivas de los pacientes sobre aspectos tales como auto-confianza y nivel de funcionamiento social, laboral y familiar, las cuales aumentan la carga mórbida de la depresión.

Se hace necesario ampliar la valoración de los síntomas afectivos cardinales de la depresión incluyendo la salud mental positiva, habilidades de afrontamiento, satisfacción vital y

sentimiento de bienestar a la hora de determinar la respuesta al tratamiento. Se sabe que algunos síntomas que son importantes para un paciente pueden no serlo para otro. Incluso hay pacientes con remisiones de más del 50% en la HAMD-17 que siguen sintiéndose afectados y piden que se les modifique la medicación, en tanto que otros con síntomas moderados, pero con mejoría funcional se consideran en remisión y piden no cambiar el tratamiento o incluso suspenderlo.

Por los motivos antedichos los puntajes de corte en las escalas mencionadas (HAMD-17, MADRS, IDS-SR, CGI) actualmente se consideran demasiado altos, dado que pueden coexistir con deterioro funcional psicosocial o de la calidad de vida del paciente, comprometiendo la remisión de la depresión. En consecuencia, se considera más apropiado un puntaje en HAMD17 <5 e incluso algunos autores sugieren un valor entre 0-2 para considerar la remisión. Dado que lograr estos valores puede resultar una meta casi inalcanzable para muchos, se debe enfatizar la importancia de mantener un diálogo abierto y continuo entre el psiquiatra y el paciente sobre la evolución clínica de la depresión resistente y los síntomas residuales antes de modificar o suspender el tratamiento.

La ansiedad es un factor que puede propiciar la depresión resistente, además los pacientes ansiosos suelen ser más sensibles a los cambios somáticos asociados al tratamiento y fomentar el abandono de este. Esto se comprobó en el estudio STAR\*D donde los altos niveles de ansiedad se asociaron a mayores tasas de abandono. Otros factores asociados a la falta de respuesta son vivir solo (falta de apoyo social) etnicidad, nivel socioeconómico asociado con vulnerabilidad. Se debe reevaluar el diagnóstico periódicamente y detectar comorbilidades: abuso de sustancias, trastornos de personalidad, condiciones médicas (anemia e hipotiroidismo).

### **Depresión resistente. Modelos secuenciales**

Debido a la complejidad que surge al tratar de precisar los criterios de remisión y curación en contextos clínicos reales actualmente se emplean modelos secuenciales para determinar la depresión resistente (3). Existen varios algoritmos secuenciales basados en diferentes criterios, incluyendo dosis y tiempo de tratamiento, aumentando la complejidad en función de la resistencia terapéutica hasta el máximo nivel que es el grupo resistente a TEC (ver Tabla 3).

Si bien los criterios de respuesta y remisión resultan útiles para clasificar a los pacientes depresivos en términos pronósticos, los grupos resultantes (remitentes vs no remitentes) no son lo suficientemente homogéneos si se agregan otros dos factores como nivel funcional y bienestar subjetivo (Figura 1).

Por todo lo cual el consenso actual sobre los objetivos del tratamiento de la depresión mayor resistente incluye mucho más que lograr la remisión del episodio, como se detalla en el Cuadro 1.

Tabla 1

**Criterios diagnósticos de depresión mayor.**

**Criterios DSM5**

**A.** 5 de los siguientes en 2 semanas cambio funcionamiento previo.

Obligatorio: 1- estado de ánimo depresivo  
2 - pérdida de interés o placer.

1. Ánimo deprimido mayor parte del día, casi diario (subjética u observación otros).

2. Menor interés/placer en actividades casi diario (subjética u observación otros).

3. Pérdida o aumento de peso sin dieta, o disminución del apetito casi a diario.

4. Insomnio o hipersomnia casi a diario.

5. Agitación o retraso psicomotor casi a diario.

6. Fatiga o pérdida de energía casi a diario.

7. Sentimiento de inutilidad, culpa (delirante) casi a diario (no por enfermo).

8. Menos concentración indecisión casi a diario (subjética u observación otros).

9. Pensamientos de muerte o ideas suicidas

**B.** Malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral u otras áreas.

**C.** No puede atribuir a efectos fisiológicos de sustancias u otra afección.

**D.** No trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, esquizofreniforme, delirante, u otro del espectro psicótico.

**E.** Nunca episodio maníaco o hipomaníaco.

**Criterios CIE 10**

**A.** Durar 2 semanas.

No por abuso de sustancias o trastorno mental orgánico

**B.** 2 de los siguientes:

Humor depresivo casi a diario, no modifica por circunstancias ambientales.

Pérdida de interés o disfrutar actividades que anteriormente eran placenteras.

Falta de vitalidad o aumento de fatiga.

**C.** Presentes 1 o más de la lista suma total 4.

Pérdida de confianza y autoestima, sentimientos de inferioridad.

Autoreproche, sentimientos de culpa excesiva inadecuada.

Pensamientos de muerte o suicidio, cualquier conducta suicida.

Queja/disminución de concentración, pensar mas indeciso y vacilaciones.

Cambios en actividad psicomotriz, con agitación o inhibición.

Alteraciones del sueño de cualquier tipo.

Cambios de apetito (disminución o aumento) con modificación de peso.

**D.** Puede haber o no síndrome somático.

**Criterios de gravedad**

**Episodio leve:** 2/3 síntomas B. Aptas para continuar la mayoría de sus actividades.

**Moderado:** 2 síntomas B y síntomas C, mínimo 6. Dificultad para continuar actividades ordinarias.

**Grave.** 3 síntomas B y síntomas C, mínimo 8 angustiantes, menor autoestima, culpa, inutilidad, ideas y acciones suicidas, síntomas somáticos importantes.

**Grave con síntomas psicóticos.** alucinaciones, delirios, retardo psicomotor o estupor grave congruentes o no congruentes con estado de ánimo.

**Definición de síntomas residuales. Criterios diagnósticos**

Se consideran síntomas residuales aquellos que persisten aun después de la remisión del cuadro depresivo. Existen varias escalas que permiten evaluar los síntomas residuales: la HAMD17, el *Quick Inventory of Depressive Symptomatology* (QIDS); el *Patient Health Questionnaire* de 9 ítems (PHQ-9), la *Montgomery Asberg Depression Rating Scale* (MADRS). Por ejemplo, Dombrowski considera como síntomas residuales aquellos ítems de la escala HAMD-17 que continúan con

un puntaje  $\geq 1$  después de 12 semanas de tratamiento, aún con dosis máximas de antidepresivos (4). Agrupa los síntomas residuales en 4 sub-escalas: humor depresivo, insomnio, ansiedad y síntomas somáticos (Cuadro 2). Otros síntomas residuales no afectivos incluyen déficits cognitivos y funcionales.

Varios estudios remarcan la importancia concedida a los síntomas residuales (Tabla 4).

