

Trastorno límite de la personalidad: enfoques actuales

■ A pesar de que el trastorno límite de la personalidad (TLP) es una entidad clínica que, aun cuando apareció desde hace tiempo en la nomenclatura de los trastornos mentales, no es sino hasta ahora cuando contamos con más información para entenderla mejor desde el punto de vista neurobiológico. Los trastornos de la personalidad, que en el DSM-IV-TR se incluyen dentro del grupo diagnóstico B, se caracterizan por presentar inestabilidad afectiva y alteraciones ejecutivas que se expresan por síntomas de disfunción emocional y fallas en el control de los impulsos. Por otra parte, estas manifestaciones surgen en el contexto de las relaciones interpersonales y se caracterizan por desajustes en los procesos de apego y por distorsiones de la percepción que los pacientes tienen respecto de sí mismos y de los demás.

Se sabe que las interacciones recíprocas entre la corteza prefrontal y estructuras límbicas, como la amígdala, participan en el control y la regulación de las emociones y los impulsos. Por lo tanto, es razonable considerar la hipótesis que sostiene que, en el TLP, las alteraciones primarias pueden deberse a fallas en la capacidad regulatoria de la corteza prefrontal o a un incremento de la actividad de la amígdala. De igual manera, las distorsiones en la autopercepción y en las imágenes mentales de otras personas se pueden generar por alteraciones funcionales en los circuitos fronto-límbicos. En la actualidad se cuenta con evidencias neuropsiquiátricas y neuropsicológicas que sustentan estas hipótesis. De manera particular, las evidencias han surgido de estudios de neuroimagen funcional. Por ejemplo, hay hallazgos que muestran que los pacientes con TLP presentan hipoactividad o un volumen reducido de la corteza prefrontal, particularmente de la zona órbita-frontal y del cíngulo anterior. Si bien no son totalmente consistentes todos los resultados de las imágenes, las anomalías fronto-límbicas parecen ser suficientemente persistentes en la mayoría de los estudios.

También se han encontrado alteraciones en otras estructuras como la ínsula y el hipocampo, regiones en que se integran las emociones. Otros procedimientos más complejos, como la espectroscopía por resonancia magnética y las imágenes por tensor de difusión, corroboran estas anomalías anatómico-funcionales. En cuanto a la información neuroquímica, se han identificado alteraciones en la función serotoninérgica en las mismas zonas cerebrales, aunque también participan otros sistemas químicos, como el noradrenérgico y dopaminérgico. La vulnerabilidad al abuso

del consumo de sustancias psicoactivas, la conducta de auto daño y los síntomas de despersonalización implican la participación del sistema opioide y de los neuropéptidos. Por otra parte, es común que estos pacientes asocien su padecimiento a experiencias tempranas adversas, las cuales interactúan con factores genéticos. Finalmente, para algunos investigadores, ciertos rasgos y estilos de la personalidad corresponden a cambios evolutivos con fines de adaptación. Los rasgos de impulsividad, por ejemplo, podrían ser de utilidad en condiciones ambientales de privación. Sin embargo, debido a la gran desventaja funcional que implica ser portador de un TLP, estas teorías evolutivas tienen poco sustento.

¿Cuáles son las implicaciones clínicas que genera esta información? Por una parte, el entender que un trastorno de la personalidad tiene bases neurobiológicas justifica la necesidad de tratarlo tanto con fármacos como con psicoterapia. Por otra, se empieza a considerar arbitraria la distinción que hace el DSM-IV-TR entre trastornos del eje I y II. La psicoterapia de orientación psicoanalítica ha proporcionado un marco teórico conceptual para el tratamiento del TLP, por lo que establecer una alianza terapéutica y comprender los conceptos de transferencia y contratransferencia han servido para que algunos terapeutas manejen con éxito estos casos.

