



Información

Clínica

Volumen 12

Número 8

Agosto del 2001

La evaluación de la competencia maternal

■ Este estudio habla principalmente de los factores que influyen en la relación entre la madre y el recién nacido, principalmente de los que influyen en el maltrato y en el abandono. Pero esto no es lo más alarmante, sino la cantidad excesiva de niños muertos durante su primer año de vida, incluso durante sus primeras 24 horas de vida. Se menciona la importancia de los psiquiatras en estos casos, ya que ellos participan activamente en las evaluaciones de la competencia maternal.

La evaluación de la competencia maternal es la estimación de la capacidad de la madre para cuidar a su nuevo hijo. En esto influyen diversos factores, ya que la madre debe saber identificar las necesidades de su hijo y tratar de satisfacerlas. Pero hay algunas madres que padecen enfermedades mentales severas que, por desgracia, no identifican los médicos o que ellas se rehusan a aceptar, o bien, por falta de información no saben que sus problemas físicos, psicológicos y sociales pueden ser causa de una enfermedad. Aunque los psiquiatras no pueden declarar legalmente a un paciente como incompetente, sí pueden evaluarlo clínicamente para que las autoridades decidan sobre la custodia de los hijos.

Es alarmante ver las cifras de los Estados Unidos. Los datos indican que la mortalidad de los neonatos ha aumentado en un 50%. Este es el resultado del aumento de algunos factores sociales, como el abuso de sustancias y la desinstitutionalización de los enfermos mentales crónicos. Entre los años de 1985 y 1993, más de 970,000 personas fueron víctimas de maltrato, y hay muchas más de las que no se sabe. El 76% de esta cifra corresponde a menores de 4 años, el 45% de los cuales fue asesinado entre las primeras 24 horas y el primer año de vida, el 77% fue asesinado por sus padres: dos terceras partes por la madre y 80% por personas menores de 40 años. La razón por la que la mayor incidencia se dé en mujeres se debe a que los padres salen a trabajar y tienen otras actividades; en cambio, la madre pasa la mayoría del tiempo conviviendo con el hijo. Como vemos, las cifras son muy altas, por lo que es urgente conocer los factores que influyen en estos homicidios a fin de que se traten como un problema de salud pública para tratar de evitarlos.

Dejar que el niño siga viviendo con la persona o personas que lo maltratan es igual de erróneo que por una mala evaluación se separe al niño de sus padres. No se puede cometer este tipo de errores, porque el trauma innecesario por el que pasarían tanto los padres como el hijo es irreparable. Además, en estos casos

intervienen las autoridades legales, quienes estudian y evalúan la situación, tomando en cuenta los riesgos que corre el niño en ese momento o en el futuro. La obligación de la ley es darle protección inmediata al niño y después proceder legalmente en cuanto a los derechos de los padres respecto a sus hijos.

La ley toma en cuenta una serie de medidas para evaluar estos derechos, pero especialmente los derechos de los niños. No obstante esto no quiere decir que estas medidas sean las más correctas ni que sean infalibles.

- 1) Situaciones en las que se abandona al niño.
- 2) Situaciones en las que se le abandona o se le maltrata.
- 3) Conductas o estilos de vida que ponen en riesgo el desarrollo del niño e, incluso, su vida.
- 4) Deficiencia mental o enfermedad de los padres.
- 5) Pérdida de los derechos del niño por no conocerse sus necesidades.

Como podemos ver, estas situaciones abarcan un conjunto de características que pueden tener distintos componentes que hacen más difícil dictar sentencia.

Hay una serie de factores que influyen en estas situaciones: psicológicos, biológicos o sociales, o la interacción de todos ellos.