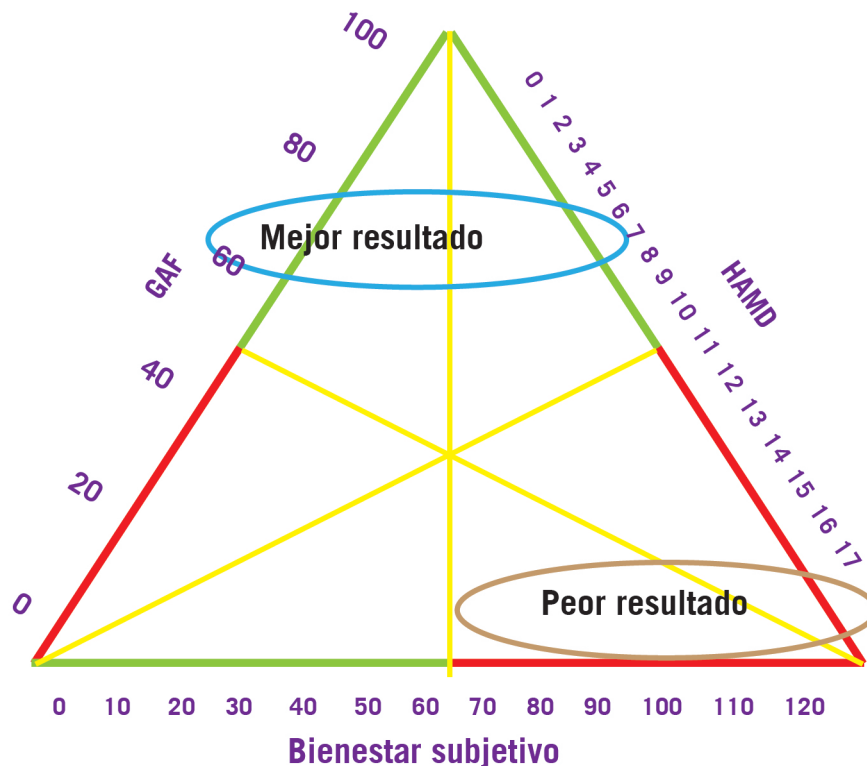
**Tabla 2**

**Criterios de mejoría de la depresión**

<b>Respuesta</b>
- reducción >50% en severidad de síntomas.
<b>Remisión</b>
- reducción 80% síntomas con escala estandarizada. - HAMD17 < 7 puntos. - PHQ9 < 5.
<b>Recuperación</b>
- mantiene remisión luego de terminar el tratamiento

**Figura 1**

**Resultados basados en remisión, nivel de bienestar subjetivo y funcionalidad**



**Tabla 3**

**Algoritmos secuenciales para definir depresión resistente**

**Historial de tratamiento antidepresivo**

<b>0</b>	• Sin tratamiento.
<b>1</b>	• Dosis mínima > 4 semanas. TEC 1-3 sesiones.
<b>2</b>	• Dosis máxima > 4 semanas. TEC 4-6 sesiones. 3
<b>3</b>	• Dosis máxima > 4 semanas. TEC 10-12 sesiones uni- 7-9 bilaterales.
<b>4</b>	• Dosis máxima > 4 semanas. TEC 13 sesiones uni- 10 bilaterales.
<b>5</b>	• Dosis máxima > 4 semanas. TEC 14-16 uni- 11-12 bilaterales.

**Modelo europeo**

<b>No</b>	• No respuesta ISRS ISRSN AT IMAO TEC (6-8 semanas).
<b>DRT 1</b>	• Resistencia > 2 AD diferentes clases (12-16 semanas).
<b>DRT 2</b>	• Resistencia > 2 AD diferentes clases (16-24 semanas).
<b>DRT 3</b>	• Resistencia > 2 AD diferentes clases (24-32 semanas).
<b>DRT 4</b>	• Resistencia > 2 AD diferentes clases (32-40 semanas).
<b>DRT 5</b>	• Resistencia > 2 AD diferentes clases (40-48 semanas).
<b>DRC</b>	• Resistencia varios ensayos con aumentación.

**Modelo de Maudsley**

<b>1</b>	• No respuesta (6 semanas) de antidepresivo 1 punto por ensayo.
<b>2</b>	• Optimizar dosis duración y aumento combinación sube score 0,5 punto por ensayo.
<b>3</b>	• TEC 3 puntos.

**Modelo de Thase y Rush**

<b>Etapa 1</b>	• Falla de al menos 1 ensayo adecuado de una clase de antidepresivos.
<b>Etapa 2</b>	• Etapa II, falla de 2 ensayos adecuados de diferentes clases de antidepresivos.
<b>Etapa 3</b>	• Etapa III, resistencia + falla de ensayo adecuado de ATT.
<b>Etapa 4</b>	• Etapa IV, resistencia + falla de ensayo adecuado de IMAO.
<b>Etapa 5</b>	• Etapa V, resistencia + falla de curso de TEC bilateral.

**Modelo de Hospital de Massachusetts**

<b>No</b>	• No respuesta ISRS, ISRSN, ISRN, AT IMAO TEC u otros (6-8 semanas).
<b>DRT 1</b>	• Resistencia > 2 antidepresivos diferentes clases (12-16 semanas).
<b>DRT 2</b>	• Resistencia > 2 antidepresivos diferentes clases (16-24 semanas).
<b>DRT 3</b>	• Resistencia > 2 antidepresivos diferentes clases (24-32 semanas).
<b>DRT 4</b>	• Resistencia > 2 antidepresivos diferentes clases (32-40 semanas).
<b>DRT 5</b>	• Resistencia > 2 antidepresivos diferentes clases (40-48 semanas).
<b>DRC</b>	• Resistencia varios ensayos con aumentación.