Estos enfoques no han sido los únicos. Así, la terapia cognitivo-conductual propone la aplicación de técnicas específicas que pueden ser útiles. La terapia farmacológica también ha demostrado ser exitosa para manejar las manifestaciones del

Contenido

Trastorno límite de la personalidad: enfoques actuales	67
Psicoeducación para la prevención de la depresión postparto	68
Correlatos anatómicos, genéticos y funcionales del trastorno bipolar	69
Los efectos metabólicos generados por los antipsicóticos dependen del perfil de unión a sus receptores	69
La edad del padre puede ser un factor de riesgo para la esquizofrenia	70
Avances en la neurobiología de la esquizofrenia y del trastorno bipolar	71

trastorno. El enfoque habitual ha sido la selección específica de medicamentos para el control específico de síntomas. Sin embargo, la experiencia ha demostrado que, cuando un medicamento resulta efectivo, también lo es para un amplio abanico de síntomas. Las alternativas terapéuticas ejercen su efecto al modificar y regular los neurocircuitos afectados. No se debe dejar de mencionar que las manifestaciones afectivas y las alteraciones en el control de los impulsos son manifestaciones patológicas presentes en muchas entidades clínicas. Por consiguiente, es probable que exista un traslape entre padecimientos y que las distinciones que se hacen actualmente entre unos y otros sean meramente descriptivas, pero no representan entidades clínicas independientes. El TLP tiene manifestaciones similares a otros trastornos como el bipolar o la esquizofrenia. Además, las alteraciones en los circuitos fronto-límbicos tampoco son únicas ya que se han encontrado en otros padecimientos. Si bien aún se desconoce mucho sobre las causas del trastorno, es de esperar que con el avance en el conocimiento de sus bases neurobiológicas surjan cambios en su clasificación y diagnóstico, así como mejores alternativas de tratamiento.

(Carlos Berlanga)

Bibliografía

STEIN DJ: Borderline personality disorder: toward integration. *CNS Spectr* 14: 352-356, 2009.

Psicoeducación para la prevención de la depresión postparto

■ La depresión postparto (DPP) es un padecimiento frecuente que afecta de 10 a 20% de las madres durante los primeros seis meses después de dar a luz. La DPP acarrea consecuencias negativas para la salud de la madre y el desarrollo del infante, por lo que prevenirla es una meta de salud mental pública. Tres estudios clínicos controlados (ECC) evaluaron la efectividad de intervenciones psicosociales durante el embarazo para prevenirla. Estos encontraron que dichas intervenciones mejoran los síntomas aislados de depresión y/o depresión clínica. A la fecha, no se han desarrollado en nuestro país esfuerzos en este sentido, no obstante que es un problema prevalente, ya que se estima que lo padecen 19.3 y 22.5% de las mujeres durante la segunda y cuarta semanas postparto, respectivamente. De ahí que el objetivo de este estudio (salud mental de mamás y bebés) fuera evaluar la efectividad de una intervención psicoeducativa para prevenir la depresión postparto.

Se hicieron contactos iniciales con 6 484 mujeres embarazadas que asistían a atención prenatal, en tres instituciones de salud materno-infantil en la Ciudad de México. De éstas, 377 cumplieron con los criterios de inclusión (síntomatología depresiva, ser mayor de 18 años y menos de 26 semanas de embarazo) y aceptaron participar. Se asignaron al azar: 250 al grupo de intervención y 127 al de control (que recibieron el tratamiento habitual de la institución). Fueron evaluadas en tres ocasiones: durante el embarazo y en el postparto (a las 6 semanas y a los 4-6 meses). Se utilizaron instrumentos clínicos válidos y confiables para evaluar la depresión y los síntomas de ansiedad. Un cuestionario abierto evaluó el impacto percibido por las participantes que recibieron el tratamiento. La interven-

ción se desarrolló con base en experiencias previas e incluyó tres componentes: educativo, psicológico y conductual. Se impartió por orientadoras en ocho sesiones de dos horas semanales, con la guía de manuales estandarizados que incluían un enfoque psicodinámico del periodo perinatal así como la discusión sobre los factores de riesgo de depresión. Se conformaron catorce grupos con la participación de entre 5 y 10 mujeres por grupo.