Contenido

La evaluación de la competencia maternal	43
Causas biológicas y tratamiento del trastorno de déficit de atención con hiperactividad	44
Propuestas para el tratamiento de la psicosis en adolescentes con trastorno bipolar	45
Mecanismos de acción del litio en el cerebro	47

Además, están sujetos a la cultura y a la sociedad, las cuales no son estáticas y cambian constantemente. Por ejemplo, la mayor probabilidad de que la madre sea incompetente es que sea soltera y que su embarazo no haya sido previamente deseado. Estas mujeres tienen pocos cuidados prenatales, por lo que puede haber complicaciones biológicas que causen que los bebés nazcan prematuramente o con alguna enfermedad. También influyen los problemas psiquiátricos anteriores. La falta de afecto de los padres a sus hijos causa en ellos efectos emocionales, psicológicos y sociales, lo cual es un importante motivo de preocupación en la relación madre e hijo.

El psiquiatra envía al neonato maltratado a casa con su madre después de evaluar el daño que le causó al niño. Es importante considerar la fortaleza y las limitaciones de la madre, porque el niño necesita de un adulto que conozca sus necesidades físicas, emocionales y sociales.

Se relata el caso de una madre de 38 años de edad, que llegó al hospital para ser atendida de parto. Tuvo que salir sin su hija porque durante su estancia, el personal de enfermería y los médicos se percataron de sus trastornos conductuales. Presentaba ideas paranoides, precisamente sobre el personal de enfermería, además de síntomas psicóticos. Afortunadamente, se le descubrieron a tiempo. Esta es una muestra del difícil trabajo de los médicos y de las enfermeras que tienen que lidiar con estos enfermos difíciles cuando no se reconocen a tiempo sus enfermedades mentales. Es importante hacer hincapié en el hecho de que la mayor parte de las mujeres que maltrata o abandona a sus hijos tiene enfermedades mentales severas, por lo que es muy difícil para ellas llevar una buena relación con su hijo.

Se identificaron los factores que influyen en la mala o buena competencia maternal para cuidar a los hijos. Uno de ellos se refiere a problemas psiquiátricos. En un estudio con 56 mujeres se observó que el 50% de ellas padecía enfermedades mentales, incluyendo:

- Trastornos posparto.
- Esquizofrenia.
- Trastorno bipolar.
- Trastornos severos de personalidad.
- Falta de control de sus impulsos.

El abuso de sustancias también es importante, ya que 50% de los casos de niños maltratados o abandonados está relacionado con este problema. Esto, y las enfermedades mentales impiden que las madres puedan controlar sus impulsos, sus juicios y su empatía.

Los siguientes factores también influyen en este problema:

- Los problemas cognoscitivos.
- Los trastornos físicos y neurológicos.
- La mala relación madre-hijo.
- La falta de apoyo.
- Las malas relaciones sociales y familiares anteriores.
- Los factores de riesgo de los niños.

Pero así como hay factores que influyen de manera negativa en esta relación, también hay predictores que arrojan buenos resultados: la capacidad para apreciar, cuidar y responsabilizarse de su embarazo; mantener una buena relación con los padres, ya que si la futura madre sufrió algún tipo de maltrato en su infancia es probable que también maltrate más adelante a su hijo.

La capacidad maternal puede ser evaluada constantemente durante la estancia de la madre en el hospital, durante la consulta, por medio de su relación con el médico, de la observación constante de las enfermeras, etc. Además, el psiquiatra que la evalúe deber hacer preguntas que le permitan darse cuenta de la posible incompetencia de la madre. Sin embargo, el médico debe

actuar con ética, informando a la madre sobre los beneficios y los riesgos que pueda correr; lo anterior puede hacerse en presencia de toda la familia.

Es importante tomar en cuenta el constante cambio de la sociedad, así como la influencia de la cultura y de la sociedad en la que se desenvuelve la madre, ya que estos estándares trascienden al igual que las culturas.

El papel de la psiquiatría en estos casos es de suma importancia, ya que permite que las evaluaciones tomen en cuenta los diversos factores que influyen en la competencia o en la incompetencia materna, pues es muy difícil decidir si una madre es competente o incompetente.