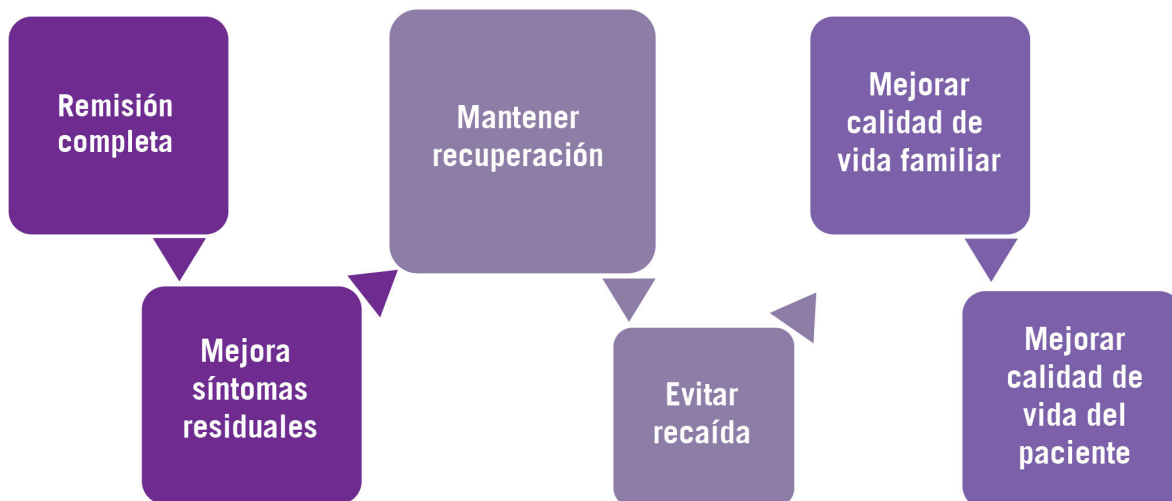
En un estudio prospectivo y multi-céntrico en depresión resistente se encontró un 38% de respondedores tempranos (6 semanas) de los cuales 82% remitieron al año comparado con 76% de los respondedores tardíos (8-12 semanas). Remisión temprana, empleo y ausencia de comorbilidades físicas fueron predictores de remisión (OR= 4.14). En otra investigación sobre depresión resistente, la discapacidad, pero no tipo de fármaco (duloxetina vs escitalopram) predijo falta de remisión.

En un estudio de revisión sobre presencia de síntomas residuales en depresión resistente (14) se encontró que a pesar de la remisión menos del 20% se mantenía asintomático, en tanto el 80% mantenía entre 1 y 6 síntomas residuales y a los 6 meses habían recaído el 38.6% (Gráfico 4).

Para algunos pacientes estos síntomas residuales pueden persistir a pesar del tratamiento incluso después de un año tras la resolución del episodio. En un estudio de seguimiento de una cohorte de 431 pacientes con depresión mayor durante 12 años, la presencia de síntomas residuales se observó durante el 43% del seguimiento pero solo estuvieron en remisión el 41% del tiempo (15). En otro estudio de 10 años de seguimiento los pacientes presentaban más periodos con síntomas residuales que con criterios de depresión mayor (16). En un estudio reciente de seguimiento a tres años sobre 267 pacientes con depresión se observó que problemas cognitivos, falta de energía y de sueño estaban presentes el 39-44% del tiempo durante los periodos de remisión parcial (17). Por lo tanto estos la presencia de síntomas residuales

**Cuadro 1**

**Objetivos ampliados del tratamiento depresión resistente y síntomas residuales**



**Cuadro 2**

**Escalas de síntomas residuales en ítems de la escala HAMD-17**



tras el episodio agudo es una entidad frecuente y persistente. En un estudio observacional de 15 meses de duración (18) se mostró que los pacientes que respondían al tratamiento farmacológico (tricíclicos o ISRS) pero no alcanzaban la remisión (HAMD-17 <18 y > 7) tenían tres veces más riesgo de recaer que aquellos que sí remitían (HAMD-17 < 7) (76 % vs. 25% respectivamente) (Figura 2).

Los síntomas residuales son particularmente frecuentes en pacientes que no alcanzan la remisión. En un estudio de so-

bre 624 pacientes con trastorno depresivo mayor resistente el 66% de los pacientes había remitido a los 3 meses de los cuales el 80% aun presentaba síntomas residuales en al menos uno de los dominios (19) (Gráfico 5).

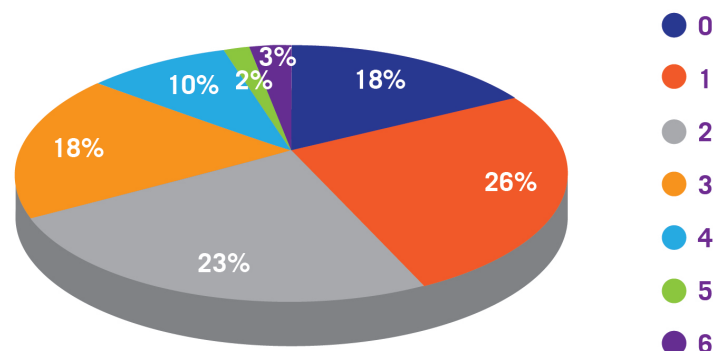
En otro estudio sobre la asociación de síntomas residuales con calidad de vida medidos en línea basal y a los 3 meses de tratamiento en 224 pacientes depresivos (20) se encontró que, a pesar de la remisión, la mayoría (93.3%) mantenía al menos 1 síntoma residual (Gráfico 3) siendo el más común

**Tabla 4**  
**Estudios sobre persistencia de síntomas residuales en depresión resistente**

<b>Alvarez 2012 (5)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 140 pacientes remisión 2 meses= 9% 4 meses= 60%.</li> </ul>
<b>Nieremberg 1999 (7)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 108 pacientes.</li> <li>• 26% 1 síntoma, 57% &gt;2 síntomas.</li> </ul>
<b>Papakostas 2009 (8)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 163 ensayos aleatorizados.</li> <li>• 53% responde a antidepresivos, 36% responde a placebo.</li> </ul>
<b>Corey-Lisle 2004 (9)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• a 6 meses 32% respuesta parcial 45% no respuesta.</li> </ul>
<b>Papakostas 2008 (10)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 50% respuesta al año, 50% recaída en 5 años.</li> </ul>
<b>Rush 2004 (11)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• después del año remisión 11% respuesta 26%.</li> </ul>
<b>Petersen 2005 (12)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1200 pacientes ambulatorios, 2 hospitales universitarios.</li> <li>• 50% remisión después de 4 meses.</li> </ul>
<b>Trivedi 2006 (13)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Remisión etapa 1: 28% 2: 25%, 3: 18% 4: 10%.</li> <li>• Eventos adversos leves: 16% moderados: 39% graves: 4%.</li> <li>• Discontinuación: 9%.</li> </ul>