Sólo 68 mujeres en cada grupo cumplieron con todos los requisitos, completando las dos evaluaciones de seguimiento, sin que esto no produjera un sesgo en la composición de la muestra. Para medir la efectividad de la intervención se analizó la incidencia acumulada de depresión por medio de la suma de los nuevos casos de depresión a las seis semanas y a los seis meses postparto. Se presentaron seis (6/56; 10.7%) nuevos casos en el grupo de intervención y 15 (15/60; 25%) en el control, siendo esta diferencia estadísticamente significativa [$\chi^2(1) = 5.356$, $p < .05$]. Por otra parte, los análisis de varianza mostraron una reducción significativa de los síntomas de depresión en ambos grupos, pero no entre los mismos. Aun considerando los niveles de síntomas depresivos y ansiosos previos al tratamiento, no hubo un efecto significativo de éste, aunque se observó en el grupo de intervención una tendencia a puntuaciones más bajas de la escala utilizada en comparación con el grupo control. En lo que respecta al impacto de la intervención, la mayoría de las participantes que la concluyeron manifestaron que ésta tuvo una influencia que calificaron de *mediana a grande* en: bienestar emocional, depresión, problemas actuales, en su papel de madre y en la relación con el infante.

En suma, los resultados de este ECC sugieren que el proyecto *Salud mental de mamás y bebés* fue efectivo para reducir la incidencia de depresión postparto, no obstante, debido a que hubo una merma importante de sujetos, este logro debe ser tomado con cautela. Se observó también una disminución en los síntomas de depresión, aunque ésta no se pudo atribuir al tratamiento. La ausencia de un efecto sobre los síntomas de depresión es consistente con algunos estudios internacionales que han utilizado ésta y otras escalas similares, lo que sugiere la pregunta de si los síntomas de depresión son una variable dependiente adecuada. Es posible que dichos síntomas se confundan (o traslapen) con otros propios del postparto, tales como la falta de sueño, el estrés, los cambios hormonales y las alteraciones en el sistema inmunológico, lo que precisa de futuras investigaciones para su comprensión. Finalmente, la valoración positiva que las participantes hacen de este tipo de intervenciones –mejoría en el manejo de sus problemas, beneficios en su papel de madre–, más allá de la depresión, es congruente con otros trabajos y alienta estas propuestas en el periodo perinatal. Dichos estudios informan que, no obstante no hallar reducción de los síntomas de depresión, las mujeres se sienten muy satisfechas con la ayuda recibida. La principal limitación metodológica del estudio es la enorme pérdida de sujetos, misma que afectó principalmente al grupo de intervención. Entre sus fortalezas se señalan el que es un ECC, la intervención tiene múltiples componentes, utiliza una medición clínica de la depresión, está basada en manuales para las orientadoras y las participantes, lo que hace que se desarrolle en condiciones estandarizadas, el número y duración de las sesiones es congruente con lo recomendado para los estudios de prevención y se imparte por profesionales altamente capacitados.

(Asunción Lara, Carlos Berlanga)

Bibliografía

LARA MA, NAVARRO C, NAVARRETE L: Outcome results of a psycho-educational intervention in pregnancy to prevent PPD: A randomized control trial. *J Affect Disord* doi:10.1016/j.jad.2009.06.024