(B. Elisa Domínguez)

Bibliografía

CABRERA NJ, TAMIS-LEMONDA S y cols: Fatherhood in the XXI century. *Child Dev*, 71:127-136, 2000.
ROBINSON CC, MANDLEGO B y cols: Authoritative, authoritarian and permissive parenting practices: development of a new measure. *Psychol Reports*, 77:819-830, 1995.

Causas biológicas y tratamiento del trastorno de déficit de atención con hiperactividad

■ Los problemas clínicos de inatención, hiperactividad y conducta impulsiva en los niños se consideran como un trastorno cuando estas conductas son severas y causan un funcionamiento inapropiado en la casa y en la escuela.

Hay diversos estudios que indican que existe un factor genético importante, así como una alteración en el neurodesarrollo de los niños con trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

Procesos etiológicos

Actualmente no contamos con marcadores biológicos o psicológicos patognomónicos para el TDAH. Las principales alteraciones parecen estar relacionadas con cambios neuroquímicos en las vías catecolaminérgicas (especialmente la dopamina), y en las vías serotoninérgicas, así como con el deterioro del funcionamiento neuropsicológico, fundamentalmente de las funciones ejecutivas (memoria de trabajo, atención, inicio y mantenimiento de las actividades, en la respuesta inhibitoria y en la regulación afectiva).

Herencia

El TDAH tiene un rango estimado de heredabilidad del 70% al 90%, de acuerdo con diferentes estudios en gemelos. En general, no sigue patrones de segregación mendeliana, por lo que la etiología parece ser heterogénea. La forma de heredar el TDAH es compleja, por lo cual se dice que la influencia genética es oligogénica o poligénica, con gran influencia de los factores ambientales.

En los estudios en animales se ha encontrado que la hiperactividad puede resultar de una variedad de aberraciones

químicas, incluyendo la depleción de la noradrenalina cerebral y las alteraciones que postergan el aprendizaje, relacionadas con la baja densidad de los receptores D1. Los ratones a los que les falta el gen transportador de dopamina (DAT1) presentan hiperlocomoción, la cual disminuye con la administración de estimulantes. Asimismo, los ratones a los que les falta el gen receptor D3 muestran hiperactividad, implicando en ella al cromosoma 8.

Los estudios en seres humanos y en animales sugieren el papel que desempeña el sistema serotoninérgico, por encontrar bajos niveles del metabolito de la serotonina (5-hidroxiindolacético) en el fluido cerebroespinal de los pacientes que no controlan sus impulsos.

Las investigaciones en genética molecular se han enfocado a los estudios de asociación de genes candidatos, mismos que se han vinculado en forma concluyente al gen receptor D4 en el cromosoma 11p15.5, así como a las asociaciones con el gen transportador de dopamina DAT1 en el cromosoma 5p15.3. Recientemente se ha encontrado asociación con el receptor de dopamina D5, la dopamina B-hidroxilasa y la catecolamina-metiltransferasa. Asimismo, se ha encontrado una asociación entre el TDAH y la falta del alelo del complemento C4B en la región de mayor histocompatibilidad del cromosoma 6, misma que ha sido relacionada con los trastornos de la lectura.

Imágenes cerebrales

El TDAH se ha relacionado con alteraciones cerebrales estructurales y funcionales del control de impulsos y de la atención. El polimorfismo genético en los receptores de dopamina puede reducir la actividad dopaminérgica y alterar el desarrollo normal de los sistemas dopaminérgicos mesocorticales y nigroestriales. Los hallazgos imagenológicos en los niños con TDAH son la reducción del 10% de los lóbulos frontales (corteza prefrontal, dorsolateral y cíngulo anterior), la reducción del tamaño de los ganglios basales (núcleo caudado y globo pálido) y la reducción de algunas regiones del cuerpo calloso (*rostrum* y *splenium*) que comunican con las regiones frontoparietales.