**Gráfico 4**  
**Porcentaje de pacientes en remisión a 6 meses con síntomas residuales**

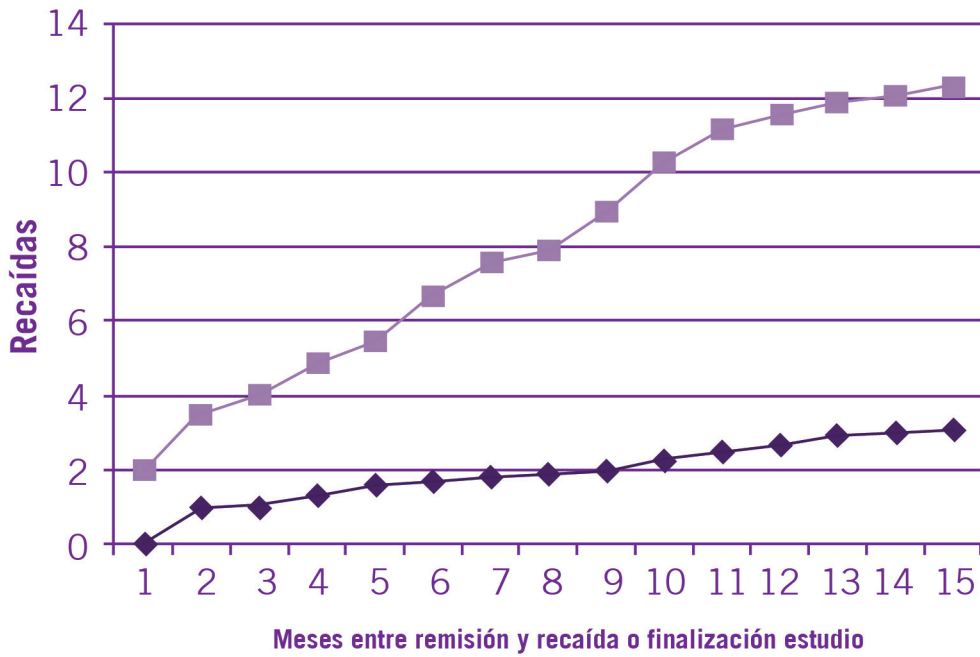
**porcentaje de pacientes en remisión a 6 meses con síntomas residuales (N=108)**



Adaptado de Israel J. Pharmaceuticals 2010.

Figura 2

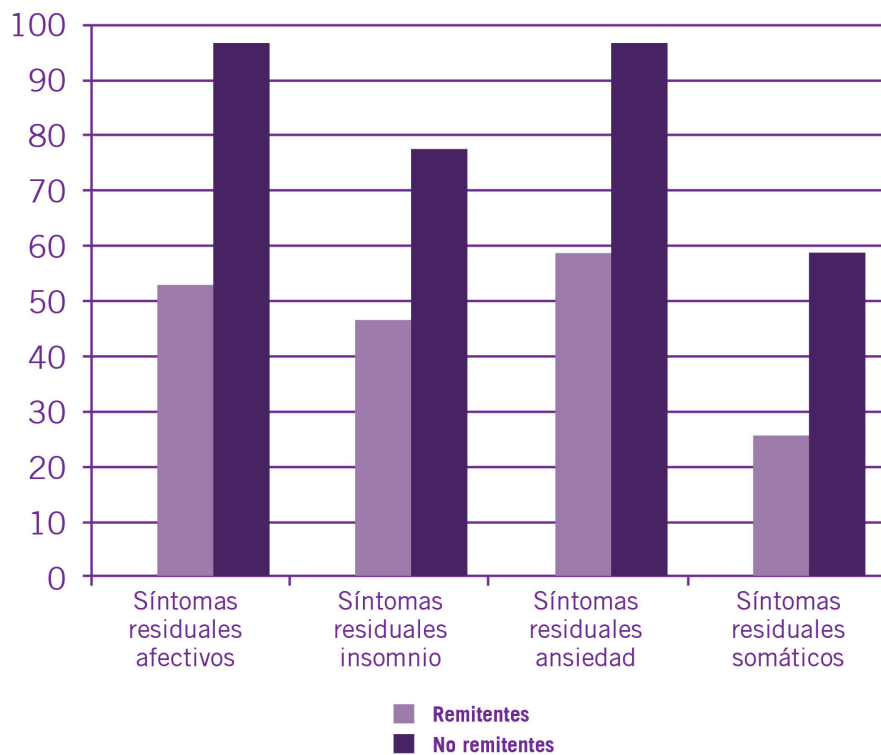
Presencia de síntomas residuales y riesgo de recaída



Adaptado de Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H, Kerr J, Barocka A. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. Psychol Med. 1995; 25:1171-1180.

Gráfico 5

Pacientes con síntomas residuales luego de 3 meses de tratamiento



Modificado de Romera, BMC Psychiatry 2013, 13:51.

la ansiedad (76.3%; IC95% 0.71–0.82); en tanto que a los 6 meses habían recaído el 38.6%. El insomnio fue el síntoma predictivo de recaída más importante (OR=5.290, IC95% 1.42–19.76).

Trabajos recientes confirman que los síntomas residuales tienen un impacto diferencial sobre el deterioro del paciente depresivo. En un estudio de cohortes los pacientes con y sin síntomas residuales recayeron luego de un tiempo promedio de 28 y 157 semanas, respectivamente. En otro estudio donde se hizo un seguimiento a los pacientes luego de la remisión de la depresión durante 10 meses, recayeron en depresión el 76% de los pacientes con síntomas residuales y 25% de los pacientes sin síntomas residuales.

Además de lo anterior la calidad de la evolución de la depresión es diferente entre los remitentes y los que no. En un estudio naturalístico (21) sobre 1595 pacientes depresivos ambulatorios, 9% fueron remitentes tempranos (6 semanas) y 50% remitentes tardíos (20 semanas). Los segundos tuvieron