Correlatos anatómicos, genéticos y funcionales del trastorno bipolar

■ En pacientes con trastornos del ánimo se han reportado varias anomalías específicas en el hipocampo, la amígdala, el cíngulo y la corteza prefrontal. El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF por sus siglas en inglés) que participa en funciones neurales como la sobrevivencia celular, el crecimiento axonal y dendrítico y la plasticidad sináptica, está altamente expresado en corteza, hipocampo, estructuras límbicas, cerebelo y bulbo olfatorio. El polimorfismo Val66Met del BDNF se ha propuesto como un candidato implicado en la patogénesis de los trastornos afectivos. Estudios *postmortem* en humanos muestran que sujetos con trastornos afectivos que tomaban antidepresivos antes de morir tenían niveles mayores de BDNF en tejidos del hipocampo comparados con pacientes no medicados. Los niveles de la proteína BDNF en el cíngulo anterior (CA) están asociados con concentraciones bajas de N-acetilaspártato y colina, que son indicadores de la integridad neuronal y el recambio de membranas. Con respecto al polimorfismo Val66Met, en estudios de asociación basados en familiares se ha observado que el polimorfismo Val66Met está asociado con la presencia del trastorno bipolar (TBP), ciclos rápidos y edad de inicio temprana. Existe una relación inversa entre la intensidad de la depresión y los niveles de BDNF. Sujetos sanos con el genotipo Val/Met tienen puntajes bajos en tareas cognitivas y disminución del tamaño del hipocampo, corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL) y corteza parahipocámpal, comparados con sujetos con el genotipo Val/Val.

El objetivo del presente estudio fue examinar la asociación entre el polimorfismo Val66Met del BDNF, las anomalías cerebrales morfométricas en pacientes con TBP y su correlato funcional con la memoria. Se incluyeron 42 pacientes con TBP según los criterios del DSM-IV-TR y 42 controles sanos que no tuvieran familiares con trastornos psiquiátricos, todos los participantes firmaron una carta de consentimiento informado. Se excluyeron pacientes con historia de terapia electroconvulsiva y uso de sustancias en los últimos seis meses. Se les aplicó: escala de Hamilton de depresión, escala de manía de Young, Wechsler Test Adult Reading, Test of Non-verbal Intelligence-3 y el Inventario de Edinburgo de lateralidad. Las imágenes de resonancia magnética se adquirieron con un resonador de 1.5 T, en axial T1 ponderada 3-dimensiones, estas imágenes se procesaron con el programa SPM2 para alinearlas y normalizarlas, los resultados se presentaron como coordenadas de Talairach consideradas estadísticamente significativas con una $p < 0.05$. La genotipificación del polimorfismo (Val/Val, Val/Met o Met/Met) de los participantes se hizo a partir de muestras sanguíneas. Se aplicó el California Verbal Learning Test II (CVLT-II) para evaluar el aprendizaje verbal y la memoria declarativa. Los datos de la CVLT-II fueron analizados con ANOVA para medidas repetidas, se comparó la condición (TBP vs control) y el genotipo (Val/Val vs Met) usando SPSS. Al analizar los resultados no se encontraron diferencias significativas en la distribución del genotipo entre pacientes con TBP y controles ($p = .37$). Tampoco se observaron diferencias por genotipo para las variables: sexo, edad, años de educación, coeficiente intelectual verbal y no verbal. De los pacientes con TBP, 12 estaban deprimidos, 4 en manía, 4 en episodios mixtos y 22 en eutimia durante el estudio; 13 no tomaban medicamentos, 29