Con la combinación de la resonancia magnética nuclear y las baterías de tareas inhibitorias se encontró en los adolescentes con TDAH la confirmación de la hipótesis de que las estructuras frontales normalmente intervienen en la respuesta inhibitoria y en el mal funcionamiento de este grupo. Al examinar los efectos del metilfenidato se observó una mayor activación frontal tanto en los pacientes con TDAH como en los sujetos normales, y solamente en el grupo de TDAH se observó una activación mayor en el estriado. En el grupo de sujetos normales la activación se encontró disminuida. En los adultos con TDAH se encontraron problemas en la corteza del cíngulo anterior.

Tratamiento

Hay dos modalidades de tratamiento para el TDAH: la farmacológica y la conductual. Las drogas estimulantes provocan una notable reducción de la hiperactividad, y la mejoría de la atención, de la conducta, de las interacciones interpersonales y de la realización de las funciones ejecutivas.

La escuela europea recomienda como tratamiento inicial las intervenciones psicosociales, pues el uso de estimulantes está restringido por la ley. En cambio, la escuela estadounidense ha aceptado la prescripción de medicamentos desde hace varias décadas.

Probablemente una de las mejores investigaciones con resultados aplicables en el área clínica sea el estudio de Jensen, publicado en los *Archives of General Psychiatry*, en 1999. En

esta investigación se observó a 579 niños con TDAH durante un tratamiento de 14 meses y el seguimiento aleatorio de cuatro grupos: con medicación, con terapia conductual intensiva y con apoyo comunitario convencional. El tratamiento con medicamentos y el combinado redujeron significativamente los síntomas que los otros tratamientos. El tratamiento combinado fue el mejor para disminuir los síntomas de desafío y agresividad internalizados, así como para mejorar las habilidades sociales reportadas por los maestros, las relaciones paternofiliales y la lectura, por lo cual se recomienda un tratamiento multimodal que incluya medicación, terapia conductual e intervenciones psicosociales.

(B. Elisa Domínguez, Francisco de la Peña)

Bibliografía

CURRAN S, TAYLOS EA: Attention deficit hyperactivity disorder: biological causes and treatments. *Current Opinion Psychiatry*, 13:397-402, 2000.

Propuestas para el tratamiento de la psicosis en adolescentes con trastorno bipolar

■ El trastorno bipolar puede presentarse durante la adolescencia y afectar el desarrollo social, emocional y educativo del joven. Su recurrencia a lo largo de la vida afecta de tal manera a los padres que les dificulta entender el tratamiento y las complicaciones del padecimiento a largo plazo.

La característica clínica esencial es la aparición de episodios de ánimo elevado o deprimido. Tanto el CIE-10 como el DSM-IV diferencian el ánimo elevado de la hipomanía y la manía, de acuerdo con su grado de severidad (con síntomas psicóticos o sin ellos), encontrándose que aumenta la energía, la actividad, la autoestima y las ideas de grandeza, y hay una sensación de bienestar. Igualmente el episodio depresivo se clasifica de acuerdo con su gravedad y la ausencia o presencia de síntomas psicóticos. El DSM-IV designa a los pacientes como cicladores rápidos cuando los episodios de manía o depresión ocurren por lo menos cuatro veces durante 12 meses, y el CIE-10 los designa como pacientes con ciclotimia.

Epidemiología

Se considera que de 20 a 40% de los trastornos bipolares se presentan antes de los 20 años de edad, y se ha encontrado una prevalencia del 1% con un rango equitativo entre hombres y mujeres.

Presentación clínica

Durante los cuadros depresivos, los jóvenes presentan síntomas de apatía, aislamiento social, pesimismo y pérdida del interés o

del placer. Frecuentemente se presenta también irritabilidad, aislamiento, mal desempeño escolar y sentimientos de desesperanza o ideación suicida.