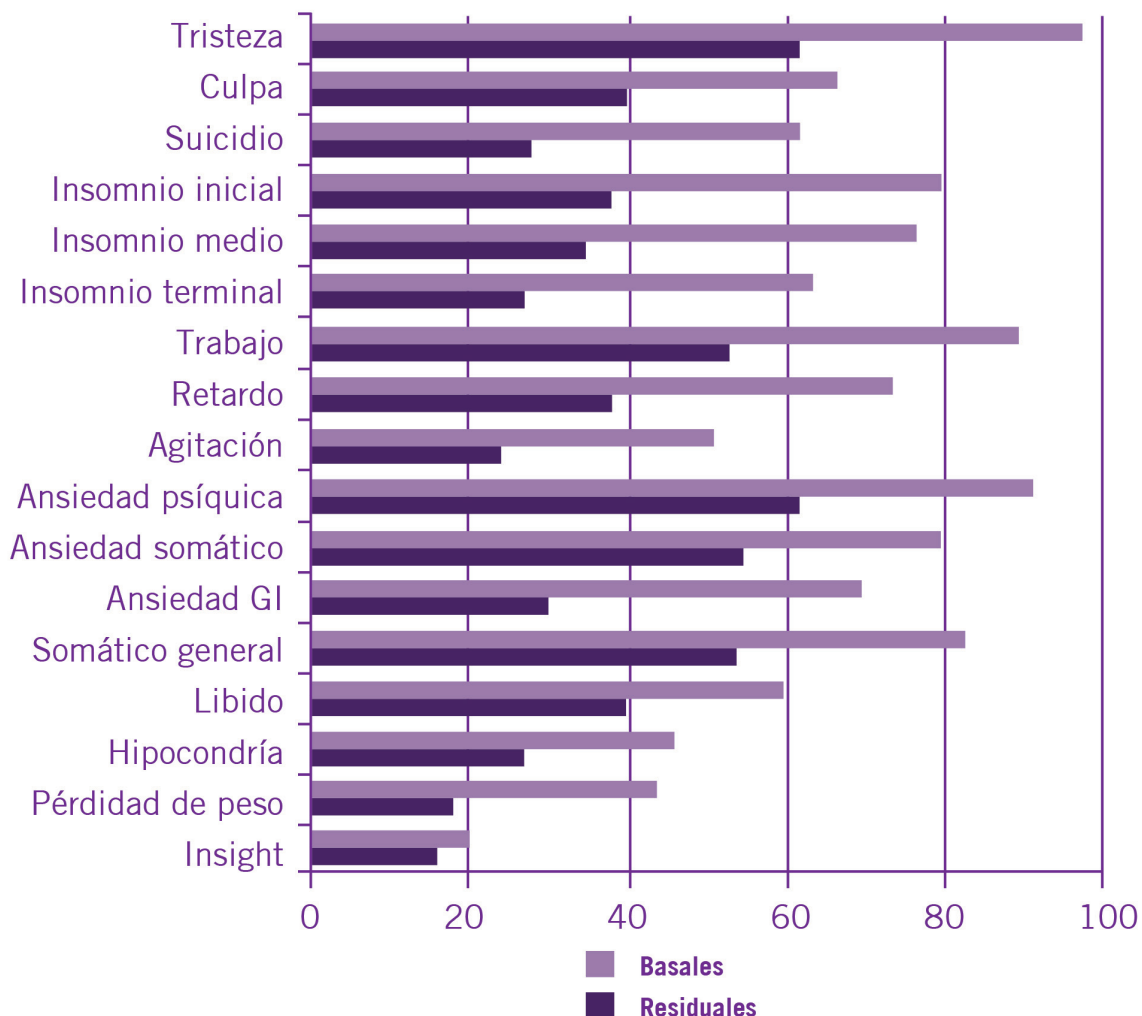
más síntomas residuales (tristeza, humor reactivo, sensibilidad interpersonal, y anhedonia). Existen factores asociados al riesgo de desarrollar depresión resistente, síntomas residuales o mayor frecuencia de recaídas. En la tabla 5 podemos ver varios elementos que incrementan independientemente el riesgo de depresión resistente y síntomas residuales.

También podemos emplear instrumentos estandarizados para identificar a aquellos pacientes con mayores probabilidades de desarrollar depresión resistente, síntomas residuales o incluso recaídas más tempranas después de una remisión. En efecto en el estudio de Lewis (22) se comprobó que el uso de una escala abreviada basada en la SCL-90 (23) permite identificar a aquellos pacientes que tienen un mayor riesgo de resistencia y recaída en los próximos 6 meses incluso después de una remisión completa, permitiendo personalizar la intensidad del seguimiento (Tabla 6).

Cada ítem se puntúa 1=presente y 0= ausente. El puntaje

**Gráfico 2**

**Persistencia de síntomas residuales en línea basal y 3 meses de tratamiento.**



Modificado de Hiranyatheh, Neuropsychiatric Disease and Treatment, 2016.

resultante de la suma de los 12 ítems durante la última semana permite estimar el riesgo de recaída (Tabla 7).

De esta manera podemos contar con un instrumento eficiente en términos de costo beneficio para evaluar aquellas depresiones con curso menos benigno. Además de empeorar

la evolución de la depresión y la calidad de vida los síntomas residuales se asocian a distorsiones en la morfometría cerebral, atrofia bilateral de volumen del hipocampo y la pléyade de alteraciones neurobiológicas que acompañan a la depresión resistente (variabilidad de genes codificadores para CYP450, expresión de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), densidad de transportadores SERT/NET, disfunción del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal). Todos los anterio-

**Tabla 5**  
**Factores asociados con depresión resistente y síntomas residuales**

Abuso de sustancias
Trastornos de personalidad
Al menos 1 internación anterior
Problemas de pareja / familia
Comienzo a edad mas temprana
Severidad del episodio
Recuperación incompleta de episodios anteriores
Mejor nivel socioeconómico y cultural
Comorbilidades (IAM - ACV)
Suicidalidad
Ausentismo laboral
Mala respuesta al tratamiento antidepresivo
Ansiedad comórbida (pánico, fobia social)
Sedentarismo

**Tabla 6**  
**Escala de síntomas SCL-90 que identifican recurrencia, recaída y resistencia**

Sentirse bloqueado para completar las tareas
Sentirse presionado para completar las tareas
Sentirse tenso
Tener ideas o sentimientos que otros no comparten
Llanto fácil
Sentimientos de inferioridad
Sentirse agotado, sin energía
Sentirse demasiado susceptible y herido fácilmente
Sentirse demasiado comprometido con los problemas de los demás
Cefaleas
Excesiva preocupación por todo
Problemas de concentración

**Tabla 7**  
**Riesgo de recaída en base al cuestionario SCL-90 abreviado**

Puntos	Riesgo de recaída próximos 6 meses	Estrategia de seguimiento
0	Bajo riesgo (5.8%)	Cada dos o tres meses.
6-9	Riesgo moderado (34.1%)	Cada mes
10-12	Riesgo alto (72.7%)	Seguimiento más estrecho. Señales de alarma.

res aumentan la susceptibilidad de padecer síntomas residuales y recurrencia de la depresión resistente, con lo cual los episodios depresivos se vuelven crecientemente refractarios a los tratamientos.

Además de los ya citados síntomas residuales como tristeza, concentración, fatiga y pérdida de interés o anhedonia, los 3 dominios más debilitantes fueron los síntomas somáticos (dolor, fatiga), los síntomas cognitivos y finalmente ansiedad e insomnio. Hay escalas específicas para evaluar los diferentes síntomas residuales además de las escalas de depresión.

**Insomnio:** Escala de Insomnio de Atenas (24), el *Insomnia Severity Index* (25) mide los síntomas subjetivos y los resultados negativos del insomnio en las últimas 2 semanas. Un puntaje >14 sugiere insomnio clínico. El *Pittsburgh Sleep Quality Index* (26) de 19 ítems mide 7 dominios de sueño en el último mes. Un puntaje global >5 indica trastorno del sueño clínicamente significativo. Los trastornos del sueño se asocian con recurrencia de la depresión, pobre respuesta al tratamiento e incluso riesgo de suicidio.

**Dolor:** escala visual analógica (VAS) define la presencia de dolor como un puntaje  $\geq 30$  mm (27).

**Cognición:** escala SCRIP (*Screening for Cognitive Improvement in Psychiatry*) (28) y escala subjetiva COBRA (*Cognitive Complaints in Bipolar Disorder Rating Assessment*) (29). También existen recursos por ordenador tal como el programa THINC®. En un estudio prospectivo con pacientes depresivos los problemas cognitivos acompañaron la depresión durante

el 94% del tiempo, e incluso se prolongaron durante el 45% del tiempo de remisión (30) influyendo negativamente en la calidad de vida. Los déficits de función ejecutiva, aprendizaje verbal y memoria son independientes de las variables clínicas de severidad o frecuencia de la depresión (31).