estaban con tratamiento psiquiátrico, 21 con fármacos antidepresivos y 12 con antipsicótico atípico. Los portadores de Val/Met tuvieron volúmenes menores en CA y CPDL comparados con sujetos bipolares con Val/Val y controles. Se observó pobre desempeño en la prueba de memoria (CVLT-II) en pacientes bipolares Val/Met en comparación con bipolares Val/Val y controles. Dentro de la discusión del estudio los autores mencionaron que los puntajes obtenidos en la realización de la prueba de memoria, los volúmenes de CA y CPDL fueron menores en pacientes bipolares en comparación con los controles, lo cual sugiere que el polimorfismo Val/Met tiene cierta importancia en la determinación del tamaño del CA, en el contexto de TBP. El CA contribuye en la memoria de trabajo, atención, inhibición y resolución de conflictos cognitivos y junto con el hipocampo participa en el almacenamiento y recuperación de recuerdos remotos. Pero la variante Met no controla directamente el tamaño del CA, posiblemente el BDNF participa con otros genes en la regulación. No se encontró evidencia en el estudio que el genotipo Met influyera en el volumen del hipocampo en el grupo de controles. La asociación entre alteraciones en la memoria y el genotipo Val66Met se ha observado en otros trastornos mentales como esquizofrenia, depresión unipolar y trastornos neurodegenerativos. Existen varias limitaciones en este estudio, como el posible efecto de variables de confusión; uso de medicamentos, etnicidad, subtipo del TBP, rasgos de la personalidad y que no tomó en cuenta la presencia de síntomas depresivos o de elevación del ánimo en los pacientes durante la realización de la prueba de memoria.

(Gabriela Armas Castañeda)

Bibliografía

MATSUO K, WALSS-BASS C, NERY FG y cols.: Neuronal correlates of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and morphometric abnormalities in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacol*, 34: 1904-1913, 2009.

Los efectos metabólicos generados por los antipsicóticos dependen del perfil de unión a sus receptores

■ Está claramente establecido que los antipsicóticos atípicos (AA) son medicamentos eficaces para el tratamiento de la esquizofrenia y al mismo tiempo tienen un bajo riesgo de producir síntomas extrapiramidales. No obstante, se asocian a diferentes tipos de efectos metabólicos adversos tales como incremento de peso, alteraciones en el metabolismo de la glucosa, dislipidemias y en casos extremos un aumento de morbilidad general. Por otra parte, debido a su estilo de vida poco saludable, los esquizofrénicos presentan una incidencia mayor que el resto de la población para el desarrollo de problemas cardiovasculares. Esto implica por lo tanto que los clínicos deben evaluar periódicamente las condiciones metabólicas de sus pacientes con riesgo elevado y conocer las diferencias en el impacto que producen los medicamentos sobre el metabolismo. Cada AA tiene un

perfil farmacológico particular sobre los receptores. Interaccionan en diferentes grados con receptores muscarínicos de acetilcolina, de serotonina, de dopamina, de histamina y adrenérgicos. Las diferencias en el perfil de unión explican por consiguiente sus diferencias en la generación de efectos colaterales, así como en la eficacia terapéutica. El estudio de la unión de los antipsicóticos a los receptores es un campo relativamente nuevo y aún en evolución. En algunos aspectos esta relación está claramente demostrada mientras que en otros se desconoce por completo.