En contraste, en los jóvenes con hipomanía o manía aumenta la actividad, se sienten llenos de energía, de confianza en sí mismos, y de ideas de grandeza; tienen expectativas y ambiciones irreales, y es frecuente que se irriten por no poder desarrollar sus planes, pudiendo llegar a la violencia y a la agresividad. En los estados afectivos mixtos coexisten la apatía con la sobreactividad o la euforia, y la pérdida de energía con agitación y disminución de la libido. En los cicladores rápidos, los periodos suelen ser de menor duración y más benignos que en los adultos.

Diagnóstico diferencial

El primer episodio maniaco puede ser parecido a una esquizofrenia, incluyendo el trastorno esquizoafectivo. Es importante discriminar la sintomatología de los trastornos de conducta y los cambios conductuales propios del adolescente. La evidencia de su periodicidad y su evaluación a través del tiempo permite hacer un diagnóstico certero. Un trastorno orgánico agudo o crónico puede presentarse con manía o hipomanía.

Evaluación

En la evaluación del paciente, se debe considerar la opinión de éste y sus padres sobre su conducta, su funcionamiento social y su estado emocional. Asimismo, puede ser de gran ayuda la información procedente del colegio para ampliar el conocimiento sobre su funcionamiento social, y para evaluar su funcionamiento cognoscitivo, especialmente su atención y su concentración.

Es importante evaluar el riesgo potencial de que se suicide, su grado de impulsividad y su participación en actividades en las que se corren riesgos. Para evaluar las características del examen mental se debe considerar su grado de conciencia sobre su enfermedad y su actitud respecto al tratamiento. No debe omitirse la evaluación física para descartar la posible presencia de una enfermedad orgánica aguda, condicionante de la sintomatología. Se harán pruebas de laboratorio: conteo general de células sanguíneas, pruebas de funcionamiento renal, hepático y tiroideo, y se buscarán metabolitos de drogas en la orina. El electroencefalograma (EEG), la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM) pueden ser de gran utilidad para encontrar las causas o indicadores de antecedentes de organicidad.

Tratamiento

En el tratamiento se incluirá la fase aguda depresiva o maniaca y el periodo interepisódico para evitar la aparición de un nuevo cuadro, y se considerará si hay necesidad no sólo de administrar farmacoterapia, sino también de efectuar intervenciones psicosociales.

Manejo de un episodio depresivo

Los episodios depresivos de leves a moderados pueden tratarse a base de psicoterapia, pero los episodios severos requieren de un tratamiento farmacológico. Los medicamentos más estudiados en esta población son los antidepresivos tricíclicos, aunque recientemente también se ha estudiado la eficacia de la fluoxetina. Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) podría ser la droga de elección. Es importante considerar que del 20 al 30% de los pacientes que presentan un trastorno

depresivo temprano pueden desarrollar un trastorno bipolar. Cuando se emplea la farmacoterapia es importante tomar en cuenta el riesgo de que se precipite un cuadro maniaco, en cuyo caso se debe cambiar el antidepresivo y prescribir un moderador cortical; lo mismo debe hacerse para aumentar la eficacia antidepresiva en casos de depresión resistente.

Manejo de un episodio maniaco

Hay dos estrategias de tratamiento: prescribir un moderador cortical, o bien, un tranquilizante mayor. Las preparaciones de litio se han usado como la sustancia de elección entre los estabilizadores del ánimo, pero también el valproato y la carbamazepina han dado un resultado adecuado para considerarlos como una primera línea de tratamiento. Los nuevos antipsicóticos atípicos, como la risperidona y la olanzapina, han resultado adecuadamente eficaces, además de producir menos efectos colaterales, a diferencia del haloperidol, que ha sido el antipsicótico tradicional.