En otro estudio se evaluaron déficits neurocognitivos de pacientes depresivos en línea de base y después de 6 meses de seguimiento y el 60% de los participantes presentaba déficits cognitivos (32). Aún más grave es el hecho de que con cada episodio depresivo la función cognitiva se empeora más, estando el desempeño cognitivo entre episodios relacionado con el número de episodios previos (33).

Los síntomas residuales también desempeñan un papel al momento de la recuperación funcional de la depresión ya que las actividades cotidianas se deterioran durante y después del episodio e incluso tardan más en mejorar que los síntomas afectivos propiamente dichos (34). En un estudio se demostró en pacientes depresivos que 6 meses después del inicio del tratamiento los síntomas neuro-cognitivos estaban más correlacionados con la función diaria que los síntomas depresivos por lo cual desempeñan un papel clave en la recuperación funcional.

La menor función neurocognitiva se relaciona con las actividades de la vida diaria disminuyendo el desempeño en trabajo, escuela, la productividad, las relaciones familiares, la resolución de problemas, e incluso la capacidad de afrontar los efectos negativos de la enfermedad. A su vez, esto sobrecarga la familia, los amigos y colegas, reduciendo el apoyo

**Tabla 8**

**Áreas cognitivas afectadas en depresión resistente**

<b>Funciones ejecutivas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relacionadas con trabajo, funcionamiento social y depresión severa.</li> <li>• Predicen resultados 4 meses después del inicio del tratamiento.</li> <li>• Mejor función ejecutiva correlacionada con mayor remisión funcional.</li> </ul>
<b>Cognición caliente</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta mas rápida a rostros tristes comparados con controles y parkinson.</li> <li>• Tiene correlato en actividad neural.</li> <li>• Peor desempeño vida diaria.</li> </ul>
<b>Cognición fría</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peor desempeño en 40% pacientes con depresión resistente comparados con controles.</li> <li>• Independiente de otras comorbilidades.</li> </ul>
<b>Cognición social</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Falta empatía, aislamiento, falla en reconocer emociones en rostros.</li> </ul>

social y dejando al paciente librado a sus propias capacidades meneguantes para resolver las demandas diarias. Este círculo vicioso solo puede conducir a un creciente estrés influyendo no solo la calidad de vida sino el funcionamiento a largo plazo. Las áreas cognitivas más afectadas son las referidas a procesamiento emocional (cognición “caliente”), memoria, función ejecutiva, velocidad de procesamiento, atención (“cognición fría”); y cognición social (Tabla 8).

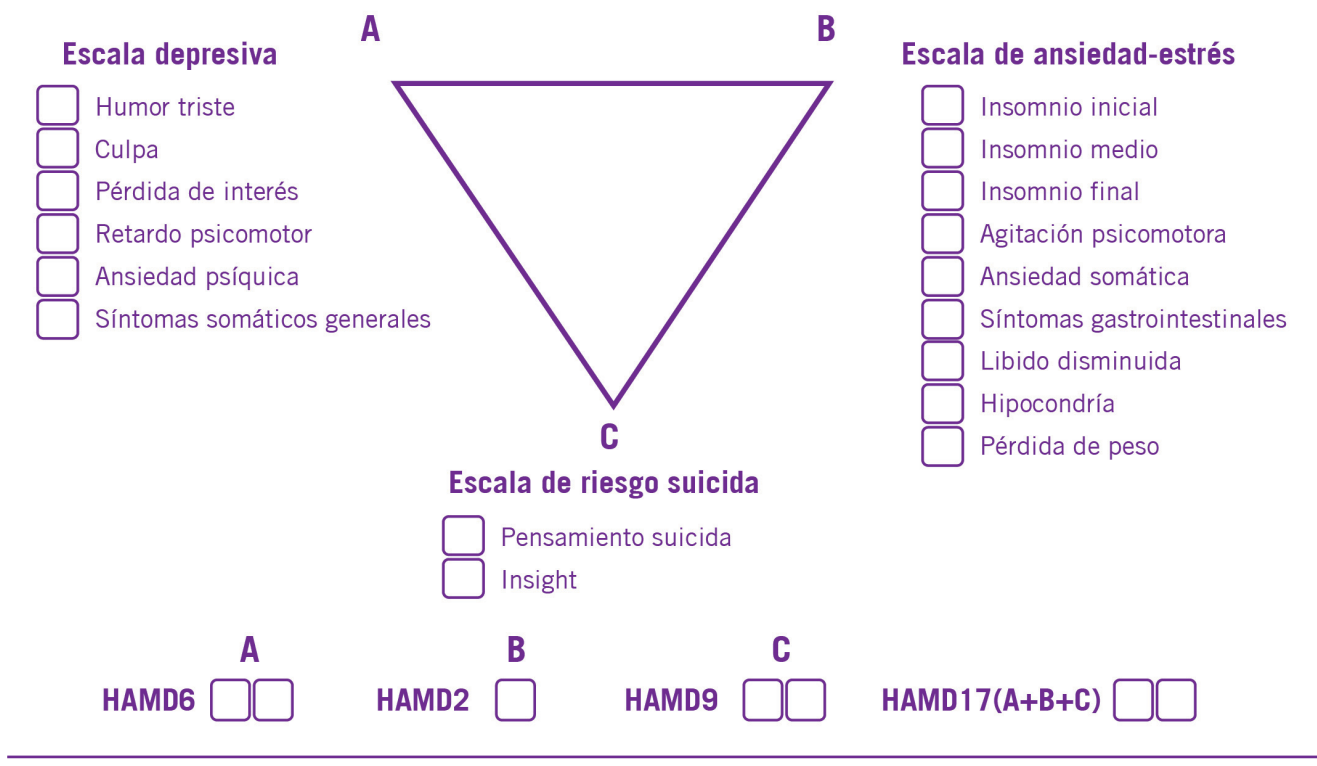
**Síntomas funcionales:** escala de discapacidad de Sheehan (35) es un instrumento breve que evalúa el desempeño funcional en trabajo, vida social y familia. El puntaje total (0-30) se obtiene sumando los puntajes parciales de los 3 dominios. Un punto de corte > 6 es indicador de deterioro funcional. La escala *Work and Social Adjustment Scale* (WSAS) (36) es un instrumento de 5 ítems de auto-reporte que evalúa la capacidad de trabajar, manejo del hogar, manejo de asuntos sociales, y mantener relaciones íntimas. Se puntúa en una escala Likert de 0-8 puntos y tiene un punto de corte < 10 para descartar discapacidad funcional, en tanto que de 10-20 señalan deterioro funcional importante y puntajes > 20 sugieren discapacidad severa.