Los antipsicóticos típicos se caracterizan por sus efectos antagonistas de alta afinidad por los receptores de dopamina (particularmente el tipo D_2). En contraste, los AA muestran antagonismo para receptores tanto de dopamina como de serotonina (sobre todo para el tipo $5HT_{2A}$). Además tienen afinidades adicionales para un número variable de subtipos de receptores y que incluyen a los ya mencionados y a otros más de dopamina. Estos perfiles sirven para agruparlos en los que tienen un efecto antagonista sobre la dopamina, así como los que tienen un agonismo parcial sobre esos mismos receptores. Los agonistas parciales pueden funcionar como agonistas o antagonistas dependiendo de los niveles presentes del neurotransmisor. A partir de que se empezaron a usar, se observó que muchos AA generan incremento de peso; este aumento es variable entre cada uno de ellos y además puede irse modificando a lo largo del tratamiento. Diversos estudios han analizado la relación entre el perfil de unión a los receptores y el aumento de peso: se ha documentado que existe una relación directa entre la ganancia ponderal y la afinidad por el receptor H_1 de la histamina. Sin embargo, recientemente se ha encontrado que los AA con efecto orexigénico estimulan de manera selectiva a la enzima AMP cinasa, la cual participa en la regulación del apetito y limitan la actividad de la leptina, una hormona con efecto anorexigénico. Se sabe también que las variaciones genéticas influyen en estos efectos. Con respecto a las alteraciones en la regulación de la glucosa, el que los esquizofrénicos tengan una mayor probabilidad de presentar diabetes mellitus dificulta el diferenciar si las alteraciones son producto de la propia enfermedad o bien son consecuencia de los medicamentos. No obstante, hay evidencia suficiente que demuestra que algunos AA como la olanzapina y la clozapina generan problemas de resistencia a la insulina y fallas en la regulación de la actividad de la glucosa. Con respecto a las dislipidemias, si bien los esquizofrénicos, debido a su estilo de vida no saludable y a sus deficiencias dietéticas tienen un riesgo mayor de presentarlas, es claro que los tratamientos las exacerban. Además el aumento de lípidos séricos se asocia invariablemente a la ganancia de peso. Por lo tanto, los medicamentos con riesgo bajo de generar aumento de peso tendrán menores posibilidades de producir dislipidemias. Está documentado que la olanzapina, la clozapina y en menor grado la quetiapina son los AA que generan mayor riesgo de dislipidemias, mientras que con el aripiprazol y la risperidona este riesgo es mínimo. Se desconoce todavía el perfil de unión a receptores que más se correlaciona con este efecto. Sin embargo, se ha postulado que en estos efectos participan los receptores activadores-proliferadores de peroxisoma (PPAR), que son reguladores de transcripción en el metabolismo de los lípidos y carbohidratos. Hay ya en la actualidad un buen número de estudios que correlacionan a los PPAR con la diabetes, la obesidad y las dislipidemias. Se cuenta también con evidencia de que algunos agentes antidiabéticos e hipolipidémicos ejercen sus efectos clínicos por medio de un agonismo sobre los PPAR α y los PPAR γ respectivamente.

En conclusión, los diferentes AA varían en cuanto a su farmacología y a los riesgos de generar efectos adversos. Ahora se

conoce un poco más sobre la relación entre el perfil de unión a receptores y estos efectos. El nivel de afinidad al receptor H_1 se correlaciona con la inducción de obesidad, aunque otros receptores como los D_2 , $5HT_{1A}$, $5HT_{2C}$ y α_2 , están también involucrados. En cuanto a la diabetes la afinidad por los receptores H_1 , M_2 y $5HT_{2C}$ tienen participación. Sin embargo, la relación entre las dislipidemias y el perfil de unión aún es un campo poco conocido. Estos avances podrán entonces servir al clínico para seleccionar el AA más seguro para cada paciente en particular.

(Ricardo Saracco)

Bibliografía

NASRALLAH HA: Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profile. *Mol Psychiatr*, 13: 27-39, 2008.

La edad del padre puede ser un factor de riesgo para la esquizofrenia

■ La edad avanzada del padre en el momento de la gestación ha sido frecuentemente referida como un factor de riesgo para el desarrollo de la esquizofrenia. De hecho, se ha considerado que este factor está involucrado en una cuarta parte del total de casos de dicha enfermedad. La información proveniente de un estudio de reciente publicación, corrobora que el riesgo de padecer esquizofrenia parece incrementarse en los hijos cuyos padres los conciben en edades mayores a los 55 años. Esto, se supone, se debe a que con el tiempo existen mayores probabilidades de que se produzcan aberraciones cromosómicas potenciales y mutaciones en las células germinales. La información generada en este trabajo se agrega a los datos previamente establecidos en investigaciones anteriores que hacían notar que, independientemente del sexo del producto, la paternidad tardía favorecía las probabilidades de desarrollo de un trastorno esquizofrénico. Los autores del presente trabajo examinaron la información proveniente de un proyecto de investigación que analizó los factores relacionados con el periodo perinatal. De un total de 25 025 sujetos incluidos, se identificaron 168 casos de psicosis y 88 casos de esquizofrenia diagnosticados con criterios claramente definidos. Además, adicionaron a su trabajo la información proveniente de un meta-análisis que incluyó nueve trabajos con datos comparables a los de su estudio.