En los cicladores rápidos o con trastornos mixtos hay algunas evidencias, principalmente en adultos, de que el litio no produce una buena respuesta, por lo que pueden usarse medicamentos de primera línea como la carbamazepina y el valproato. Las dosis recomendadas de litio deben obtener niveles séricos de 0.8 meq/l; las dosis recomendadas son entre 1000 y 3000 mg de valproato diariamente, y una dosis de carbamazepina que no sobrepase los 1200 mg. La dosis debe aumentarse gradualmente, y deben hacerse exámenes periódicos de los niveles sanguíneos.

Generalmente, la gente joven responde rápidamente al tratamiento y sólo en algunas ocasiones se requiere tomar en consideración la terapia electroconvulsiva. Esta sólo se ha utilizado en pacientes de más de 16 años.

Tratamiento interepisódico

Después de cualquier episodio agudo es necesario someter al paciente a un tratamiento con estabilizadores del ánimo y continuarlo por lo menos de 6 a 9 meses después de su recuperación. Debe acordarse con el paciente y su familia la suspensión del medicamento, y reducirlo gradualmente bajo una estricta supervisión médica. Asimismo, se debe orientar a los padres y al paciente sobre los muchos cambios, tanto físicos, sociales y educativos, que podría manifestar, y sobre el riesgo de las recaídas y las señales de alarma.

Intervención psicosocial

Es importante una intervención multimodal que incluya la individual y la familiar; el acuerdo entre la familia y el paciente para que tome sus medicamentos; hacerles notar la naturaleza del padecimiento, y que reconozcan la enfermedad para prevenir las recaídas. Asimismo, otros elementos que se deben tomar en cuenta son la educación y la rehabilitación, así como el apoyo de las personas de su edad.

(B. Elisa Domínguez)

Bibliografía

CLARK A: Proposed treatment for adolescent psychosis 2: Bipolar illness. *Advances Psychiatric Treatment*, 7:143-149, 2001.

Mecanismos de acción del litio en el cerebro

■ Desde hace aproximadamente cincuenta años se descubrió la eficacia terapéutica del litio en el tratamiento del trastorno bipolar (TB). La evidencia de los diferentes mecanismos de acción ha ido del transportador iónico y la liberación regulada de neurotransmisores presinápticos, pasando por la regulación de receptores postsinápticos y la cascada de regulación de señales, hasta la expresión de genes y los cambios neuroplásticos; sin embargo, el foco de la investigación se ha mantenido en la habilidad única del catión monovalente para alterar señales en regiones críticas del cerebro. La interpretación de los estudios debe tomarse con cautela ya que muchos hallazgos provienen de estudios *in vitro* y en animales, que no incorporan los niveles dinámicos de concentración del ser humano y el inicio de la acción del litio.

El litio y la transportación iónica

Los canales de acceso iónico, regulados por la adenosin triptofano (ATP) o por la energía libre de los gradientes de concentración, regulan la distribución del litio a través de la membrana celular. El litio tiene la mayor energía de hidratación de todos los metales alcalinos de su serie, lo que lo hace similar en tamaño a los cationes divalentes, como el Ca y el Mg. Los eritrocitos se han utilizado como modelo para el estudio de la transportación del litio. El influjo de éste dentro de la célula se lleva a cabo por medio de la difusión pasiva. En los mecanismos de transportación del litio intervienen el sodio y la bomba de sodio y potasio (Na,K-ATPasa). Se ha observado que la administración crónica de litio disminuye la actividad de la Na,K-ATPasa, particularmente en el hipocampo. Estos hallazgos han llevado a considerar que parte de la patogénesis de los trastornos afectivos puede relacionarse con la disfunción membranal. La reducción de la acción de la Na,K-ATPasa explica por qué el Ca se encuentra incrementado en las células periféricas de los pacientes bipolares. Las altas concentraciones de litio en las espinas dendríticas de hasta 5 o 10 veces el estado normal pueden presentarse posteriormente como un tren de estímulos sinápticos. El litio se puede acumular más selectivamente en las neuronas de elevada actividad sináptica.