En el estudio multicéntricos STAR D\* los mayores puntajes del WSAS se asociaron con peor calidad de vida. El Cuestionario *Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire* (37) evalúa la satisfacción del paciente durante la última se-

mana en áreas como salud física, humor, trabajo, relaciones sociales y familiares y capacidad de desempeñarse satisfactoriamente en la vida diaria con una escala de 1 (peor) a 5 (mejor). Catorce de los 16 ítems se suman dando un puntaje total de 14 a 70. Las últimas 2 preguntas investigan la medicación que recibe y una evaluación de la satisfacción general con la vida durante la última semana. El EuroQoL (EQ-5D) (38) provee un perfil descriptivo de salud sumando 5 dimensiones: movilidad, auto-cuidado, actividades cotidianas (trabajo, estudio, tareas domésticas, actividades recreativas, actividades familiares), además de dolor y ansiedad/depresión. Cada dimensión se puntúa de 0-3 y se complementa con una escala visual analógica (VAS) en donde 0 representa el peor nivel imaginable de salud mental y 100 el mejor.

**Subjetivos:** para capturar la perspectiva del paciente está el cuestionario de remisión de la depresión (RDQ) (39). Este instrumento evalúa síntomas depresivos y no depresivos considerando la perspectiva del paciente, evaluando la gravedad de sintomatología depresiva y el funcionamiento y bienestar psicosocial. Está formado por 41 ítems repartidos en 7 dominios: Síntomas de depresión (13 ítems), Otros síntomas (5 ítems), Capacidad de afrontamiento (3 ítems), Salud mental positiva (11 ítems), Desempeño de funciones (3 ítems), Satisfacción con la vida (3 ítems) y Sensación general de bienestar (3 ítems). Los ítems se puntúan con escala Likert de 3 puntos desde 0= nunca hasta 3= siempre). Valores superiores

**Figura 3**  
**Escala de depresión de Hamilton-modelo ABC**



indican mayor patología debiendo recodificarse consiguientemente los ítems de las escalas positivas.

**Enfermedades médicas:** cuestionario de salud SF-36 (40). Los pacientes con <1 enfermedad medica concomitante tienen buenas probabilidades de alcanzar la remisión a los 6 meses, con 4 enfermedades medicas en cambio las probabilidades de alcanzar la remisión son <0.5.

**Ansiedad:** El STAI (41), GAD7 (42); Escala de Ansiedad de Beck (43). Los pacientes con ansiedad premórbida recaen con más frecuencia y en menos tiempo y tienen menor respuesta al tratamiento. Incluso la ansiedad como síntoma residual puede ser más difícil de resolver que la depresión cuando representa un trastorno del eje I añadido a la depresión. También puede operar como síntoma diana, es decir el comienzo de la ansiedad es prodrómico a la recaída en la depresión.

Una manera diferente de emplear la escala HAMD17 para distinguir entre los síntomas de la serie ansiosa y la depresiva es empleando el modelo ABC (44). Este sistema consiste en reubicar los ítems de acuerdo con los tres vértices de un triángulo, de modo que el ángulo A cubre los ítems centrales del

estado depresivo (HAM-D6), el ángulo B cubre los ítems de ansiedad y estrés inespecífico como respuesta del organismo ante cualquier demanda de adaptación. Finalmente, el ángulo C cubre los ítems de idea suicida y falta de *insight* (Figura 3).

Para la interpretación se sigue la secuencia A (antecedente) (depresión primaria o secundaria), B (*behavior*-conducta) ansiedad y estrés y C (consecuencia) pensamientos suicidas que se activan ante la falta de insight del paciente. La escala A es la más adecuada para evaluar los resultados de la terapia antidepressiva y tiene un rango de 0 a 22. Dado que HAMD17 va de 0 a 52, la escala A cubre entre el 40 y el 50% de la HAMD17. Incluso en el estudio STAR\*D la escala HAMD6 explica el 53% de la varianza en los datos basales. Los 9 ítems cubiertos en la HAMD9 miden la ansiedad y estrés inespecífico y los medicamentos con efectos sedantes (bloqueo H1 y  $\alpha$ 1) a menudo dan mejor resultado en esta escala comparado con los ISRS.

La activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) eleva el cortisol y acompaña a la depresión como una reacción inespecífica y no debería verse como el antecedente en casos de depresión primaria. Sin embargo, es útil para distinguir entre los efectos colaterales de los medicamentos antidepressivos y los síntomas de trastorno de ansiedad primario. En el estudio STAR\*D la HAMD9 explica el 41% de la varianza.

Finalmente, el riesgo de suicidio durante el tratamiento inicial con ISRS de pacientes con depresión podría resultar de una activación del HAMD9 comparado con el HAMD6 y alertar sobre este riesgo. Es importante también poder recabar que factores están presentes que permiten sospechar el riesgo de desarrollo de síntomas residuales (Tabla 9).

**Tabla 9**  
**Factores que aumentan riesgo de padecer síntomas residuales**

Severidad / duración de síntomas depresivos iniciales
Distimia (depresión doble)
Eventos vitales estresantes
Enfermedades médicas
Desventajas socioeconómicas
Escasez de apoyos sociales
Menor nivel educativo

**Valor predictivo de los síntomas residuales**

El valor predictivo de los síntomas residuales depende de su verdadero significado que puede ser de tres tipos: a) síntomas dependientes del trastorno depresivo primario resistente, y se resolverán conjuntamente con este, b) trastornos en sí mismos, independientes de la depresión, que se presentan como rasgos estables de personalidad premórbidos y persistirán incluso después de la curación de la depresión y c) una combinación de ambos. De los 3, los primeros son los que conllevan mayor riesgo para la depresión resistente.

**Referencias bibliográficas**

- 1. DSM5 American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Arlington, VA.
- 2. Ramos JC. A new validation of the Hamilton Rating Scale for Depression. J Psychiatr Res, 1988; (22): 21-28.
- 3. Malhi GS, Parker GB, Crawford J, Wilhelm K, Mitchell PB. Treatment resistant depression: resistant to definition? Acta. Psychiatr. Scand., 2005; 112 (4):302-309.
- 4. Dombrowski AY, Cyranowski JM, Mulsant BH, Houck PR, Buysse DJ, Andreescu C, Thase ME, Mallinger AG, Frank E: Which symptoms predict recurrence of depression in women treated with maintenance interpersonal psychotherapy? Depress Anxiety 2008, 25:1060-1066.
- 5. Álvarez E, Roca M, Baca E, Caballero L, de Polavieja García P, Casillas, M., & Gilaberte, I. (2012). Early response and remission as predictors of a good outcome of a major depressive episode at 12-month follow-up: a prospective, longitudinal, observational study. The Journal of clinical psychiatry, 73(2), 185-191.
- 6. Nieremberg AA; Keefe BR; Leslie VC; Alpert JE, Pava JA; Worthington JJ. Residual symptoms in depressed patients who respond acute-