La edad promedio de los padres para los sujetos «caso» fue de 29.6 años mientras que para la de los controles fue de 28.6, es decir una diferencia no significativa. Al dividir a los grupos de acuerdo a la edad del padre al momento de la gestación en ≥ 35 años, ≥ 40 años e ≥ 45 años no se mostraron diferencias significativas entre los casos y los controles. Tampoco se encontró asociación alguna con la edad materna en el momento de la gestación. Sin embargo, el estudio de meta-análisis reveló que las edades paternas ≥ 35 años, ≥ 45 años e ≥ 55 años se asociaron en forma acumulada a razones de momios de hijos con esquizofrenia de 1.28, 1.38 y 2.22 respectivamente. Estos datos fueron significativamente diferentes cuando se compararon con los obtenidos de sujetos de edad paterna menor a los 35 años. No se encontró además relación alguna con la edad materna al momento de la gestación. Los autores concluyen que sus resultados ponen en evidencia que el riesgo de esquizofre-

nia se incrementa en aquellos hijos de padres que los conciben en edades avanzadas. Estos datos son similares a lo encontrado previamente en otros estudios. En el total de los 10 estudios integrados en el análisis, como era esperable, los padres mayores de 55 años aportaron solamente el 0.6% de todos los nacimientos. Los hallazgos con respecto a esta relación son similares a lo identificado en otras enfermedades como por ejemplo ciertas neoplasias en las que se ha documentado que la edad del progenitor, por las mismas aberraciones cromosómicas, es un factor que incrementa el riesgo. Esta información deberá tomarse en cuenta cuando se proporcione consejo genético a las personas que así lo soliciten. Sin embargo, el impacto real de este factor sólo se conocerá en la medida en que se acumule información clínica al respecto.

(Ana Fresan Orellana)

Bibliografía

TORREY EF, BUKA S, CANNON TD y cols.: Paternal age as a risk factor for schizophrenia. How important is it? *Schizophr Res*, 114: 1-5, 2009.

Avances en la neurobiología de la esquizofrenia y del trastorno bipolar

■ Desde hace ya un tiempo se ha comprobado que la esquizofrenia se asocia a anomalías estructurales del cerebro; sin embargo, aún se desconoce en qué momento se inician y cómo evolucionan a lo largo del tiempo. Las imágenes obtenidas por resonancia magnética en estudios longitudinales, han demostrado que en las etapas iniciales del padecimiento se desarrolla en los pacientes un decremento progresivo del volumen cerebral, si bien hay discrepancias sobre cuáles regiones son las más afectadas. El patrón anatómico de estos cambios progresivos también se desconoce, por lo que en un reciente trabajo se efectuaron estudios repetidos de resonancia magnética en 16 pacientes esquizofrénicos a lo largo de dos años después del inicio de su primer episodio. Además, las imágenes se compararon con las de 14 sujetos sanos lo más similar posible en edad y sexo al grupo de pacientes. Para comparar las imágenes obtenidas se aplicó un procedimiento que combinó el análisis del patrón cortical con la evaluación estructural, utilizando un criterio de normalización de atrofia. Este procedimiento se aplicó para comparar diferencias en la contracción de la superficie cortical entre pacientes y controles.

La contracción de las superficies dorsales del lóbulo frontal fue significativamente mayor en los pacientes con un primer episodio de esquizofrenia. En forma global, la contracción de la superficie mostró patrones anatómicos similares entre pacientes y controles, si bien las de los primeros fueron de mayor magnitud en la superficie cerebral total. El patrón de cambio estructural en las etapas tempranas de la esquizofrenia es con-

sistente con la hipótesis de que el padecimiento afecta el desarrollo cerebral normal durante la adolescencia. Los cambios progresivos exagerados que se observan en los pacientes pueden estar reflejando un proceso acelerado en las tasas de poda sináptica, lo que da por resultado una pérdida excesiva de conectividad neuronal tal y como lo predice la hipótesis del neurodesarrollo de esta enfermedad.