Los sistemas de neurotransmisión y de neuropéptidos

Los primeros estudios se enfocaron a la regulación de los componentes presinápticos, sin embargo, en años recientes se han enfocado al estudio de los eventos postsinápticos. La evidencia actual apoya el hecho de que el litio actúa en múltiples sitios que modulan la neurotransmisión. El litio parece reducir la actividad dopaminérgica pre y postsináptica. En el sistema colinérgico, el litio aumenta la respuesta mediada por el receptor. El litio aumenta la actividad inhibitoria del GABA y ha demostrado reducir la neurotransmisión excitatoria glutamatergica. El efecto neto de la administración crónica del litio parece estar relacionada con su habilidad para alterar el equilibrio de los caminos de señalización de los neurotransmisores y de los neuropéptidos.

La dopamina

Presinápticamente, el litio incrementa el intercambio de la dopamina en regiones específicas, y decrementa la formación del neurotransmisor. De acuerdo con la teoría de que la manía se

asocia con la supersensibilidad de los receptores de la dopamina, se ha estudiado el efecto del litio en esta área y se ha encontrado que el tratamiento con éste decrementa la supersensibilidad inducida por el haloperidol. El tratamiento con litio no ha dado resultados congruentes en la regulación de los receptores D1 o D2, lo que sugiere su posible participación en un sitio posreceptor de la acción del litio. También se ha observado que el litio bloquea los cambios conductuales inducidos por las anfetaminas, como el aumento de la actividad motora en animales, y el efecto euforizante en los pacientes deprimidos.

La norepinefrina (NE)

El efecto presináptico de la NE parece ser bifásico. Los incrementos tempranos en la recaptura y en la síntesis de la NE son seguidos por el retorno al nivel basal con la administración crónica de litio. El tratamiento con litio aumenta la subsensibilidad al receptor que sigue al tratamiento antidepresivo; además, el litio previene la supersensibilidad b adrenérgica inducida por la depleción del neurotransmisor. La acumulación del AMPc, mediada por el receptor β adrenérgico, disminuye con el tratamiento agudo de litio. Después del tratamiento crónico, se facilita la liberación de NE, posiblemente debido al efecto de los autorreceptores alfa2 presinápticos.

La serotonina

El litio aumenta presinápticamente la neurotransmisión de serotonina. El tratamiento con litio produce una subsensibilidad de los receptores 5-HT1A presinápticos inhibitorios, lo que condiciona el incremento de la liberación del 5-HT por impulso. El tratamiento agudo con litio aumenta el efecto de activación de la vía serotoninérgica, lo que puede explicar la eficacia del litio en los tratamientos coadyuvantes con antidepresivos.

La acetilcolina

El tratamiento crónico con litio aumenta varias respuestas conductuales que son mediadas colinérgicamente. El litio puede bloquear el desarrollo de la supersensibilidad del receptor en el sistema colinérgico. Parece haber un mecanismo de acción posreceptor en este sistema.

El GABA

El tratamiento con litio aumenta los niveles de GABA. El tratamiento crónico con litio decrementa la unión gabaérgica de baja afinidad en el estriado y en el hipotálamo. Los receptores GABAb aumentan en el hipocampo después de un tratamiento crónico con litio, así como con otros anticonvulsivantes.

El glutamato

El tratamiento agudo con litio aumenta la liberación de glutamato. El aumento de la liberación parece ser resultado de la inhibición de la recaptura presináptica del mismo.

Los neuropéptidos (NP)

Hay varios NP que intervienen en el tratamiento con litio: los péptidos opiodes, la sustancia P, la taciquinina, el neuropéptido Y, la neurokinina A y la calcitonina. Se ha observado que después del tratamiento con litio aumentan algunos NP en algunas regiones del cerebro; paralelamente aumenta el RNAm, lo que sugiere que el litio, al menos en parte, regula la expresión genética.