- ly to fluoxetine. *J. Clin. Psychiatry* 1999, 60, 221–225.
- 7. Papakostas GI, Fava M. Does the probability of receiving placebo influence clinical trial outcome? A meta-regression of double-blind, randomized trials in MDD. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2009; 19(1): 34-40.
  - 8. Corey-Lisle PK, Nash R, Stang P, Swindle R. Response, partial response, and non-response in primary care treatment of depression. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 1197-1204.
  - 9. Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. *Biol Psychiatry* 2008; 63:699.
  - 10. Rush AJ, Trivedi M, Carmody TJ, et al. One-year clinical outcomes of depressed public sector outpatients: a benchmark for subsequent studies. *Biol Psychiatry.* 2004; 56:46-53.
  - 11. Petersen T, Papakostas GI, Posternak MA, et al. Empirical testing of two models for staging antidepressant treatment resistance. *J Clin Psychopharmacol.* 2005;25:336-341.
  - 12. Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, et al.; for the STAR\*D Study Team. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med.* 2006;354:1243-1252.
  - 13. Israel J. The Impact of Residual Symptoms in Major Depression. *Pharmaceuticals* 2010, 3: 2426-2440.
  - 14. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W & Rice JA. Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *Journal of affective disorders,* 1998; 50(2-3), 97-108.
  - 15. Kennedy N & Paykel E. Residual symptoms at remission from depression: impact on long-term outcome. *Journal of affective disorders;* 2004; 135-144.
  - 16. Conradi HJ, Ormel J & De Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychological medicine,* 2011; 1165-1174.
  - 17. Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H, Kerr J & Barocka A. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychological medicine* 1995, 25(6): 1171-1180.
  - 18. Romera I, Pérez V, Ciudad A, Caballero L, Roca M, Polavieja P, Gilaberte I. Residual symptoms and functioning in depression, does the type of residual symptom matter? A post-hoc analysis *BMC Psychiatry* 2013, 13:51.
  - 19. Hiranyatheeb T, Nakawiro D, Wongpakaran T, Wongpakaran N, Bookkamana P, Pinyopornpanish M et al The impact of residual symptoms on relapse and quality of life among Thai depressive patients, *Neuropsychiatric Disease and Treatment,* 2016;12: 3175–3181.
  - 20. Roca M, García M, García J, Vives M, Armengol S, García M, Asensio D, Gili M. Clinical differences between early and late remission in depressive patients. *J Affect Disord.* 2011; 134(1-3):235-41.
  - 21. Lewis L, Judd M; Schettler P, Rush J. A Brief Clinical Tool to Estimate Individual Patients' Risk of Depressive Relapse Following Remission: Proof of Concept *Am J Psychiatry* 2016; 173: 11.
  - 22. Derogatis LR, Lipman RS, Covi L: SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale: preliminary report. *Psychopharmacol Bull* 1973; 9:13–28.
  - 23. Soldatos CR, Dikeos DG y Paparrigopoulos TJ. Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *Journal of psychosomatic research,* 2000; 48(6): 555-560.
  - 24. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med,* 2001; 2(4): 297–307.
  - 25. Pittsburgh Sleep Quality Index (Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res,* 1989; 28(2): 193–213.
  - 26. DeLoach LJ, Higgins MS, Caplan AB, Stiff JL. The visual analog scale in the immediate postoperative period: intrasubject variability and correlation with a numeric scale. *Anesth Analg* 1998, 86:102–106.
  - 27. Gómez-Benito J, Guilera G, Pino Ó, Rojo E, Tabarés-Seisdedos R, Safont G. Spanish Working Group in Cognitive Function (2013). The screen for cognitive impairment in psychiatry: diagnostic-specific standardization in psychiatric ill patients. *BMC psychiatry,* 13, 127.
  - 28. Rosa AR, Mercadé C, Sánchez-Moreno J, Solé B, Mar Bonnin CD, Torrent C, Grande I, Sugranyes G, Popovic D, Salamero M, et al. Cognitive Complaints in Bipolar Disorder Rating Assessment. Validity and reliability of a rating scale on subjective cognitive deficits in bipolar disorder (COBRA). *J Affect Disord.* 2013; 150(1):29-36.
  - 29. Lee RS, Hermens DF, Porter MA, Redoblando-Hodge MA. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2012; 140(2):113–24.
  - 30. Jaeger J, Berns S, Uzelac S, Davis-Conway S. Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2006;145(1):39–48.
  - 31. Kessing LV. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychol Med.* 1998; 28(5): 1027–38.
  - 32. Kennedy N, Foy K, Sherazi R, McDonough M, McKeon P. Long-term social functioning after depression treated by psychiatrists: a review. *Bipolar Disord.* 2007; 9(1–2):25–37.
  - 33. Gonda X, Pompili M, Serafini G, Carvalho AF, Rihmer Z, Dome P. The role of cognitive dysfunction in the symptoms and remission from depression. *Annals of general psychiatry,* 2015; 14(1): 27).
  - 34. Sheehan DV, Harnett-Sheehan K & Raj BA. The measurement of disability. *International Clinical Psychopharmacology,* 1996; 11 (Suppl 3): 89-95.
  - 35. Mundt JC, Marks IM, Shear MK y Greist JM. The Work and Social Adjustment Scale: a simple measure of impairment in functioning. *British Journal of Psychiatry* 2002; 180(5): 461-464.
  - 36. Endicott J, Nee J, Harrison W y Blumenthal R. Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: a new measure. *Psychopharmacology bulletin* 1993. ;29(2):321-6.
  - 37. Badia X, Roset M, Montserrat S, Herdman M y Segura A. The Spanish version of EuroQol: a description and its applications. *European Quality of Life scale* 1999. *Medicina clínica,* 112, 79-85.
  - 38. Zimmerman M, Martinez JH, Attiullah N, Friedman M, Toba C, Boerescu DA & Ragheb M. A new type of scale for determining remission from depression: the remission from depression questionnaire. *J Psychiatr Res,* 2013; 47(1): 78-82A.
  - 39. Augustovski FA, Lewin G, Elorrio EG, Rubinstein A. The Argentine-Spanish SF-36 Health Survey. *J Clin,* 2008; 61(12): 1279-84.
  - 40. Spielberger C. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. rev. ed. Consulting Psychologists Press; Palo Alto (CA): 1983.
  - 41. García J, Zamorano E, Ruiz MA, Pardo A, Pérez M, López V, Freire O, Rejas J. Cultural adaptation into Spanish of the generalized anxiety disorder-7 (GAD-7) scale as a screening tool. *Health Qual Life Outcomes,* 2010; 20(8): 8.
  - 42. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol.* 1988; 56:893–7.
  - 43. Bech Per. The ABC profile of the HAM-D17. *Brazilian Journal of Psychiatry* 2011; 33(2), 109-110.