En relación al trastorno bipolar, se considera que en la medida en que se puedan identificar anomalías neurobiológicas como marcadores de rasgo, se podrá conocer mejor la etiopatogenia de este grupo de padecimientos. Una revisión del tema publicada recientemente enumera los principales hallazgos en los campos de la inmunología, neuroendocrinología, biología molecular y de anomalías identificadas en estudios de neuroimágenes en el trastorno bipolar y que pueden servir como marcadores de rasgo, es decir, que puedan identificarse en pacientes en estado de eutimia o bien en familiares no afectados. Estas anomalías incluyen alteraciones en las funciones proinflamatorias y en las funciones del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Las alteraciones en las vías intracelulares de transducción de señales están indicadas por elevación de la actividad de la enzima protein-cinasa A (PKA) y por alteraciones en las señalizaciones intracelulares mediadas por calcio. Dentro de las anomalías encontradas en los estudios de imágenes, los hallazgos más consistentes incluyen la presencia de agrandamientos ventriculares y alteraciones de la sustancia blanca, lo cual representa posiblemente fenotipos intermedios de la enfermedad. Adicionalmente, los estudios con procedimientos de espectroscopia encuentran una reducción de las concentraciones de N-acetilpartato y de fosfo-monoéster en las regiones prefrontales. Las imágenes funcionales de pacientes en estado de eutimia muestran por su parte alteraciones en las redes neurales que regulan los estados emocionales. En estas se incluyen las regiones límbicas anteriores y las regiones ventral y dorsal prefrontales.

A pesar de que muchos trabajos han incluido muestras heterogéneas y han generado resultados contradictorios, hay suficiente evidencia para considerar la existencia de que en el trastorno bipolar existe un buen número de anomalías neurobiológicas de estructura y de función en distintos niveles, que pueden considerarse como marcadores de rasgo. La etiopatogenia del trastorno se podrá conocer con mayor precisión en la medida en que se desarrollen estudios clínicos que incluyan muestras más amplias y más homogéneas. También sería recomendable que utilicen diseños longitudinales para diferenciar a las anomalías neurobiológicas que están constantemente presentes en la enfermedad, de las que se presentan sólo en los episodios agudos en los que los síntomas se exacerbaban y se generan además modificaciones debidas al uso de fármacos.

(Francisco Romo Nava)

Bibliografía

SUN D, STUART GW, JENKINSON M y cols.: Brain surface contraction mapped in first-episode schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Mol Psychiat*, 14: 976-986, 2009.

LANGAN C, McDONALD C: Neurobiological trait abnormalities in bipolar disorder. *Mol Psychiat*, 14: 833-846, 2009.

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA
Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz
Programa DICIEMBRE 2009

CURSOS PARA PSIQUIATRAS Y OTROS PROFESIONISTAS

Nombre del curso	Coordinación	Fechas	Modalidad
Diagnóstico y tratamiento de las adicciones	Dr. Ricardo Nanni	Nov. 30 a Dic. 4	Presencial
Diagnóstico e intervención terapéutica en los trastornos alimentarios	Dr. Alejandro Caballero	Dic. 7 al 1	Presencial

INFORMES E INSCRIPCIONES

Dirección de Enseñanza

Tels.: (55) 4160 5119, 4160 5118, 4160 5137

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente

Fundador
Dr. Ramón de la Fuente

Editor de la publicación
Dr. Carlos Berlanga

Jefe del Departamento de Publicaciones
Dr. Héctor Pérez-Rincón

Dirección: Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco
Deleg. Tlalpan, 14370 México, D.F.

Departamento de Publicaciones:
Norma Vollrath, Mario Aranda Marqués, Elizabeth Cisneros