El ciclo del fosoinositol

El litio es un potente inhibidor de la enzima intracelular inositol monofosfatasa, y el tratamiento con litio puede depletar las células de inositol. La espectroscopía con RNM cuantitativa con protones ha demostrado un decremento significativo del mio-inositol en el lóbulo frontal derecho. La reducción del mio-inositol precede a la mejoría de los síntomas anímicos, lo que demuestra que hay una disociación temporal entre los cambios del mio-inositol y la respuesta clínica.

La adenilciclase (AC)

Se ha demostrado que el litio interactúa de manera importante en este sistema de segundos mensajeros. La acción del litio en el sistema del AC está mediada por una competencia directa con el Mg, sin embargo, la atenuación de la actividad del sistema AC que sigue al tratamiento crónico con litio no es antagonizada por el Mg, pero es reversible por el incremento en las concentraciones del GTP, lo que implica que el efecto crónico del litio puede estar mediado a nivel de las proteínas G. Los efectos colaterales de la diabetes insípida y el hipotiroidismo subsindromático parecen estar mediados por el sistema AC.

Las proteínas G (PG)

Hay evidencia para suponer que la Galfa s, la Galfa i1 y la Galfa i2 presentan una regulación hacia abajo en la corteza de las ratas después de administrarles crónicamente litio.

Los sustratos de proteínas cinasas y proteínas cinasas C (PCK)

Un componente crucial de la señalización con el AMPc es la PKA, que es el principal mediador de la acción del AMPc en el SNC. La administración crónica del litio ha demostrado incrementar las unidades reguladoras y catalíticas de la PKA, lo que conlleva al incremento de la unión a AMPc, principalmente en la corteza temporal. Algunos efectos profilácticos a largo plazo del litio se relacionan con el sistema límbico por vía del diacilglicerol regulado por el PKC.

La expresión genética y la neuroplasticidad

La expresión genética. El efecto terapéutico del litio requiere de días a semanas, y los efectos de discontinuarlo tardan de semanas a meses, lo que sugiere que la acción terapéutica del litio en el cerebro produce cambios neuroplásticos a largo plazo, mediados por regulación genética. El gen C-fos actúa como un encendedor de la actividad genética, y el litio afecta a este gen a diferentes dosis y en diferentes lugares.

El remodelaje neuroplástico y citoesquelético. El litio puede actuar como un inhibidor de la cinasa glicógeno sintetasa

(GSK)3beta, y fosforiliza varias proteínas, incluyendo las proteínas asociadas a los microtúbulos. El litio induce la defosforilación de las proteínas tubulares y reduce su unión a los microtúbulos. Esta reducción se acompaña de un *spreading* axonal y de un incremento en las áreas de conos de crecimiento y en el perímetro.

Conclusión

Son múltiples los factores que intervienen en el mecanismo de acción del litio, ya que ninguno es independiente. Seguirán describiéndose nuevas vías de acción que faciliten el abordaje terapéutico.

(Francisco de la Peña)

Bibliografía

LENOX RH, HAHN CG: Overview of the mechanism of action of lithium in the brain: fifty-year update. *J Clin Psychiatry*, 61:5-15, 2000

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente

Director Emérito
Dr. Ramón de la Fuente.

Editor de la publicación:
Dr. Gerardo Heinze.

Jefe del Departamento de Publicaciones:
Dr. Héctor Pérez-Rincón.

Dirección: Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco
Deleg. Tlalpan, 14370 México, D.F. Teléfono: 655-28-11.
Fax: 655-04-11.

Subscripción anual 2001

	Nacional	Extranjero*
Instituciones	\$ 180.00	USD 55.00
Personas físicas	\$ 180.00	USD 45.00
Estudiantes con credencial vigente	\$ 90.00	USD 45.00
Números sueltos o atrasados	\$ 30.00	USD 5.00

* Estos precios incluyen el correo aéreo.

Departamento de Publicaciones:

Angélica Bustamante, Norma Vollrath, Mario Aranda Marqués y Elizabeth Cisneros.

